

На правах рукописи

ЕСЬКОВ

Андрей Анатольевич

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
1,2,3- ДИТИАЗОЛОВ**

02.00.03 — органическая химия

А в т о р е ф е р а т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2005

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского
Российской Академии Наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор химических наук,
Яровенко Владимир Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор
Шевелев Святослав Аркадьевич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Институт Элементоорганических Соединений
им. А. Н. Несмеянова, РАН

Защита диссертации состоится 13 мая 2005 года в 11 часов на заседании диссертационного совета К.002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу. Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 6 апреля 2005 года

Ученый секретарь
диссертационного совета К.002.222.01 при ИОХ РАН
доктор химических наук

Родиновская Л. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Дитиазолы находят широкое применение в синтезе различных продуктов, обладающих полезными свойствами. Особое место среди них занимает реакционноспособный 1,2,3-изомер, уникальность которого заключается в том, что в зависимости от условий процесса и природы заместителей на начальном этапе реакции в этом цикле может происходить разрыв различных связей (C-S, N-S или S-S), обуславливающий образование разнообразной гаммы конечных веществ, включая различные гетероциклы. На основе 1,2,3-дитиазолов синтезированы продукты, обладающие широким спектром биологической активности: гербициды, фунгициды, инсектициды, антибактериальные и противогрибковые соединения.

Естественно, что указанные свойства стимулируют дальнейшее развитие химии этого класса соединений и в первую очередь разработку новых способов их получения. Методы синтеза производных 1,2,3-дитиазола немногочисленны и требуют мягких условий в силу упоминавшейся высокой реакционной способности. Одним из наиболее удобных способов является взаимодействие доступного 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолий хлорида (соль Аппеля) с первичными аминами или соединениями, содержащими активный метиленовый фрагмент. Формально, здесь в процессе образования дитиазолов, сопряженных с C=N или C=C фрагментами происходит последовательное отщепление двух протонов от одного атома азота или углерода субстрата.

Существенным расширением этого подхода могли стать процессы, в которых во взаимодействие с солью Аппеля удалось вводить группы, содержащие атомы азота или углерода с одним атомом водорода. При таком варианте, наряду с упомянутыми группами, субстрат должен содержать фрагменты, обеспечивающие элиминирование второго протона. Такими фрагментами могли быть напряженный цикл, двойная связь или система неопределенных связей, соединенных с атомом, который атакуется солью Аппеля. Такого типа превращения ранее не были известны, более того возможность их проведения даже не обсуждалась, что побудило нас разработать этот новый способ получения производных 1,2,3-дитиазола, основанный на реакциях, сопровождающихся отщеплением двух протонов от разных атомов азота и углерода и исследовать превращения полученных дитиазолов в различные гетероциклические продукты.

Цель исследования. Цель работы заключалась в создании нового общего способа получения производных 1,2,3-дитиазола и исследовании их реакционной способности.

Научная новизна. В диссертации предложена новая методология создания производных 1,2,3-дитиазола, основанная на использовании реакций, в ходе которых происходит элиминирование протонов от разных атомов азота и углерода субстрата. Впервые исследовано взаимодействие N-монозамещённых гидразонов альдегидов с солью Аппеля, в результате чего предложен подход к широкому ряду ранее не описанных азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола. Показана возможность создания производных N-винил-1,2,3-дитиазолиминов реакцией азиридинов с солью Аппеля. Исследованы превращения полученных производных 1,2,3-дитиазола в различные гетероциклические соединения. Установлено, что азометиленовые производные 1,2,3-дитиазола, содержащие азидную группу рядом с азогруппой, превращаются в бензотриазол. Взаимодействие азопроизводных с этилендиамином приводит к образованию дигидроимидазолов; при термоллизе азометиленовых производных в диметилформамиде получается триазол.

Показано, что 1,2,3-дитиазолы, сопряженные с N-винильным фрагментом, под действием аминов гладко превращаются в ранее не описанные полифункциональные производные тиазола. Обнаружено, что при взаимодействии дитиазолимина с реагентом Ловессона образуется тиазол, содержащий тиамидную группу. Предложен способ синтеза продуктов, с непосредственно соединенными тиазольными и 1,2,4-оксадиазольными циклами. Разработан новый метод получения тиазолилтетразолов взаимодействием дитиазолимина с органическими азидами в условиях высокого давления. Изучено методом РСА тонкое строение азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола, производных триазола и тиазолилтетразола.

Практическая ценность. Впервые показана возможность использования в синтезе производных 1,2,3-дитиазола реакций, сопровождающихся элиминированием атомов водорода от разных атомов азота и углерода субстрата. Разработаны методы синтеза новых производных 1,2,3-дитиазола, позволяющие получать дитиазольный цикл, соединенный с азометиленовым или N-винильным фрагментами. На основе новых подходов из 1,2,3-дитиазолов синтезированы ранее не описанные производные бензотриазола, дигидроимидазола, триазола и широкий ряд полифункциональных производных

1,3-тиазола, содержащих амидные, тиаамидные, дигидроимидазольные, 1,2,4-оксадиазольные и тетразольные фрагменты. Для полученных соединений обнаружена антивирусная и антибактериальная активность.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации одна статья опубликована, вторая находится в печати. Основные результаты научного исследования представлены в виде тезисов на V Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), 19th International Congress of Heterocyclic Chemistry (State University Fort Collins, Colorado, U.S.A., 2003), VII Научной школе конференции по органической химии, (Екатеринбург 2004), I Молодёжной Конференции ИОХ РАН. (Москва 2005).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 98 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена способам получения и реакционной способности 1,2,3-дитиазолов. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 89 наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Разработка новых методов получения производных 1,2,3-дитиазола

Наиболее удобный метод синтеза производных 1,2,3-дитиазола основан на реакции 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолий хлорида (соль Аппеля) (**1**) с различными N или C нуклеофилами. Реакции соли Аппеля с аминами или веществами с активным метиленовым фрагментом, как правило, сопровождаются отщеплением двух атомов водорода от одного атома субстрата (схема 1).

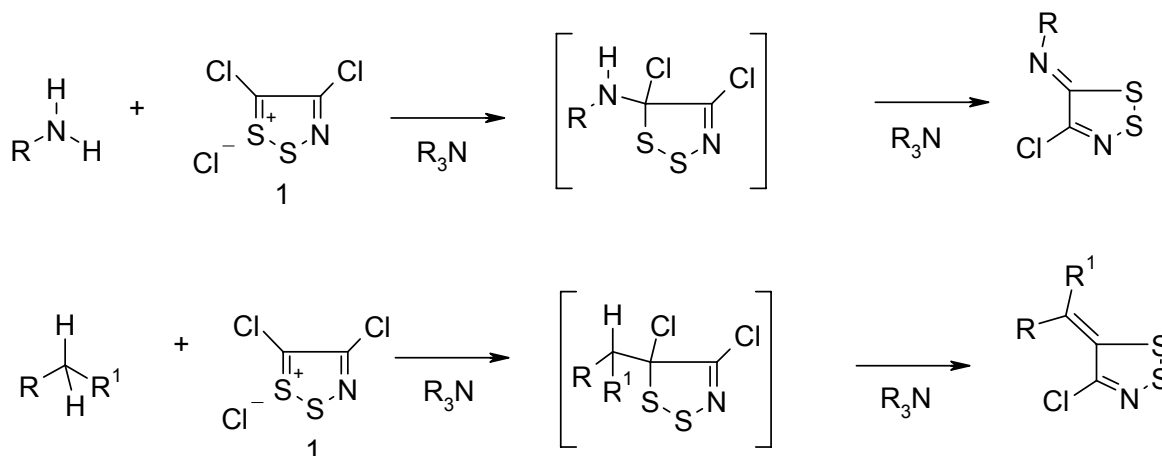


Схема 1

Мы предположили, что процессы, сопровождающиеся элиминированием протонов от разных атомов субстрата, будут реализоваться при взаимодействии N-монозамещенных гидразонов альдегидов **2-4** с солью Аппеля (**1**), приводящим к продуктам с сопряженными неперекрещиваемыми связями, соединенными с дитиазольным циклом **6-8** (схема 2).

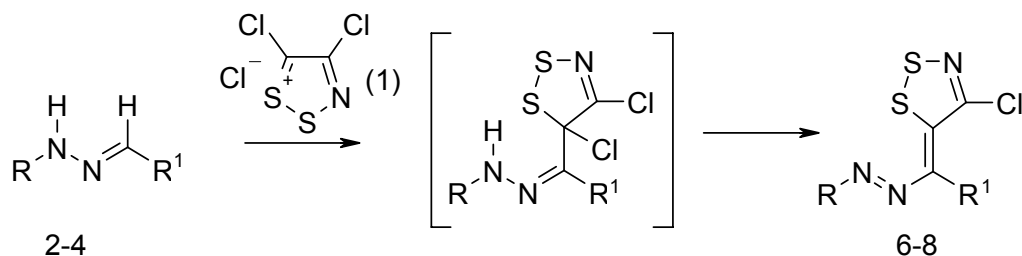
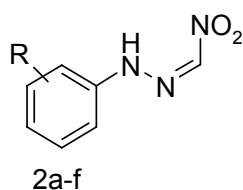
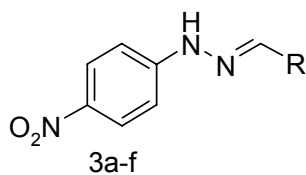


Схема 2

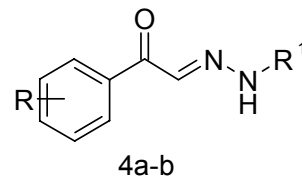
Исследовалось взаимодействие соли Аппеля с рядом гидразонов **2-4**, содержащих у имидного атома углерода нитрогруппу, арильные или гетарильные кольца.



2a, R = 2-CN
2b, R = 2-F
2c, R = 2-NO₂
2d, R = 2-MeO
2e, R = 2-MeS
2f, R = 2-N₃



3a, R = 2-NO₂C₆H₄-
3b, R = 3-NO₂C₆H₄-
3c, R = 5-нитрофуран-2-
3d, R = 5-(4-ClC₆H₄)-1,3-тиазол-2-
3e, R = 5-(4-BrC₆H₄)-1,3-тиазол-2-
3f, R = 5-(2,4-diClC₆H₃)-1,3-тиазол-2-



4a, R = 4-F; R¹ = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃-
4b, R = 3-CH₃; R¹ = 4-NO₂C₆H₄-

Соединения **2a-f** получили реакцией солей арилдiazония с нитрометаном, соединения **3a-c** и **4a-b** - из соответствующих альдегидов, соединения **3d-f** - взаимодействием гидразона тиосемикарбазида **5** с бромкетонами (схема 3).

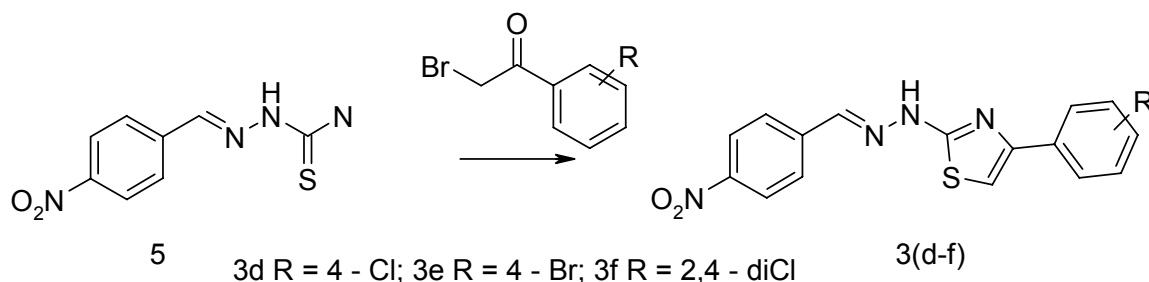


Схема 3

Известно, что гидразоны, не содержащие подвижный атом водорода при α -углеродном атоме (по отношению к азометинной группировке) могут находиться в виде двух прототропных таутомеров **a** и **b** (схема 4).

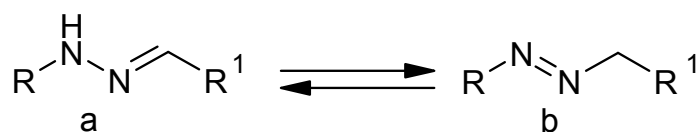


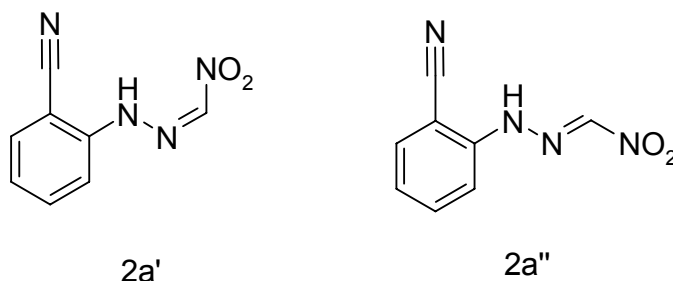
Схема 4

На основании данных ^1H ЯМР спектроскопии и двухмерных корреляционных спектров H-C (HSQC) и NOYSE был сделан вывод о том, что полученные нами нитрогидразоны находятся исключительно в гидразонной форме **a**.

Например, в протонном спектре нитрогидразона **2a** найдены два синглета при 8.70 м.д. и 11.90 м.д. Синглет при 8.70 м.д. имеет корреляционный пик в спектре HSQC при 8.70/143 м.д., что позволяет отнести его к CH фрагменту. Соответственно, уширенный синглет при 11.90 м.д. может быть отнесен как NH протон, так как он не имеет соответствующего корреляционного пика в спектре HSQC и уширен, вероятно, вследствие обменных процессов.

Анализ NOESY спектра подтверждает строение продукта конденсации. Спектр содержит интенсивный кросс-пик между NH и CH протонами (11.90/8.70 м.д.), а также кросс-пик меньшей интенсивности между NH и CH- α протоном бензольного кольца.

Суммируя данные спектров NOESY и гетероядерной корреляции, соединению **2a** была приписана структура гидразонного тауомера **2a'** или **2a''** (Схема 5).



(Схема 5)

Исследовалось влияние растворителей и природы основания на протекание реакции между гидразонами нитроформальдегида и солью Аппеля Установлено,

что при проведении реакции в хлористом метиле в присутствии триэтиламина или DBU образовывались сложные смеси продуктов, не содержащие соответствующих азопроизводных. Однако, при использовании пиридина, менее основного, чем триэтиламин или DBU, реакция прошла успешно и привела к образованию соответствующих азопроизводных 1,2,3-дитиазола **6a-f**. Растворители оказывают существенное влияние на протекание реакции. Так, при проведении реакции в ТГФ азопроизводные **6a,b** либо не образуются, либо выход их резко падает, по-видимому, из-за снижения электрофильности соли Аппеля в этом более полярном, чем хлористый метил, растворителе. Заместители в бензольном кольце нитрогидразонов не оказывают заметного влияния на протекание процесса. Выходы продуктов, полученных из гидразонов, содержащих бензольные кольца с электроноакцепторными или электронодонорными заместителями, оказались соизмеримы.

Вместе с тем, замена нитрогруппы в нитрогидразонах на арильный или гетарильный фрагмент снижает подвижность имидного атома водорода и поэтому получить из соединений **3a-f** соответствующие азопроизводные **7a-f** удалось при использовании более основного, чем пиридин, коллидина.

Наличие карбонильной группы между фенильным кольцом и альдегидной группировкой в гидразонах **4a-b** затрудняет реакцию, что заставляет, как и в случае гидразонов **3a-f**, использовать коллидин. Возможно, это объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми карбонильной группой, нивелирующими электроноакцепторный эффект, который должен был способствовать реакции.

Строение азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола доказывалось на основании спектральных характеристик, элементного анализа и было подтверждено также методом рентгеноструктурного анализа.

Процесс образования азометиленовых производных (**6-8**), по-видимому, включает генерацию соответствующего аниона **A** или **B** под действием основания, который затем присоединяется к электрофильной молекуле соли Аппеля и после 1,4 элиминирования гидразинового протона и аниона хлора от дитиазольного цикла происходит образование азопроизводного 1,2,3- дитиазола. (Схема 6)

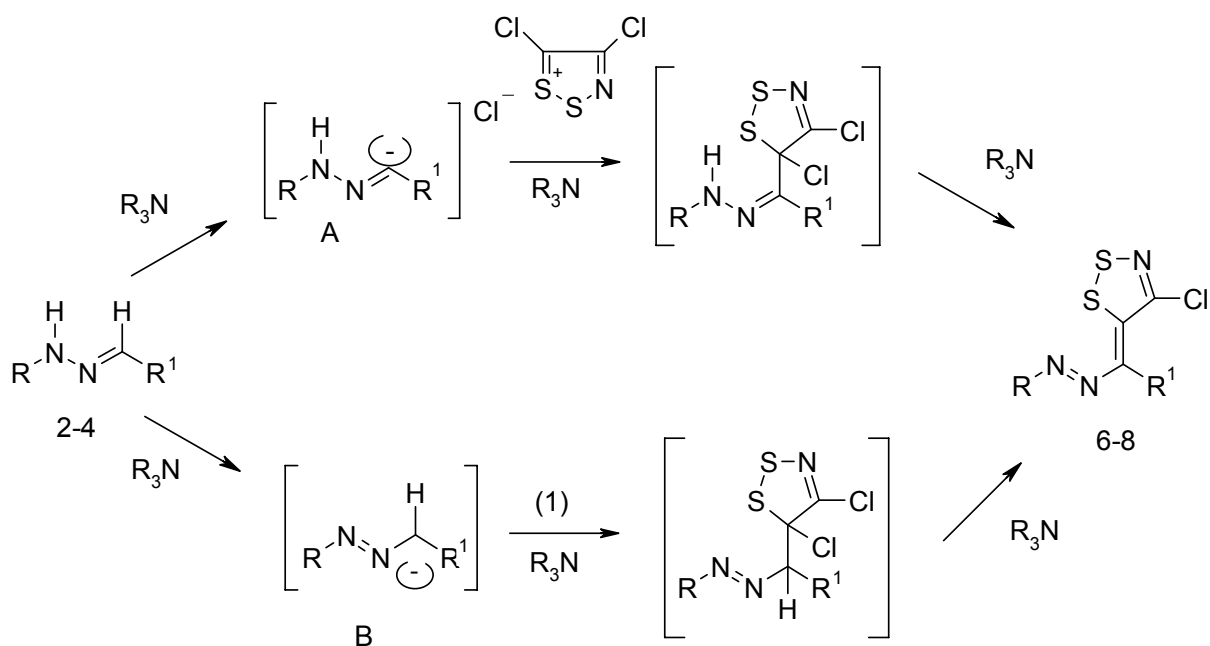


Схема 6

Таким образом, реакция N-монозамещённых гидразонов альдегидов с солью Аппеля сопровождается отрывом двух протонов от различных атомов N и C, что радикально отличает этот процесс от реакций с участием соли Аппеля, описанных в литературе, где отрыв двух протонов происходит от одного атома N или C.

1.2. Синтез N-винил 1,2,3-дитиазолов из азиридина и соли Аппеля.

В данном разделе описывается взаимодействие соли Аппеля (1) с производными азиридинкарбоновой кислоты **9a,b** и 2-бензоил-3-фенилазиридином (**9c**).

Если образование азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола начинается с атаки по углеродному атому субстрата, то реакция соли Аппеля с азиридинами **9** должна начинаться с атаки по атому азота и приводить к аддуктам **10**, которые после раскрытия трехчленного цикла и отщепления второго протона от атома углерода будут превращаться в N-винил 1,2,3-дитиазолимины **11** (схема 7).

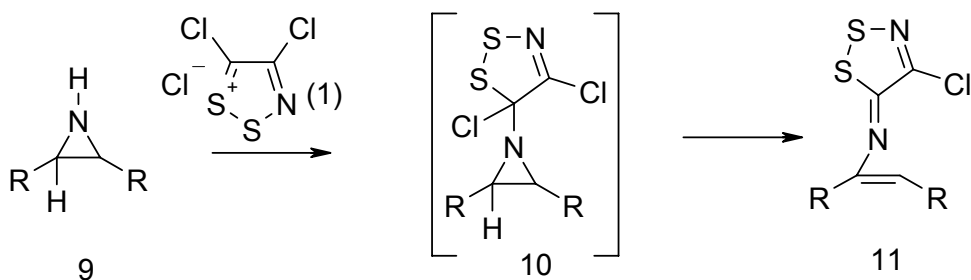


Схема 7

Оказалось, что при взаимодействии соли Аппеля **1** с эфиром или амидом азиридинкарбоновой кислоты **9a,b**, имеющих *транс* – конфигурацию, в хлористом метиле получается один из возможных изомеров **11a** или **11b** с *цис* - расположением протона и сложноэфирной или амидной группы и геминальным расположением протона и бензольного кольца. По-видимому, раскрытие азиридинового цикла и образование двойной связи носит достаточно синхронный характер (схема 8).

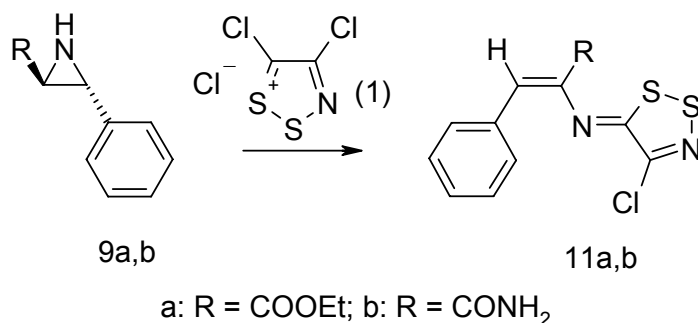


Схема 8

Замена хлористого метилена на более полярный растворитель, тетрагидрофуран, не приводит к появлению новых изомеров.

В спектре NOESY дитиазолимина **11a** наблюдались корреляционные пики H/CH₃ (7.08/1.22), H/CH₂ (7.08/4.21) и H_{ortho}/CH (7.61/7.22), подтверждающие *цис* - расположение указанных протона и сложноэфирной группы, а также геминальное расположение протона и бензольного кольца. Также, дополнительным фактом, указывающим на *цис* - расположение является наличие дуплета триплетов в ¹³C NMR со сдвигом 124.15 м.д. и константами J_{C/CH₂}/J_{C/CH(Ar)} = 158.64/5.13 Hz. ¹³C NMR спектр дитиазолимина **11b** имеет сигнал дуплета триплетов 141.63 м.д. с константами J_{C/NH₂}/J_{C/CH(Ar)} = 156.89/4.88 Hz, что указывает на геминальное расположение протона и бензольного кольца при углероде и цисоидное расположение амидной группы и указанного протона как и в предыдущей структуре **11a**.

В то же время реакция соли Аппеля с азиридином **9c**, имеющего также *транс* -конфигурацию, приводит к образованию двух изомерных 1,2,3-дитиазолиминов **11c** и **11d**, которые образуются в результате отрыва протонов из разных положений азиридинового цикла (схема 9).

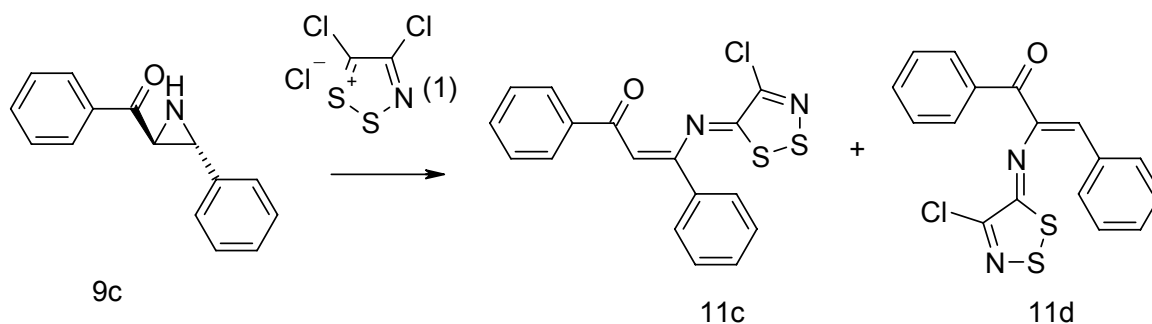


Схема 9

Сигналы в ЯМР спектрах полученных соединений не противоречат структурам **11c** или **11d**, однако не дают возможность сделать выбор между ними, в связи с чем, положение дитиазолиминного фрагмента определялось на основании дальнейших превращений соединения **11d** в тиазолилтетразол **21d** и тиазол **19d**, а продукта **11c** в тиазол **19c** (схемы 18 и 22).

Оказалось, что растворитель оказывает существенное влияние на протекание реакции с 2-бензоил-3-фенилазиридином (**9c**). При добавлении пиридина к смеси азиридина **9c** и соли Аппеля (**1**), в хлористом метилене образуется смесь изомеров с общим выходом 80% и с соотношением иминов **11c** и **11d** равным 1:9 соответственно. В то же время, при проведении реакции в тех же условиях в более полярном растворителе – тетрагидрофуране, соотношение иминов меняется на противоположное и становится равным 8:2.

По-видимому (схема 10), для аддукта **10'** реакция начинается с отрыва атома хлора и наведения частичного положительного заряда на обоих углеродных атомах азиридинового цикла. Последующее отщепление протона более вероятно от углеродного атома, находящегося в α -положении к карбонильной группе, что должно приводить к образованию одного изомера. Однако, когда заместителем R является бензоильная группа, создающая стерические препятствия для образования более вероятного продукта **11c**, реакция направляется в сторону образования продукта **11d**.

Влияние растворителя на реакцию можно, по-видимому, объяснить тем, что полярный растворитель лучше сольватирует промежуточное соединение **A**, чем соединение **B**, и поэтому в полярном растворителе больше получается изомера **11c**, чем **11d**.

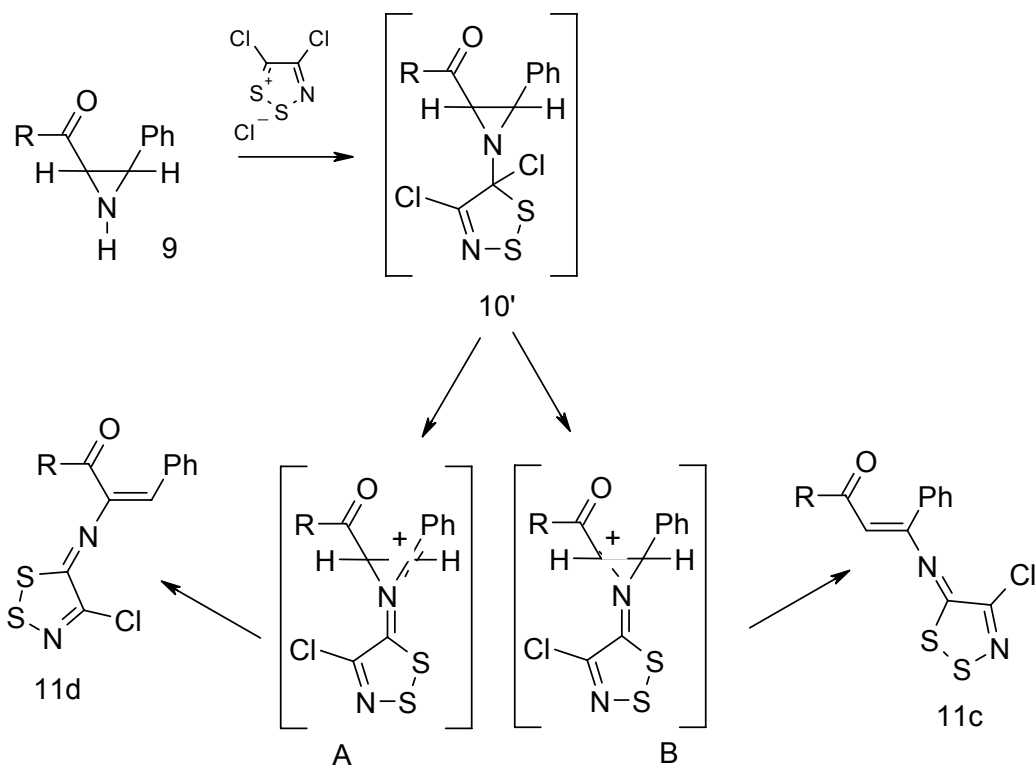


Схема 10

Таким образом, предложенный нами подход позволяет синтезировать из азиридина ранее не известные производные 1,2,3-дитиазола. При этом, как и в случае с гидразонами, в процессе взаимодействия соли Аппеля с азиридинами происходит отщепление протонов от двух разных атомов субстрата.

2. Исследование реакционной способности 1,2,3-дитиазолов

2.1. Превращения азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола

Изучена реакционная способность ряда азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола (6-8). При этом особое внимание уделялось продуктам с вицинально расположенными заместителями, что позволяло вовлекать последние в формирование гетероциклических структур.

Установлено, что при термоллизе соединения **6f**, содержащего азидную группу в *орто*- положении относительно азогруппы, получается с хорошим выходом ранее не описанный бензотриазол **12**, содержащий 1,2,3-дитиазольный фрагмент (схема 11).

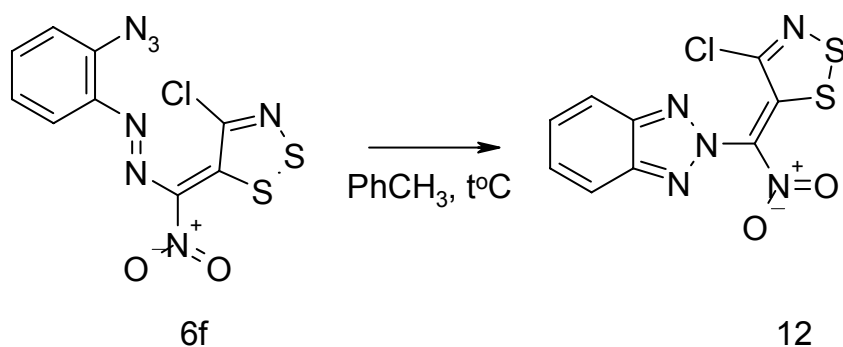


Схема 11

При непродолжительном кипячении азопроизводного **6a** в диметилформамиде образуется триазол **13**, структура которого доказана на основании данных PCA (схема 12). Возможная схема этой необычной реакции обсуждается в диссертации.

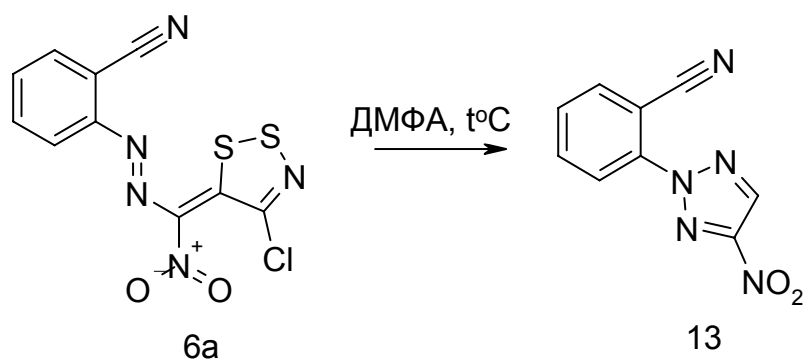
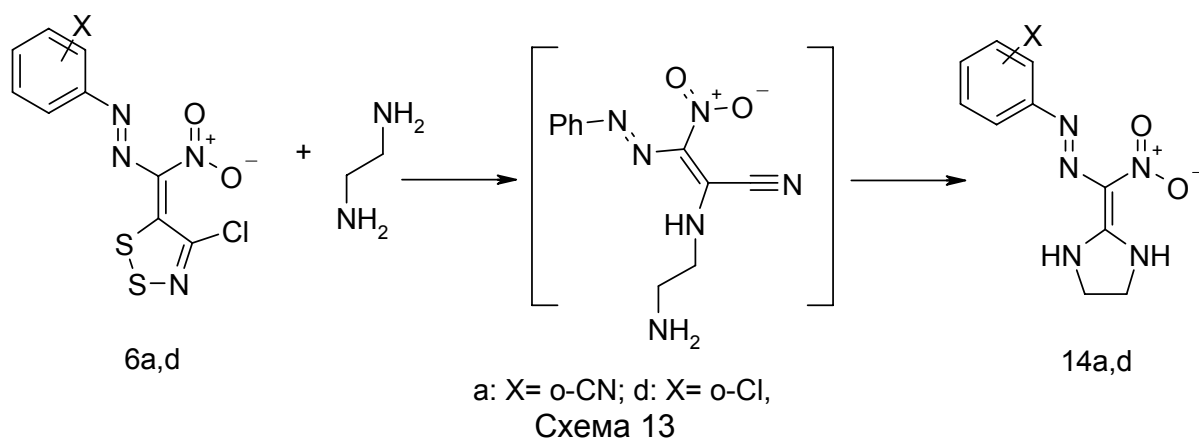


Схема 12

Ранее в литературе было описано взаимодействие аминов с 1,2,3-дитиазольным циклом, которое сопровождалось раскрытием цикла и образованием нитрильного фрагмента. Мы предположили, что при использовании диамина может произойти внутримолекулярная реакция циклизации, которая приведет к созданию гетероциклической структуры. Действительно, при взаимодействии азопроизводных **6a,d** с этилендиамином получились ранее не описанные дигидроимидазолы **14a,d** (схема 13).



2.2. Превращения N -винил 1,2,3-дитиазолов

В диссертации исследована возможность создания новых производных тиазола из полученных выше N-винил 1,2,3-дитиазолов. Определенные предпосылки для этого направления имелись в литературе, где было показано, что нагревание дитиазолимина (**15**), сопряженного с бензольным кольцом, приводит к образованию 2-цианобензотиазола (**16**) (схема 14).

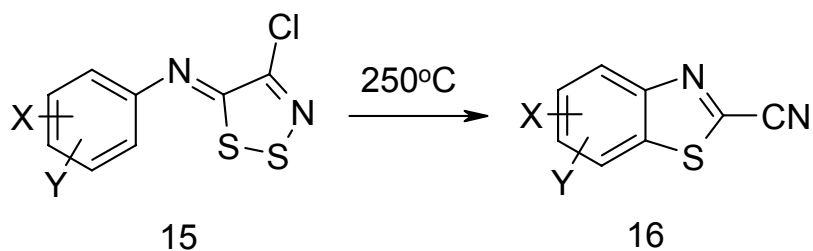
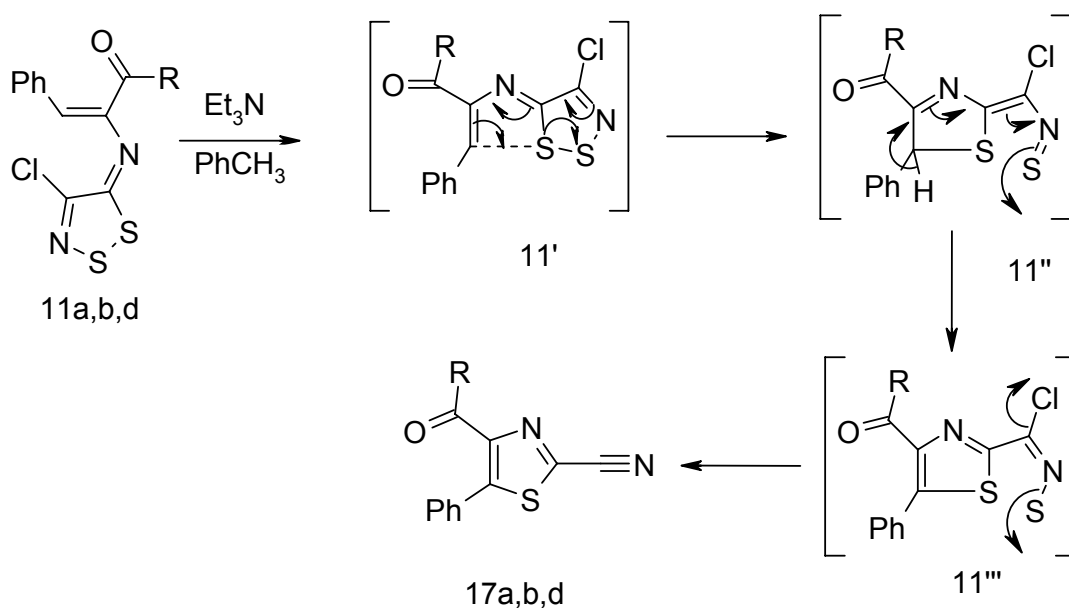


Схема 14

Однако в полученных нами соединениях протекание аналогичного процесса не было очевидным. Оказалось, что при кипячении дитиазолиминов **11a,b,d** в толуоле в присутствии триэтиламина образуются 4-бензоил-5-фенил-2-циано-1,3-тиазолы **17a,b** и **d** (схема 15). Реакция идет и без триэтиламина, но с меньшим выходом и в течение большего времени. Возможная схема реакции включает в себя на первом этапе атаку электронами двойной связи атома серы и разрыв дисульфидной связи. После отрыва протона от образующегося дигидротиазола, а затем атомов серы и хлора образуется тиазол. Атом серы в дисульфидном фрагменте в соединениях **11a,b** и **d** атакуется электронами двойной связи, а не электронами ароматического кольца, как в соединении **15** и поэтому циклизация происходит при более низкой температуре.



a: R = OEt; b: R = NH₂; d: R = Ph

Схема 15

При нагревании дитиазолимина **11d** в толуоле в присутствии воды не происходит образования амидной группы, а выделяется лишь циантиазол **17d**. В то же время, если эту реакцию проводить в присутствии воды и триэтиламина, то получаются тиазолы **18a,b** и **d**, содержащие амидную группу (схема 16). В связи с тем, что циантиазол **17d** при нагревании в толуоле в присутствии воды и триэтиламина превращается в соединение **18d**, образование амидной группы при нагревании дитиазоиминов в присутствии воды и триэтиламина в толуоле может, по-видимому, происходить как на стадии промежуточных продуктов, например соединения **11'''** (схема 15), так и из нитрильной группы.

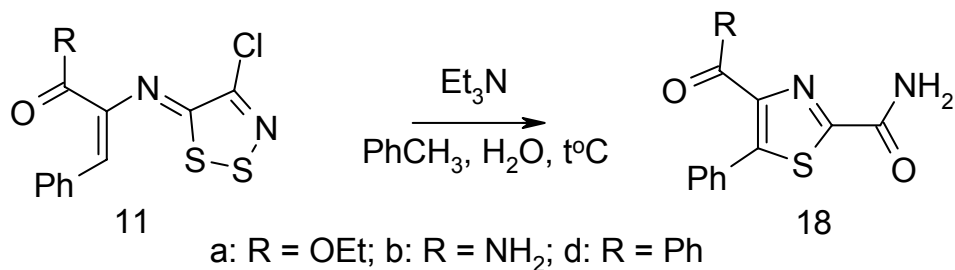


Схема 16

При взаимодействии дитиазолов **11a-d** в тетрагидрофуране с аммиаком или аминоэтанолам получают тиазолы **18a,b,d,d'** с амидными группами (схема 17)

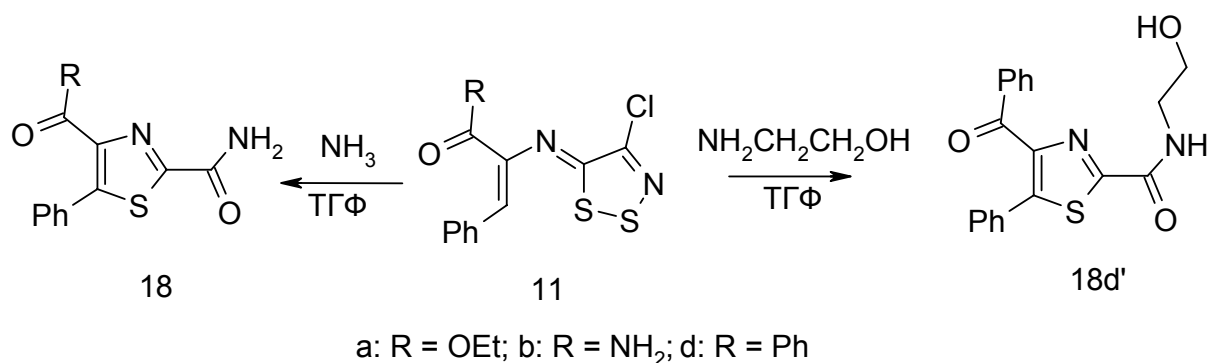
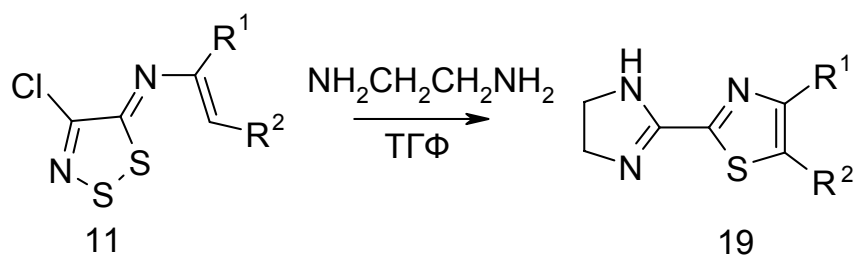


Схема 17

При использовании этилендиамина реакция сопровождается внутримолекулярной циклизацией, которая приводит к образованию дигидроимидазолилтиазолов **19c** и **d** (схема 18).



d: $\text{R}^1 = \text{PhCO}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; c: $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{PhCO}$;

Схема 18

Реакции проходят в мягких условиях при комнатной температуре. По-видимому, на первом этапе под действием аминов происходит расщепление дитиазольного цикла, далее после присоединения второй молекулы амина образуются ключевой енаминный фрагмент, обуславливающий гладкую циклизацию в дигидротиазольный цикл. После отщепления протона и перегруппировки с участием аминогруппы образуются амидины, превращающиеся под действием воды в амидные группы или в случае использования этилендиамина в дигидроимидазольный цикл (схема 19).

В отличие от наших данных, ранее было известно, что при взаимодействии аминов с дитиазолиминами, свободных от заместителей, не образуются гетероциклические соединения, а получают только продукты расщепления дитиазольного цикла.

Как отмечалось выше, при термоллизе дитиазолиминов в присутствии воды и триэтиламина амидная группа может образовываться из промежуточных продуктов. Представлялось интересным исследовать возможность превращения функциональных групп промежуточных продуктов в тиаамидную группу под действием реагента Ловессона (RL). Ранее такое взаимодействие не исследовалось.

Оказалось, что кипячение дитиазолимина **11d** с реагентом Ловессона в толуоле без добавления воды и триэтиламина в течение четырех часов приводит к образованию тиазола **20**, с тиамидной функцией (схема 20).

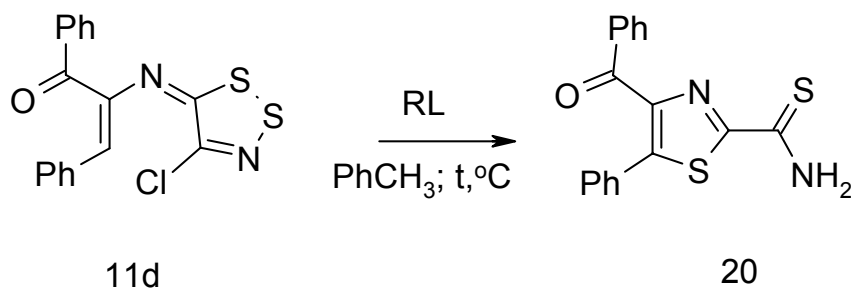


Схема 20

Исходя из того, что при термоллизе дитиазолов в толуоле без триэтиламина и воды реакция заканчивается в течение 30 часов и получается только нитрильная группа, тиаамидный фрагмент, по-видимому, получается на стадии взаимодействия реагента Ловессона с промежуточными продуктами реакции, например, с соединением **11d'''** (схема 21).

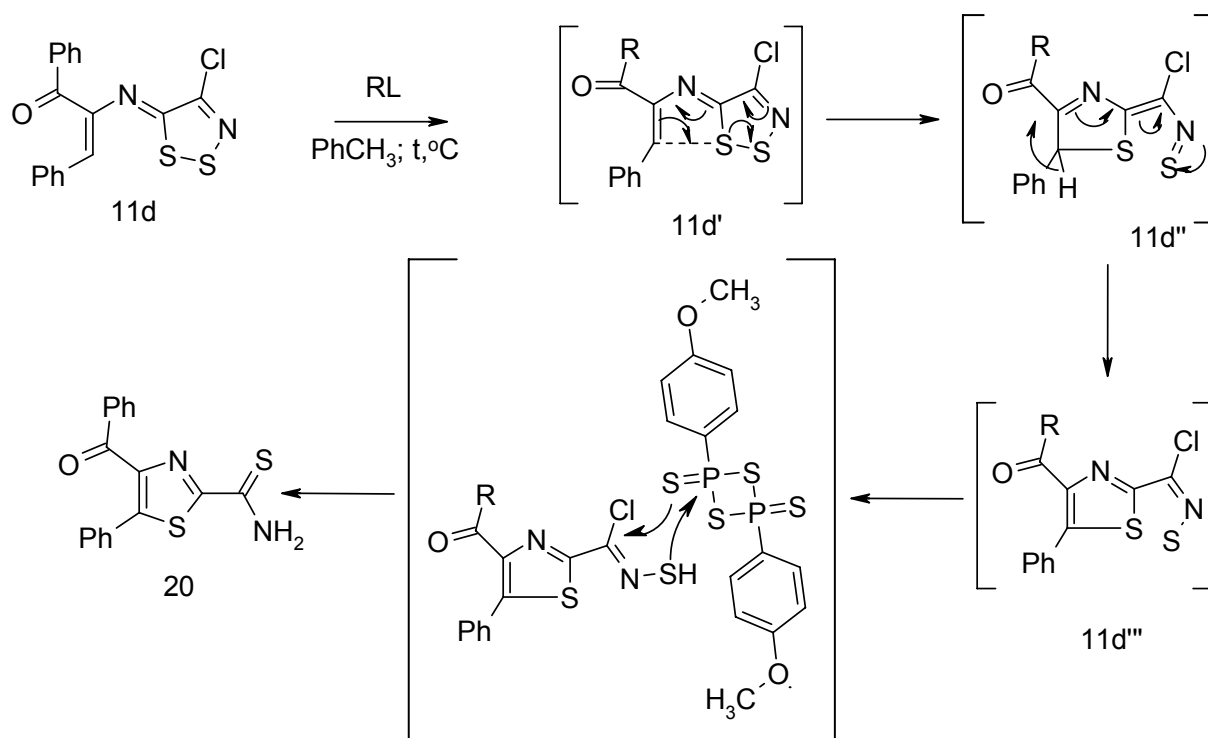


Схема 21

В связи с тем, что 1,2,3-дитиазольный цикл является малоароматичным, представлялось целесообразным исследовать взаимодействие иминного фрагмента дитиазольного цикла, активированного атомом хлора с азидами в условиях высокого давления, которое, как известно, значительно ускоряет реакции циклоприсоединения. Ранее такого типа реакции с дитиазолиминами не изучались. Нами исследовалось влияние давления (1÷15 кбар), растворителей

(бензол, хлористый метилен, диоксан, ацетонитрил), катализаторов (AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Bu_2SnO) и температуры реакции ($20 \div 125^\circ\text{C}$) на протекание реакции.

Оказалось, что тетразолы **21a,d** с хорошим выходом можно получить из дитиазолиминов **11a,d** при нагревании их растворов в ацетонитриле с этилазидацетатом при давлении 10 кбар и температуре 110°C . В результате реакции образуется один из возможных изомеров, содержащий заместитель в положении 1 тетразольного цикла (схема 22).

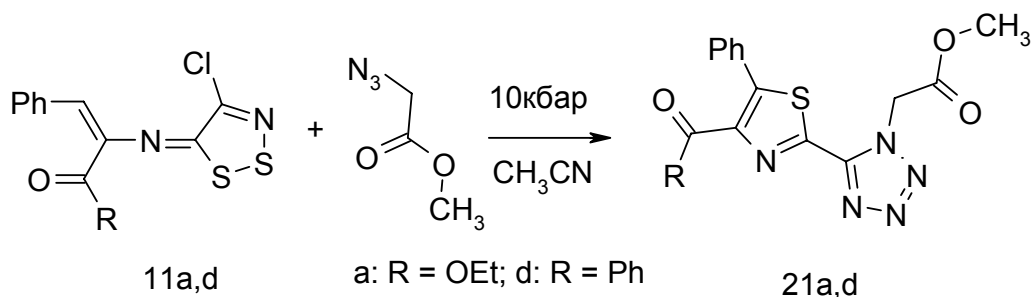


Схема 22

Структура тиазолилтетразола **21d** была подтверждена также методом РСА.

В тех же условиях, что и для этилазидацетата гладко протекает реакция образования тетразола **22** при взаимодействии 1,2,3-дитиазола **11d** с триметилсилилазидом (схема 23).

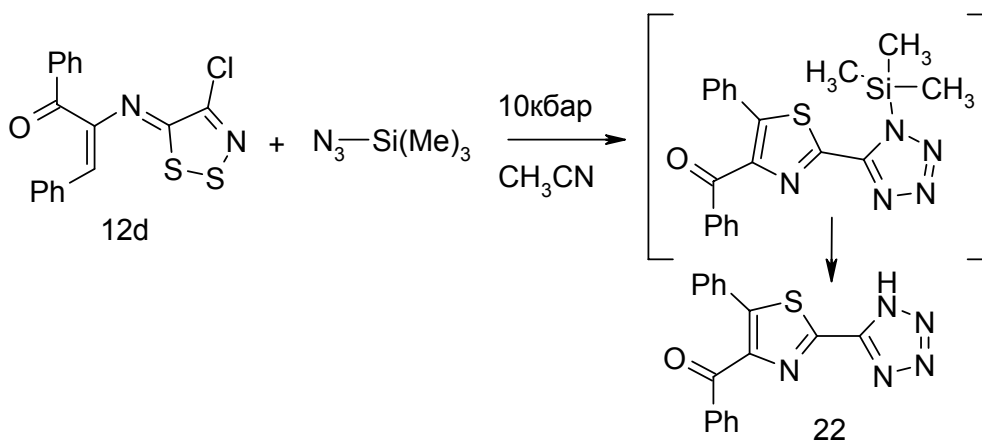


Схема 23

По-видимому, в реакцию с азидами вступает иминный фрагмент цикла, а не нитрильная группа, которая могла образоваться при термоллизе дитиазолиминов, т.к. наши попытки превратить нитрильную группу в соединении **17d** под действием азида в тетразольный цикл при высоком давлении (10 Кбар) оказались

безуспешными (Схема 24).

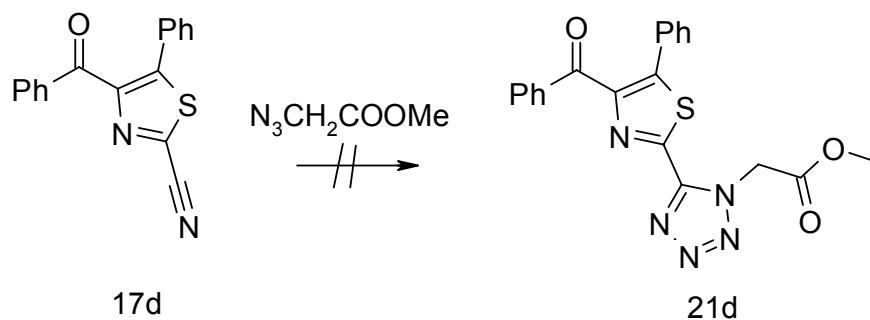
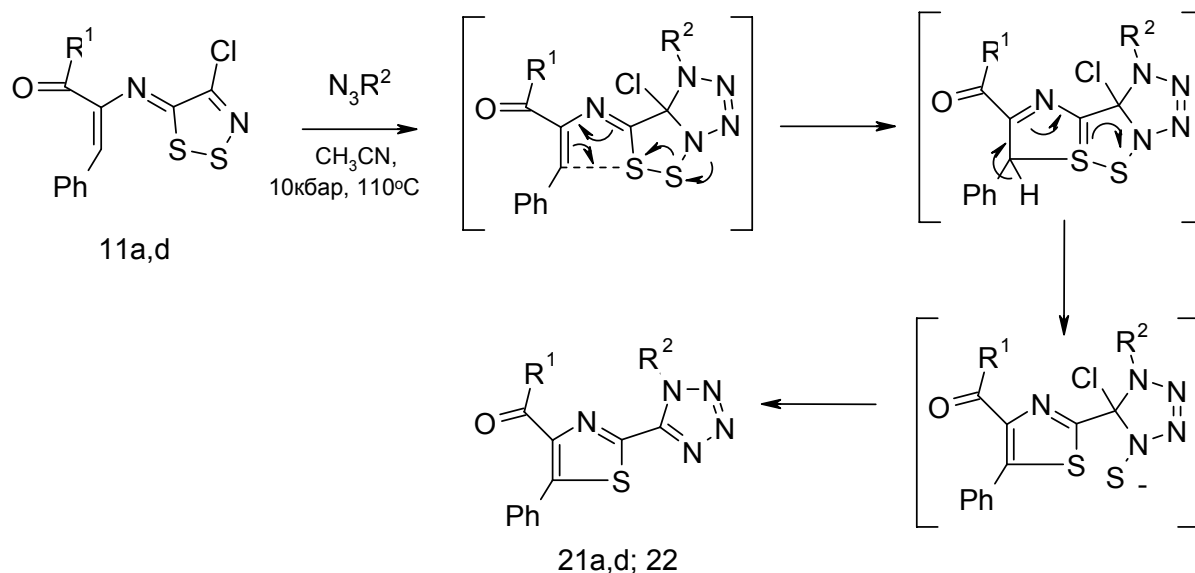


Схема 24

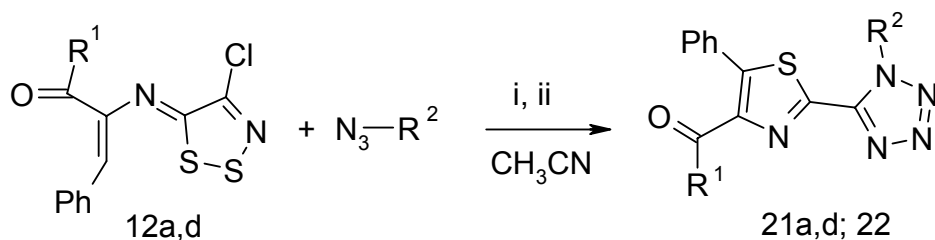
Таким образом, возможная схема реакции включает в себя взаимодействие азидогруппы с иминным фрагментом дитиазола, а затем, после перегруппировок и отщепления хлористого водорода и серы, образуется тиазольный фрагмент, соединенный с тетразольным циклом (схема 25).



21a: $R^1 = \text{OEt}$; $R^2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$; 21d: $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{CH}_2\text{COOMe}$; 22: $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{H}$

Схема 25

При использовании в этих реакциях в качестве катализатора AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ZnCl_2 , SnCl_4 образовывались сложные смеси продуктов, выделить из которых тетразол не удалось. Успешным оказалось применение дибутилоксида олова Bu_2SnO , которое позволило снизить температуру процесса до $70 \div 80^\circ\text{C}$, и показать, что взаимодействие с азидами можно проводить с хорошими выходами и при более низком давлении – 5 кбар (схема 26).



21a: R¹ = OEt; R² = CH₂COOMe; 21d: R¹ = Ph; R² = CH₂COOMe; 22: R¹ = Ph; R² = H

i Bu₂SnO, 10 кбар, 80°C; ii Bu₂SnO, 5 кбар, 110°C

Схема 26

По-видимому, дибутилоксид олова участвует в образовании промежуточного комплекса с дитиазольным циклом и азидом, что способствует протеканию реакции циклоприсоединения.

Таким образом, нами предложен новый подход к созданию ранее неизвестных производных тиазола и тетразола.

Исследовалась возможность модификации полученных тиазолов. Взаимодействие тиазолилтетразола **21d** с аммиаком приводит к образованию амида **23**, а гидролиз сложноэфирной группы в щелочных условиях также протекает без осложнений (схема 27).

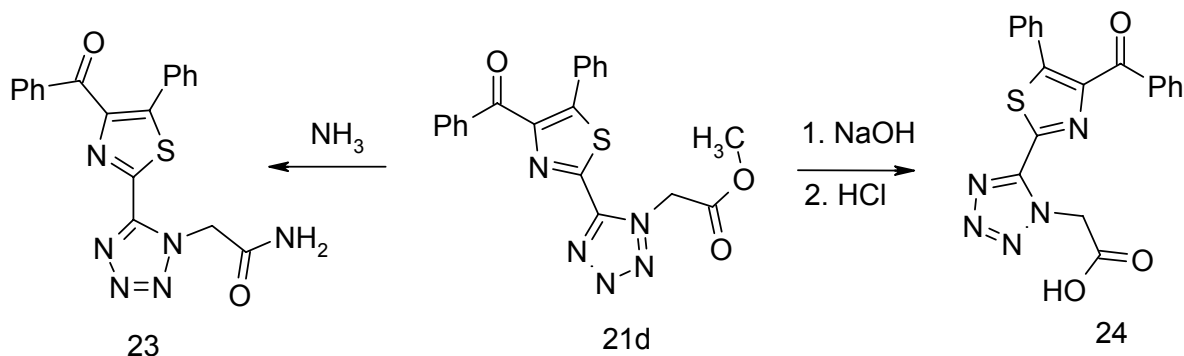


Схема 27

Система с непосредственно связанными тиазольным и 1,2,4-оксадиазольным циклами была получена по схеме 28. При взаимодействии тиазола **17d** с гидроксиламином получили амидоксим **17e**, который под действием ангидрида трифторуксусной кислоты превратили в соответствующий 1,2,4-оксадиазол **17f**.

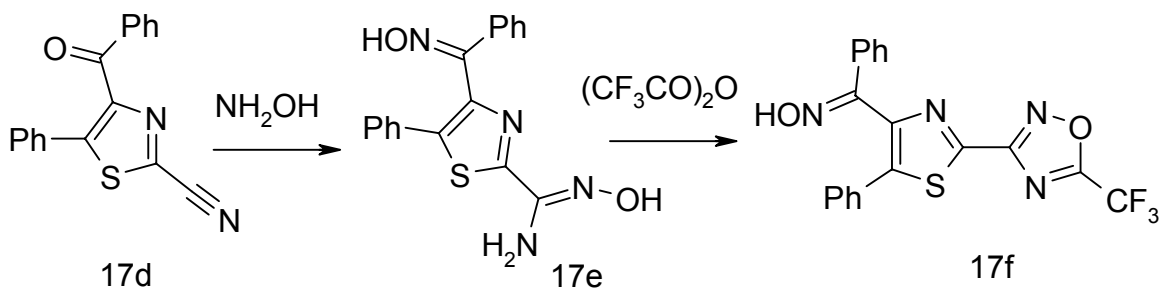


Схема 28

Реакция тиазола **21** с бромацетофеноном **26** привела к образованию бис-дитиазола **27** (схема 29).

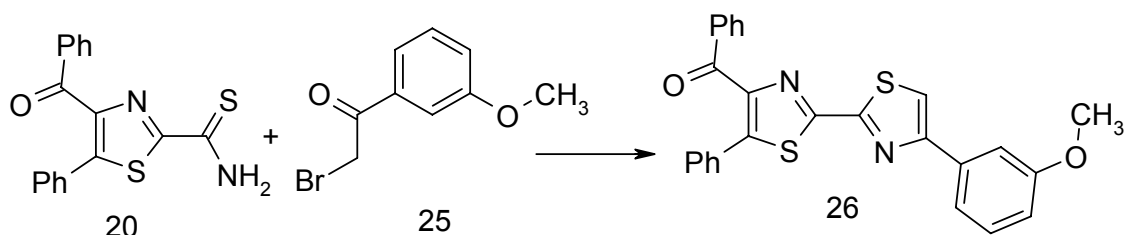


Схема 29

Образцы полученных в данной работе соединений были исследованы на противовирусную активность. Испытания проведённые в Институте Ветеринарной Вирусологии г. Покров, показали, что 2-(4-хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-3-фенилакриламид (**11b**) проявил активность против вирусов группы оспы и [2-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-4-фенил-5-тиазолил]фенилметанон (**19c**) обладает выраженной антибактериальной активностью по отношению к микроорганизмам *Listeria monocytogenes* – возбудителям листериоза, и по отношению к микроорганизмам *Bacillus anthracis* – возбудителям сибирской язвы.

Выводы

1. Предложена новая методология получения 1,2,3-дитиазолов, основанная на использовании реакций с участием соли Аппеля, в которых отщепление атомов водорода происходит от разных атомов азота и углерода субстрата.
2. Разработан метод получения новых азометиленовых производных 1,2,3-дитиазолов реакцией *N*-монозамещенных гидразонов альдегидов с солью Аппеля.

3. Предложен способ синтеза ранее не описанных N-винил 1,2,3-дитиазолов, заключающийся во взаимодействии азиридинов с солью Аппеля.
4. Показана возможность использования как азогруппы, так и дитиазольного цикла в азометиленовых производных дитиазола в создании различных гетероциклических структур - производных бензотриазола, дигидроимидазола, триазола.
5. Установлено, что 1,2,3-дитиазолы, сопряженные с N-винильным фрагментом, под действием аминов гладко превращаются в ранее не описанные различные полифункциональные производные тиазола.
6. Предложен новый метод получения тиазолов, содержащих тиаамидную группу реакцией дитиазолиминов с реагентом Ловессона.
7. Разработан новый метод получения тиазолилтетразолов взаимодействием дитиазолиминов с органическими азидами в условиях высокого давления.
8. Для ряда полученных соединений обнаружена выраженная противовирусная активность по отношению к ДНК-содержащим вирусам.

Содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. А. А. Еськов, В. Н. Яровенко, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин. Синтез азопроизводных 4-хлор-5Н-1,2,3-дитиазола, *V Молодёжная научная школа-конференция по органической химии*, Екатеринбург 2002, 173.
2. V. N. Yarovenko, A. A. Eskov, and I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin. Synthesis of 4-Chloro-5H-1,2,3-Dithiazole Azomethylene Derivatives, *19th International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Colorado State University Fort Collins, Colorado, U.S.A. Pergamon, Elsevier Science, 2003, 371.
3. А. А. Еськов, В. Н. Яровенко, П. А. Кондрашёв, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин. Новый подход к синтезу 1,2,3-дитиазолов и тиазолов. *VII Научная Школа Конференция по Органической Химии*. Екатеринбург 2004, 143.
4. А. А. Еськов, П. А. Кондрашёв, В. Н. Яровенко, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин. Новый метод получения 1,3-тиазол-2-карботиоамида. / *Молодёжная Конференция ИОХ РАН*. Москва 2005, 44.

5. П. А. Кондрашёв, А. А. Еськов. Синтез производных тиазолилтетразола, тазолил-1,2,4-оксадиазола и 2,2'-бис-тиазола. . / *Молодёжная Конференция ИОХ РАН*. Москва 2005, 69.
6. V. N. Yarovenko, A. A. Eskov, G. V. Zatonsky, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin. Synthesis of Azomethylene Derivatives of 4-Chloro-5*H*-1,2,3-dithiazole. *J. Het. Chem.*, 2004, 41, 37-43
7. V. N. Yarovenko, A. A. Eskov, P. A. Kondrashev, A. V. Ignatenko, I. V. Zavarzin, L. G. Vorontsova, I. P. Sedishev, M. M. Krayushkin, Z. A. Starikova. Synthesis and Reactions N-vinyl-1,2,3-dithiazolimines. *Heterocycles*, 2005, в печати.