

С. М. Головлева, Ю. А. Москвичев, Е. М. Алов,
Д. Б. Кобылинский, В. В. Ермолаева

СИНТЕЗ НОВЫХ ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛСУЛЬФОНИЛ- И АРИЛТИОУКСУСНЫХ И -ПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

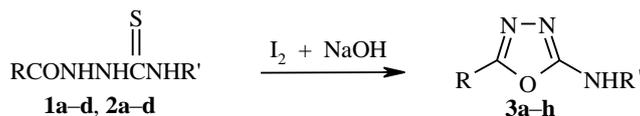
Синтезирован ряд новых замещенных 1,3,4-окса(тия)диазолов и триазолин-3-тионов на основе тиосемикарбазидов и нитрилов арилтио-, арилсульфонилюксусных и -пропионовых кислот. Предложен механизм реакции получения 2-амино-5-замещенных-1,3,4-тиадиазолов из карбоновых кислот в среде полифосфорной кислоты.

Ключевые слова: оксадиазол, тиадиазол, тиосемикарбазид, триазолин-3-тион, ПФК, циклизация.

Среди производных 1,3,4-окса(тия)диазолов и 1,2,4-триазолов выявлены вещества, которые обладают противовоспалительной, анальгетической, противовирусной, антибактериальной и другими видами биологической активности [1–5]. На их основе получено большое количество лекарственных препаратов, а также полимеров, красителей и т. д. Поскольку о методах синтеза и исходных соединениях для такого типа веществ в литературе имеются ограниченные сведения [6], представляет интерес разработка новых эффективных путей их получения, расширение ассортимента и выявление путей практического использования.

В данной работе описано получение некоторых новых замещенных 1,3,4-окса(тия)диазолов и триазолин-3-тионов исходя из синтезированных нами ранее арилсульфонил-, арилтиоуксусных и -пропионовых кислот, а также их производных, проявляющих ярко выраженную биологическую активность [7, 8]. На их основе двумя путями были получены 1-замещенные и 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды **1**, **2**: реакцией гидразидов арилсульфонил-, арилтиоуксусных и -пропионовых кислот с роданидом калия или фенилизотиоцианатом [9] и ацилированием тиосемикарбазидов хлорангидридами арилтио-, арилсульфонилюксусных и -пропионовых кислот [10].

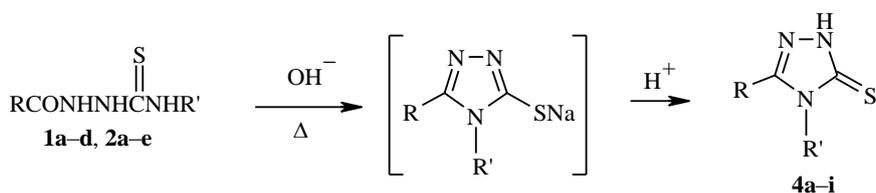
Производные 1,3,4-оксадиазола **3** получены посредством окислительной циклизации 1-замещенных и 1,4-дизамещенных тиосемикарбазидов **1**, **2** в присутствии гидроксида натрия и иода в среде этанола при 90 °С. Выходы целевых соединений при этом составили 60–70 %. Некоторые характеристики полученных продуктов представлены в таблице.



1a-d, 3a-d R' = H; **2a-d, 3e-h** R' = C₆H₅; **3a,e** R = 4-ClC₆H₄SO₂CH₂CH₂;
3b,f R = BrC₆H₄SO₂CH₂; **3c,g** R = 4-CH₃C₆H₄SCH₂CH₂; **3d,h** R = 4-BrC₆H₄SCH₂

В ИК спектрах оксадиазолов **3a-h** наблюдаются полосы, соответствующие деформационным (970 см⁻¹) и валентным (1000 см⁻¹) колебаниям группы –C–O–C–. Интенсивная дублетная полоса в области 3450 см⁻¹ связана с валентными колебаниями аминогруппы. В спектрах имеется также полоса поглощения валентных колебаний группы C=N при 1650 см⁻¹.

Циклодегидратацией тиосемикарбазидов **1** и **2** в щелочной среде осуществлен синтез 5-замещенных 1,2,4-триазилин-3-тионов **4**.



4a-d R' = H; **4e-i** R' = C₆H₅; **4a,e** R = 4-ClC₆H₄SO₂CH₂CH₂; **4b,f** R = BrC₆H₄SO₂CH₂;
4c,g R = 4-CH₃C₆H₄SCH₂CH₂; **4d,h** R = 4-BrC₆H₄SCH₂; **2e, 4i** R = C₆H₅

В качестве щелочного циклизующего агента использовались этилат натрия в этиловом спирте или водный раствор гидроксида натрия. Следует отметить, что гидроксид натрия является более активным циклизующим агентом для тиосемикарбазидов (время проведения реакции сокращается с 12 до 2 ч), что позволяет сделать вывод о ионном механизме реакции.

С целью выявления оптимальных условий синтеза исследовано влияние концентрации гидроксида натрия и температуры на выход 1,2,4-триазилин-3-тиона **4i**. Было установлено, что максимальный выход (85–90%) достигается при температуре реакции 60 °С и концентрации гидроксида натрия 10%.

Характеристики синтезированных соединений **3**, **4** представлены в таблице.

В ИК спектрах соединений **4a-i** имеются два максимума поглощения при 1350–1340 и 1325–1320 см⁻¹, характерные для колебаний группы C=S в 1,2,4-триазилин-3-тионах, а также интенсивная полоса поглощения при 1525–1520 см⁻¹, колебаний группы NH(C=S)NR и отсутствуют полосы поглощения групп SH и CSH, что указывает на то, что данные соединения имеют структуру 1,2,4-триазилин-3-тионов, а не таутомерных им 3-меркапто-1,2,4-триазолов.

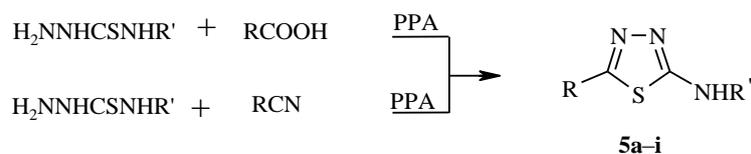
В литературе представлено большое количество методов синтеза 2-амино-5-замещенных 1,3,4-тиадиазолов [6] с разнообразными вариациями внутри каждого из них. Обычно используется двухстадийный метод, заключающийся в ацилировании тиосемикарбазид хлорангидридами

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	S		
3a	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	<u>42.27</u>	<u>3.5</u>	<u>10.82</u>	176–180	40
		41.74	3.5	11.14		
3b	C ₉ H ₈ BrN ₃ O ₃ S	<u>32.76</u>	<u>2.2</u>	<u>9.86</u>	194–197	48
		33.96	2.52	10.06		
3c	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS	<u>53.57</u>	<u>5.67</u>	<u>14.15</u>	156–159	40
		56.15	5.57	13.65		
3d	C ₉ H ₈ BrN ₃ OS	<u>39.11</u>	<u>2.44</u>	<u>11.31</u>	158–161	45
		37.76	2.8	11.19		
3e	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	<u>54.11</u>	<u>4.04</u>	<u>8.84</u>	230–233	42
		52.82	3.88	8.81		
3f	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ S	<u>44.07</u>	<u>2.8</u>	<u>8.47</u>	254–256	45
		45.69	3.05	8.12		
3g	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ OS	<u>67.78</u>	<u>5.28</u>	<u>9.87</u>	200–202	43
		65.57	5.5	10.3		
3h	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ OS	<u>51.52</u>	<u>3.17</u>	<u>8.79</u>	220–225	42
		49.72	3.31	8.84		
4a	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S ₂	<u>37.58</u>	<u>3.46</u>	<u>20.64</u>	234–235	86
		39.54	3.32	21.11		
4b	C ₉ H ₈ BrN ₃ O ₂ S ₂	<u>32.9</u>	<u>2.1</u>	<u>18.71</u>	210–212	87
		32.34	2.4	19.16		
4c	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ S ₂	<u>54.00</u>	<u>5.44</u>	<u>26.01</u>	208–210	84
		52.56	5.21	25.51		
4d	C ₉ H ₈ BrN ₃ S ₂	<u>35.02</u>	<u>2.24</u>	<u>20.82</u>	224–225	82
		35.76	2.65	21.19		
4e	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S ₂	<u>49.03</u>	<u>3.56</u>	<u>16.94</u>	267–268	89
		50.59	3.71	16.88		
4f	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S ₂	<u>44.44</u>	<u>2.69</u>	<u>15.57</u>	242–243	90
		43.9	2.93	15.61		
4g	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S ₂	<u>65.3</u>	<u>5.41</u>	<u>19.31</u>	236–237	88
		62.35	5.23	19.58		
4h	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ S ₂	<u>47.42</u>	<u>2.98</u>	<u>16.39</u>	267–268	93
		47.62	3.17	16.93		
4i	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ S	<u>66.03</u>	<u>4.22</u>	<u>12.55</u>	234–236	89
		66.40	4.35	12.65		
5a	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S ₂	<u>37.84</u>	<u>3.47</u>	<u>20.99</u>	277–278	89
		39.54	3.32	21.11		
5b	C ₉ H ₈ BrN ₃ O ₂ S ₂	<u>32.83</u>	<u>2.03</u>	<u>18.97</u>	289–291	78
		32.34	2.4	19.16		
5c	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ S ₂	<u>53.07</u>	<u>5.08</u>	<u>25.23</u>	268–270	88
		52.56	5.21	25.51		
5d	C ₉ H ₈ BrN ₃ S ₂	<u>35.54</u>	<u>2.43</u>	<u>21.82</u>	272–273	76
		35.76	2.65	21.19		
5e	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S ₂	<u>50.87</u>	<u>3.56</u>	<u>17.7</u>	315–316	95
		50.59	3.71	16.88		
5f	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S ₂	<u>42.9</u>	<u>2.67</u>	<u>16.39</u>	302–304	84
		43.9	2.93	15.61		
5g	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S ₂	<u>60.26</u>	<u>5.47</u>	<u>19.78</u>	257–258	89
		60.35	5.23	19.58		
5h	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ S ₂	<u>47.73</u>	<u>2.81</u>	<u>17.44</u>	284–286	86
		47.62	3.17	16.93		
5i	C ₉ H ₉ N ₃ S	<u>56.78</u>	<u>4.23</u>	<u>16.33</u>	202–204	87
		56.54	4.71	16.75		

карбоновых кислот и последующей циклизации промежуточных ацил-тиосемикарбазидов [9]. В известных методиках для этой цели применяются различные дегидратирующие агенты. Самые распространенные из них – серная кислота, оксохлорид фосфора, хлористый бензоил, хлористый ацетил. Не все указанные вещества являются легко доступными и удобными для применения; к тому же они часто вступают в побочные реакции, существенно снижая выход продуктов и усложняя их выделение.

Нами впервые были предприняты попытки получить 2-амино-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы **5** в одну стадию реакцией арилтио-, арилсульфонилуксусных и -пропионовых кислот или их нитрилов с тиосемикарбазидом в среде полифосфорной кислоты (ПФК).

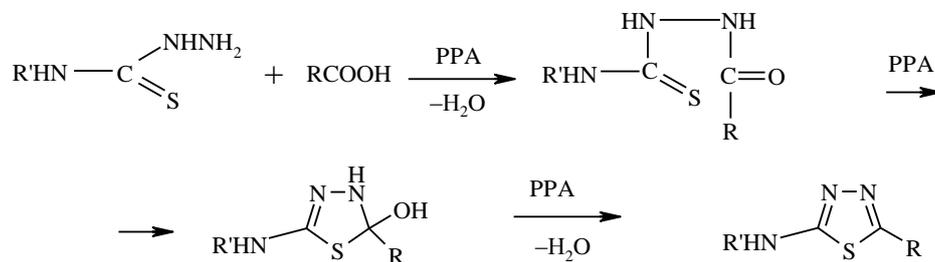


5a-d, i R' = H; **5e-h** R' = C₆H₅; **5a,e** R = 4-ClC₆H₄SO₂CH₂CH₂; **5b,f** R = BrC₆H₄SO₂CH₂; **5c,g** R = 4-CH₃C₆H₄SCH₂CH₂; **5d,h** R = 4-BrC₆H₄SCH₂; **5i** R = C₆H₅CH₂

ПФК обладает хорошей растворяющей способностью и содержит ангидридные группы, за счет которых связывает выделяющуюся воду в реакциях дегидратации. При этом ее эффективная кислотность не изменяется. В отличие от серной кислоты ПФК не является окислителем, не вступает в реакции ароматического замещения и менее склонна к инициированию перегруппировок [11].

Исследование влияния температуры и продолжительности реакции карбоновых кислот с тиосемикарбазидом на выход целевых продуктов позволило определить оптимальные условия проведения реакции: температура 130–140 °С, время 3–4 ч, мольное соотношение реагентов 1:1. Выходы целевых продуктов в этом случае достигают 40%.

Вероятно, процесс протекает следующим образом:



Использование в качестве исходных соединений нитрилов позволило значительно увеличить выход продуктов **5a–i**: максимальный выход (70–80%) достигается при 100–110 °С. Следует отметить, что реакция протекает в довольно узком интервале температур и ниже 90 °С практически не идет, а при более высоких наблюдается сильное осмоление целевых соединений.

В большинстве случаев целевые продукты не требуют длительной очистки и получаются достаточно чистыми после первой перекристаллизации из этанола или ДМФА. Строение синтезированных соединений доказано спомощью ИК спектроскопии и ЯМР ¹H. Чистота контролировалась методом ТСХ и неводного потенциометрического титрования.

Отсутствие депрессии температур плавления образцов, полученных разными способами, свидетельствует об их идентичности. Это подтверждают также данные ЯМР ¹H и ТСХ. Характеристики соединений **5a–i** представлены в таблице.

В ИК спектрах 2-амино-5-замещенных 1,3,4-тиадиазолов **5** наблюдаются полосы поглощения в области 1520, 1490, 1385, 1235, 1040 и 865 см⁻¹, характерные для колебаний 1,3,4-тиадиазольного кольца [12], а также полосы поглощения при 1320–1300 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям связи C–N в ароматических аминах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2-Амино- и 2-фениламино-5-замещенные 1,3,4-оксадиазолы (3a–h). К суспензии 0.01 моль соответствующего тиосемикарбазида **1** или **2** в 150 мл этанола при охлаждении и перемешивании добавляют 5 мл 4 н. раствора NaOH, затем по каплям раствор иода в 5% водном растворе KI до тех пор, пока при комнатной температуре реакционная масса сохраняет цвет иода. Полученную смесь нагревают до кипения и осторожно добавляют раствор иода до не исчезающей окраски. Массу охлаждают до 20 °С, выливают на лед, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают теплой водой, сушат и перекристаллизовывают из водного ацетона.

5-Замещенные 1,2,4-триазолин-3-тионы (4a–i). А. Смесь 0.01 моль тиосемикарбазида **1** или **2** и 0.03 моль натрия в 30 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании 12 ч. Реакционную массу упаривают досуха при пониженном давлении, остаток экстрагируют горячей водой (3×30 мл). Водный экстракт охлаждают до 5 °С и подкисляют 10% CH₃COOH до pH 5.5. Выпавший осадок продукта **4** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Средний выход 87%.

Б. Суспензию 0.01 моль тиосемикарбазида **1** или **2** в 100 мл 5 % раствора гидроксида натрия кипятят 2 ч и далее выдерживают 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, суспендируют при перемешивании в 200 мл воды и добавляют 5% раствор HCl до pH 4.5–5.0. Образовавшийся осадок продукта **4** отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из этанола. Средний выход 85%.

2-Амино-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы (5a–i). В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, термометром, механической мешалкой и капельной воронкой, наливают 25 мл полифосфорной кислоты, к которой добавляют 0.01 моль тиосемикарбазида. Полученную смесь нагревают на масляной бане при постоянном перемешивании до 50 °С. Затем в колбу загружают 0.01 моль соответствующей кислоты или нитрила и массу выдерживают 3 ч строго при 100–110 °С. Затем реакционную смесь выливают в воду, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 25% водный аммиак до pH 9–10. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат при температуре 60 °С. Полученный продукт **5** перекристаллизовывают из смеси диметилформамид–этанол, 3:7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, Р. С. Белан, Т. Н. Пылова. *Справочник по пестицидам*, Химия, Москва, 1985, 95, 98.
2. Д. С. Ворд, Э. Лилли, А. с. СССР 725558, *Б. И.*, № 12, 255 (1980).
3. К. Д. Ларионов, *Химиотерапия злокачественных опухолей*, Москва, 1962.
4. В. С. Чернов, *Цитостатические вещества в химии злокачественных новообразований*, Москва, 1964, 62, 66, 180.
5. Н. Д. Платонова, в кн. *Вопросы химии злокачественных опухолей*, Москва, 1960, 167.
6. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996.
7. Г. Г. Левковская, Ю. И. Крюкова, Ю. А. Москвичев, Г. С. Миронов, Г. Г. Крюкова, А. Н. Мирскова, М. Г. Воронков, *Хим.-фарм. журн.*, 431 (1984).
8. Е. М. Алов, С. Э. Новиков, А. В. Никифоров, Ю. А. Москвичев, Г. Г. Крюкова, Т. М. Смирнова, Б. Я. Беренев, М. А. Нефедова, Пат. СССР 1806134; *Б. И.*, № 12, 180 (1993).
9. В. И. Келарев, В. А. Караханов, С. Ш. Гасанов, Г. В. Морозова, К. П. Куатбекова, *ЖОрХ*, **29**, 388 (1993).
10. *Органикум*, Мир, Москва, 1992, **1**, 487.
11. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, **3**, 1970.
12. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Мир, Москва-Ленинград, 1966.

*Ярославский государственный
технический университет,
Ярославль 150023, Россия
e-mail: sver@future.ystu.yar.ru*

*Поступило в редакцию 18.07.2000
После доработки 11.03.2001*