

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное автономное образовательное**  
**учреждение высшего образования**  
**«Южно-Уральский государственный университет**  
**(национальный исследовательский университет)»**  
**Факультет «Химический»**  
**Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»**

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

Рецензент, к.х.н., доцент

\_\_\_\_\_ А.А. Сутягин

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.

\_\_\_\_\_ О.К. Шарутина

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Исследование реакций гетероциклизации пропаргилсульфидов ряда тиазолов**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**  
**ЮУрГУ – 04.03.01. 2017. 13-546-1442. ВКР**

**Руководитель** д.х.н., проф.

\_\_\_\_\_ Д.Г. Ким

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Руководитель** , к.х.н.

\_\_\_\_\_ Н.М. Тарасова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Автор**

студент группы ЕТ-451

\_\_\_\_\_ А.Е. Борисова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Нормоконтролер**, доцент

\_\_\_\_\_ Л.А. Сидоренкова

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Челябинск 2017**

## РЕФЕРАТ

Борисова А.Е. Исследование гетероциклизации пропаргилсульфидов ряда тиазолов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-451, 2017. – 48с., 58 ил., библиогр. список – 32 наим., 1 прил.

2-Пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол, 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазол, 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазол, галогениды тиазоло[2,3-*b*]тиазолия. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс-спектрометрия.

Предметом исследования данной выпускной квалификационной работы является исследование гетероциклизации пропаргилсульфидов ряда тиазолов.

Цель работы: изучение направления взаимодействий пропаргилсульфанилпроизводных тиазолов с галогенами, для получения конденсированных тиазоловых систем.

Для достижения цели ВКР решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по проблеме исследования;
- осуществлено алкилирование 5-амино-1,3,4-тиазол-2-тиона, 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиона, 1,3-бензотиазол-2-тиона, 4,5-дигидротиазол-2-тиона;
- проведено ацилирование 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола;
- проведена гетероциклизация 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола под действием брома и иода; 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола, 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола, 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола под действием иода и брома;
- установлено строение полученных соединений методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс-спектрометрии.

Область применения – полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза пропаргилсульфидных производных, являющихся потенциальными биологически активными веществами.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Гетероциклические соединения .....	9
1.2 Строение и свойства 1,3-бензотиазола, 4,5-дигидролиазол, 1,3,4-тиадиазола .....	9
1.2.1 1,3-Бензотиазол.....	10
1.2.2 4,5-Дигидротиазол.....	11
1.2.3 1,3,4-Тиадиазол.....	12
1.2.4 Таутамерия 1,3-тиазолов-2-тионов.....	14
1.3 Синтез некоторых гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиадиазола, 1,3-тиазола, 1,3-бензотиазола и 4,5-дигидротиазола.....	14
1.4 Алкилирование тиазол-2-тионов.....	16
1.5 Электрофильная внутримолекулярная циклизация .....	17
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	21
2.1 Реактивы и оборудование .....	21
2.2 Алкилирование 1,3-тиазолов и 1,3,4-тиадиазолов.....	22
2.3 Ацилирование аминогруппы 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4- тиадиазола .....	24
2.5 Перегруппировка 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола под действием КОН.....	25
2.6 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием брома.....	25
2.7 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием иода.....	26
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТА .....	28
3.1 Алкилирование 1,3-тиазолов и 1,3,4-тиадиазолов.....	28
3.2 Ацилирование аминогруппы 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4- тиадиазола .....	30
3.3 Перегруппировка 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола под действием щелочей.....	31
3.4 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием брома.....	32
3.5 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием иода.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	36
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	37
ABSTRACT.....	40
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	41

## ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения и препараты, основанные на производных 1,3-тиазоле и 1,3,4-тиадиазола, имеют большое значение в фармацевтической химии. Природные гетероциклические алкалоиды использовались, как лекарства, задолго до развития химии, некоторые используются и в настоящее время [1].

Производные 1,3-тиазолов широко применяются в фармацевтической химии.

1,3,4-Тиадиазол является одним из наиболее важных и ценных гетероциклических соединений, который входит в состав многих лекарственных средств. Тиадиазол присутствует в качестве основного структурного компонента в большом количестве лекарств, которые принадлежат к антимикробным, анальгетическим, противозепитическим, противовирусным, противоопухолевым и противотуберкулезным средствам [2].

Диакарб (2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид), способен избирательно угнетать активность карбоангидразы (угольной ангидразы) – фермента, катализирующего процесс гидратации  $\text{CO}_2$  и дегидратации угольной кислоты.

Этазол (2-(пара-аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол), обладает антибактериальной активностью в отношении стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, кишечной палочки, возбудителя дизентерии, патогенных анаэробных микроорганизмов [3].

Также, различные виды биологической активности характерны для производных тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолиевой системы.

Например, перхлорат 2-(-1-ацетонилсульфанил)-5-метилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия запатентован, как высокоэффективный тромболитический препарат [4].

Производные бензотиазола являются противомикробными средствами, фотосенсибилизаторами в цветной ИК-спектрометрии [5].

Бензотиазол-2-тиолат анион ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{NS}_2^-$ ) представляет особый интерес в виду своей биологической активности и практического применения в качестве антикоррозионного агента, так же в качестве ускорителя в процессе вулканизации резины [6].

Одно из производных 1,3-тиазолия – тиамин бромид (витамин  $\text{B}_1$ ) применяется при лечении гипо- и авитаминоза  $\text{B}_1$ , а так же невритов, радикулитов, интоксикаций и при периферическом параличе [3].

В фармацевтической химии так же широко используются вещества на основе конденсированных гетероциклических систем, например, перхлорат 2-(-1-ацетонилсульфанил)-5-метилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия [4].

Метод синтеза конденсированных тиазоло[2,3-*b*]тиазоловых систем, обладающих тромболитическими [4] и иммуномодулирующими свойствами, основанный на гетероциклизации производных 1,3-тиазолов под действием кислот достаточно хорошо изучен. Однако подход, основанный на галогенциклизации пропаргилсульфанилпроизводных тиазолов, ранее не применялся для синтеза подобных конденсированных систем. Данный метод

синтеза вызывает большой интерес из-за применения в нем мягких условий, например, иодирование в спирте, что удовлетворяет принципам зеленой химии.

Целью данной выпускной квалификационной работы является изучение направления взаимодействия пропаргилсульфаниловых производных тиазолов с галогенами, для получения конденсированных тиазоловых систем.

Задачами работы является синтез исходных пропаргилсульфидов ряда тиазолов, их последующая гетероциклизация под действием иода, брома, изучение термических превращений 2-пропаргилсульфанилпроизводных тиазолов и установление строения полученных соединений методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и хромато-масс-спектрометрии (ХМС).

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Гетероциклические соединения

Гетероциклические соединения, представляют собой циклические системы, содержащие вместо одного или нескольких атомов углерода, атомы кислорода, серы, азота и другие гетероатомы.

Ароматические гетероциклические системы так названы вследствие того, что они удовлетворяют всем критериям, присущим любой ароматической системе, а именно:

- 1) система является циклической;
- 2) цикл является плоским;
- 3) имеется сопряжение по всему циклу, то есть возможность беспрепятственной делокализации любого из  $\pi$ -электронов по всей системе, благодаря наличию негибризованных  $p$ -орбиталей;
- 4) число делокализованных  $\pi$ -электронов, участвующих в сопряжении, отвечает, согласно правилу Хюккеля, проявлению ароматических свойств, а именно, равно  $4n + 2$ , где  $n$  – любое натуральное число, включая 0.

Среди ароматических гетероциклических соединений наиболее широко распространены и, соответственно, представляют наибольший интерес, пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в своем составе азот, серу и кислород, а также эти же системы, конденсированные с бензольным кольцом [7].

Большой интерес представляют пятичленные гетероциклы, содержащие в своем составе серу и азот, в частности 1,3-тиазолы. Производные данных гетероциклических систем обладают широким спектром практических ценных свойств.

## 1.2 Строение и свойства 1,3-бензотиазола, 4,5-дигидролиазол, 1,3,4-тиадиазола

В рамках данной работы нами были рассмотрены следующие представители 1,3-тиазола (рисунок 1.1):

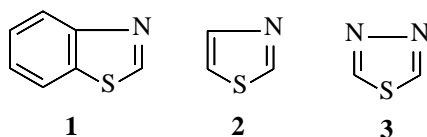


Рисунок 1.1 – Представители 1,3-тиазола: **1** – 1,3-бензотиазол, **2** – 1,3-тиазолин, **3** – 1,3,4-тиадиазол

### 1.2.1 1,3-Бензотиазол

Молекулярная масса 135,13 г/моль; желтая жидкость с неприятным запахом; температура кипения 229–231 °С; плохо растворим в воде, хорошо растворим в спирте, эфире, ацетоне. Проявляет основные свойства. С минеральными кислотами образует соли, с солями тяжелых металлов образует яркоокрашенные, плохо растворимые соединения. Сплавление со щелочами или металлическим калием приводит к орто-аминофенолу. С алкилгалогенидами образует соли бензотиазолия.

Электрофильное замещение идет в положение 6, а если оно занято в – положение 4. Аминирование амидом натрия приводит к замещению в положение 2 [3].

#### *Синтез 1,3-бензотиазола*

Одним из эффективных способов получения 1,3-бензотиазола является синтез Яковсона (схема 1.1), заключающийся в окислительной циклизации незамещенного в орто-положении арилтиоамида с помощью ферроцианида калия в основной среде [8].

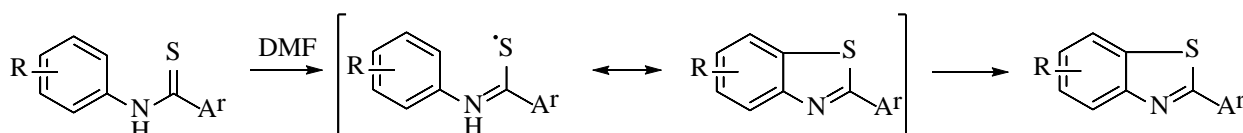


Схема 1.1 – Синтез Яковсона

Так же бензотиазол получают путем внутримолекулярной циклизации с помощью иода в присутствии дихлорметана [9].

#### *Реакционная способность 1,3-бензотиазола*

Депротонирование бензотиазола с *n*-бутилатом лития в присутствии 2-метил-2-нитроспропана приводит к формированию бензотиазол гидроксиламина (схема 1.2) [10]:

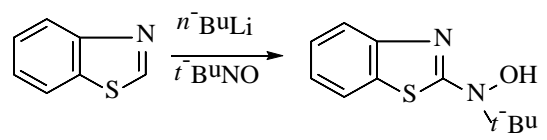


Схема 1.2 – Депротонирование бензотиазола

Так же возможно силилирование бензотиазола в присутствии различных арилхлоридов [11].

### Получение 1,3-бензотиазол-2-тиона

Синтезировать 1,3-бензотиазол-2-тион можно при взаимодействии анилина с сероуглеродом и серой (схема 1.3) [5].

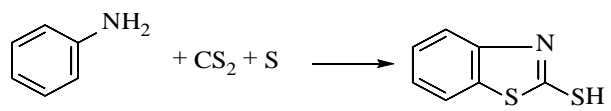


Схема 1.3 – Синтез 1,3-бензотиазола-2-тионе

### Реакционная способность 1,3-бензотиазол-2-тиона

Важной реакционной способностью бензотиазола является обмен заместителей ( $-\text{Hal}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ) на нуклеофил (схема 1.4) [5].

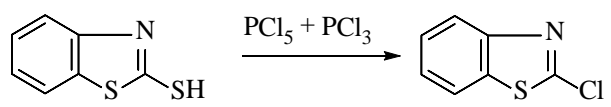


Схема 1.4 – Обмен заместителей в 1,3-бензотиазол-2-тионе

### 1.2.2 4,5-Дигидротиазол

Реакционная способность 1,3-тиазола имеет сходство с пиридином и так же с тиофеном. Электрофильные соединения реагируют с неподеленной электронной парой на гетероциклическом азоте, но не на атоме сере. Электрофильная атака на углеродные атомы приходится в положении 5 (схема 1.5) [8].

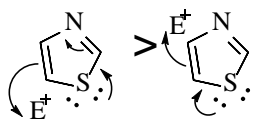


Схема 1.5 – Электрофильная атака на 1,3-тиазол

### Синтез 4,5-дигидротиазола

Синтез 1,3-тиазола осуществлен путем взаимодействия  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -тиацинатных производных алкенов и гидрохлорида алкиламмония (схема 1.6) [12].

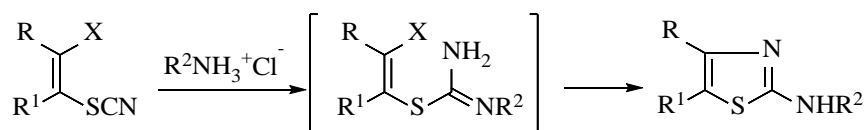


Схема 1.6 – Синтез 1,3-тиазола



### Синтез 4,5-дигидротиазол-2-тиона

Синтез Кука-Хейлбрана (схема 1.7) включает в себя реакцию  $\alpha$ -аминонитрила с солями сложных эфиров дитиокислот, сероуглерода, оксосульфида углерода и изотиоцианатов в чрезвычайно мягких условиях [13].

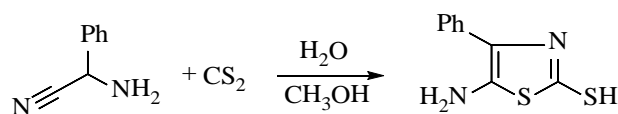


Схема 1.7 – Синтез Кука-Хейлбрана

Реакция синтеза 2-метил-5-*N,N*-диметиламинтиазола при алкилировании диметилсульфата метилизоцианатом лития (схема 1.8) [14].

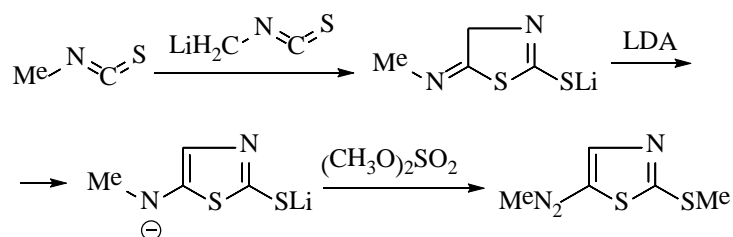


Схема 1.8 – Синтез 2-метил-5-*N,N*-диметиламинтиазола

1,3-Тиазолин-2-тион был получен в результате циклизации пропаргиламинов с сероуглеродом в присутствии комплексов палладия (схема 1.9) [15].

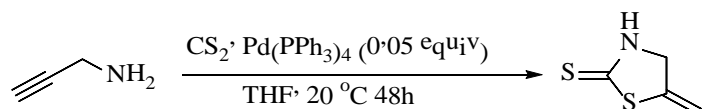


Схема 1.9 – Синтез 1,3-тиазолин-2-тиона

### 1.2.3 1,3,4-Тиадиазол

1,3,4-Тиадиазолы отличаются высокими температурами плавления 188–191 °С, обусловлено наличием меж- или внутримолекулярных водородных связей. 1,3,4-Тиадиазолы преимущественно замещаются в 2 или 5 положения [16].

### Синтез 1,3,4-тиадиазолов

Мезоионные соединения 1,3,4-тиадиазоловых кольцевых систем были впервые получены реакцией ацилирования хлорангидрида бензойной кислоты 2-арилдитиокарбазинатом (схема 1.10) [17].

1,3,4-Тиадиазол можно получить реакцией тиагидразина с дегидратирующими агентами. Данная реакция (схема 1.11) протекает с промежуточным образованием монотиоацилгидразина. Для гидратации могут быть использованы хлорокси фосфаты [18,19], а так же серная кислота [16].

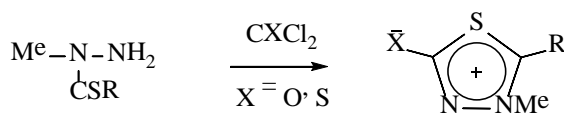


Схема 1.10 – Схема образования мезоинного соединения

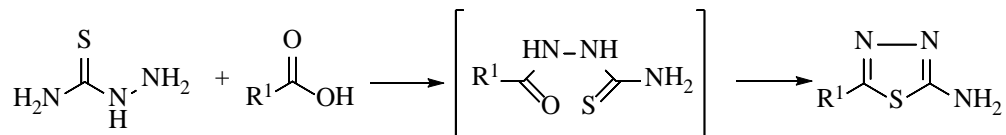


Схема 1.11 – Синтез 1,3,4-тиадиазола

Менее распространенные методы получения 1,3,4-тиадиазола включают в себя окислительную термическую циклизацию арилатов тиосемикарбазида [20] и тетрацианоэтилена [21].

Циклизация *N*-имидоилтиогидразина (1) с бромом в присутствии пиридина приводит к образованию 2,5-дифенил-1,3,4-тиадиазола (2) и 3,6-дифенил-4*H*-1,2,4,5-тиатриазина (3) (схема 1.12) [16].

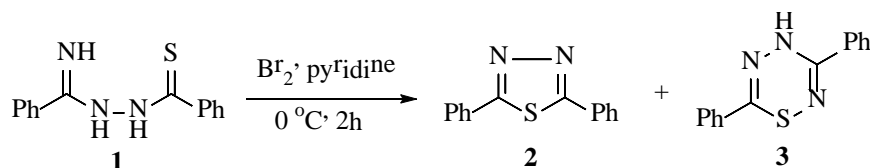


Схема 1.12 – Циклизация *N*-имидоилтиогидразина

### Синтез 1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Имидазол реагирует с сероуглеродом или изотиоцианатами (схема 1.13), с образованием *N*-имидоилтиогидрозинных интермединтов, которые могут быть изолированы и подвергаются циклизации до 1,3,4-тиадиазолов. В некоторых случаях этого не происходит и получается 1,3,4-тиадиазол-2-тионы [16].

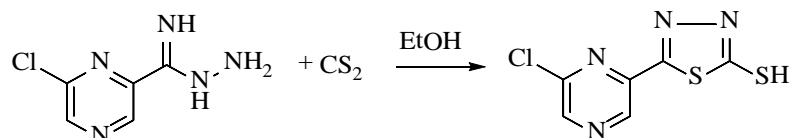


Схема 1.13 – Синтез 1,3,4-тиадиазол-2-тиона

### Реакционная способность 1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Реакция 5-амино-3*H*-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном в ДМФА при комнатной температуре в течение 48 часов приводит к образованию комплекса нафтохиноимидазолтиадиазола (схема 1.14) [22].

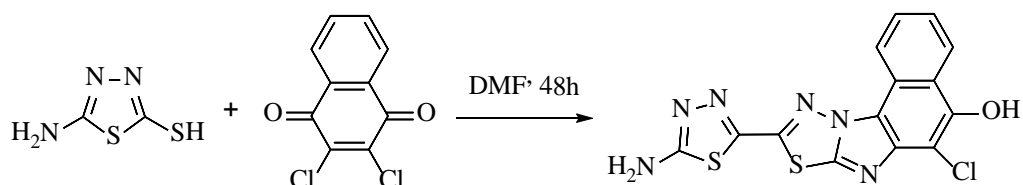


Схема 1.14 – Синтез комплекса нафтохиноимидазолтиадиазола

Одним из способов введения заместителя, а так же увеличением биологической активности 1,3,4-тиадиазол-2-тиона является взаимодействие 2-амино-1,3,4-тиадиазола-5-тиона с карбонатом натрия в ДМФ с добавлением хлористого бензила при кипячении в течение 6 часов [23].

### 1.2.4 Таутамерия 1,3-тиазолов-2-тионов

Для тиазол-2-тионов характерно наличие тион-тиольной таутамерии. При этом данные соединения преимущественно существуют в форме тионов (схема 1.15).

Это подтвердили на примере 1,3,4-тиадиазол-2-тиона, с помощью DFT расчетов. По результатам расчетов тионная форма является наиболее стабильной [24].

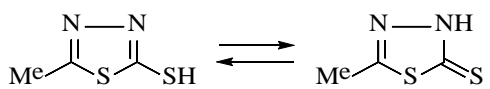


Схема 1.15 – Таутамерия 1,3,4-тиадиазол-2тиона

### 1.3 Синтез некоторых гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиадиазола, 1,3-тиазола, 1,3-бензотиазола и 4,5-дигидротиазола

Существуют разные подходы к синтезу конденсированных тиазолевых систем.

#### *Синтез перхлорат 2-(-1-ацетонилсульфанил)-5-метилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]-тиадиазолия*

Перхлорат 2-ацетонилтио-5метил-тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (А; рисунок 1.1) был получен, взаимодействием 1,3,4-тиадиазо-2,5-дитиона (А') с хлорпропаном в присутствии алкоголятов, с последующей циклизацией и дегидратацией дикетосульфидов (В') под действием серной кислоты.

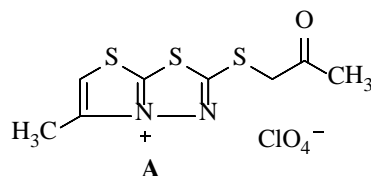


Рисунок 1.1 – Перхлорат 2-ацетонилтио-5-метилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазола

Данная соль (А) запатентована как эффективное тромболитическое средство (схема 1.16) [4].

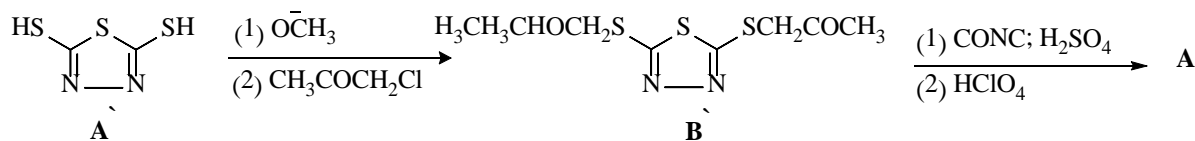


Схема 1.16 – Схема синтеза перхлората 2-ацетонилтио-5метилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

### **Синтез 2-амино-5-(диизопропоксифосфорил)[1,3]тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-ия**

Авторами работы [25] было установлено, что при введении фрагмента фосфора в гетероциклическую систему может быть расширен спектр биологической активности 1,3,4-тиадиазола-2-тиона и это, возможно, приведет к появлению новых ценных свойств.

Данное вещество получено путем взаимодействия хлорацетиленфосфоната с 1,3,4-тиадиазол-2-тионом и 1,3,4-тиадиазол-3-тионом, последний присутствует в качестве тионной формы.

Реакция протекает через образование промежуточного катиона сульфанила, происходит атака атома серы на галоген-замещенный ацетиленовый углерод, в результате чего образуется конденсированная гетероциклическая система (схема 1.17).

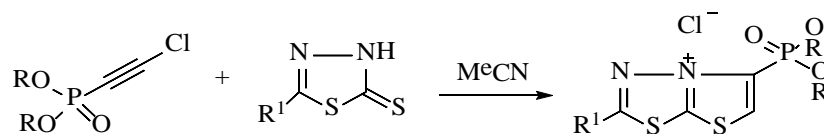


Схема 1.17 – Синтез конденсированной системы

### **Синтез 2-ариламино-5-фенилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-ия**

Данное соединение получили при взаимодействии 3-амино-4-фенилтиадиазолин-2-(3*H*)-тиона с дихлорметаном и бензоилбромидом. Полученное соединение (3-амино-2-бензилтио-4-фенилтиазолбромид) подвергли взаимодействию с ацетонитрилом в присутствии арилизоотиоцианата и триэтиламина (схема 1.18) [26].

Если гетероциклический атом азота является электрофилом, 2-аминотиазол может быть подвергнут циклизации с образованием конденсированной системы.

При нагревании в ледяной уксусной кислоте (схема 1.19), соль (1) подвергается циклизации и преобразуется в конденсированную систему (2) [16].

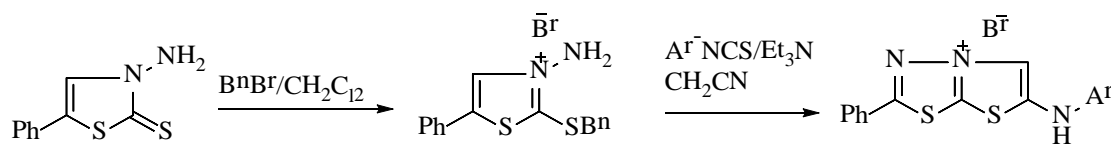


Схема 1.18 – Синтез 2-ариламино-5-фенилтиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-ия

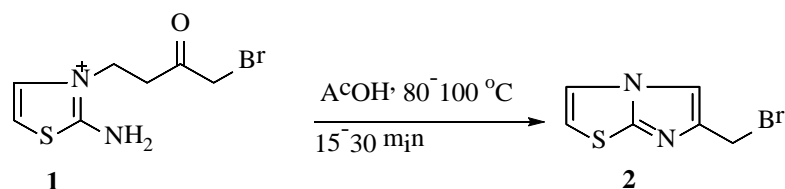


Схема 1.19 – Синтез конденсированной системы

## 1.4 Алкилирование тиазол-2-тионов

### *Алкилирование мекраптопроизводных*

Алкилированием называется реакция введения алкильной группы в молекулы органических соединений. Наиболее распространенными алкилирующими агентами являются галоидные алкилы, алкены, спирты и диалкилсульфаты.

Способность атома галогена в молекулах галоидных алкилов к реакциям нуклеофильного замещения делает эти соединения незаменимыми алкилирующими агентами. Легче всего подвергается обмену (более подвижен) атом иода, что связано с его большей поляризуемостью. Хлориды и бромиды сравнительно мало отличаются по реакционной способности, алкилфториды для целей алкилирования непригодны, так как атом фтора вследствие малой поляризуемости слишком инертен. Скорость реакции алкилирования при применении третичных галоидных алкилов выше, чем вторичных и первичных. Это различие обусловлено тем, что механизм реакций с участием третичных, вторичных и первичных галоидных алкилов различен [27].

Серия *S*-замещенных производных 1,3,4-тиадиазола была получена при помощи реакции алкилирования (5-анилино-, *p*-толидино-, морфолино-)1,3,4-тиадиазол-2-тиона алкилгалогенидами при кипячении в присутствии гидроксида калия с ацетонитрилом в ДМФА (схема 1.20).

Кроме того, авторами было доказано, что 1,3,4-тиадиазол-2-тион образуется при кипячении *S*-аллилов в ДМФА, в результате перегруппировки Кляйзена (схема 1.21) [28].

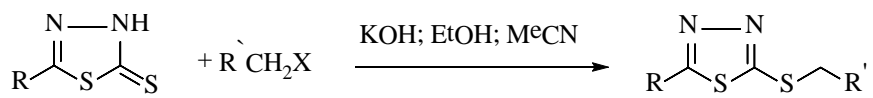


Схема 1.20 – Реакции алкилирования 1,3,4-тиадиазол-2-тиона алкилгалогенидами

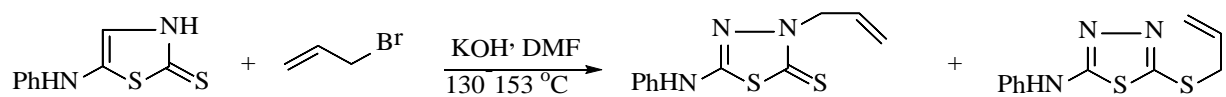


Схема 1.21 – Перегруппировка Кляйзена

### 1.5 Электрофильная внутримолекулярная циклизация

Существуют различные подходы к объяснению механизма реакции галогенциклизации.

Авторы разных работ предлагали различные варианты механизмов реакции галогенциклизации:

1. Согласно первому подходу, галогенциклизация протекает в две стадии. Вначале происходит присоединение галогена по двойной связи, а затем – внутримолекулярная циклизация (схема 1.22):

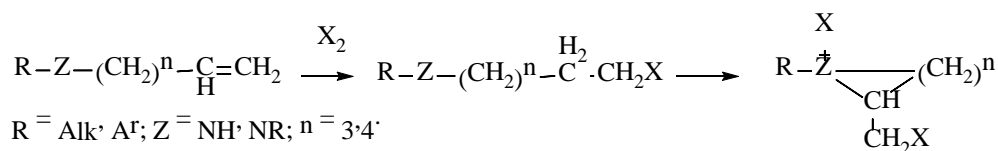


Схема 1.22 – Механизм присоединения-циклизации

2. Позднее по данным кинетических и стереохимических исследований, пришли к мнению, что галогенциклизация протекает по синхронному механизму, сущность которого заключается в том, что происходит одновременная атака галогена (электрофила) и гетероатома (нуклеофила) на различные атомы углеродов двойной связи (схема 1.23):

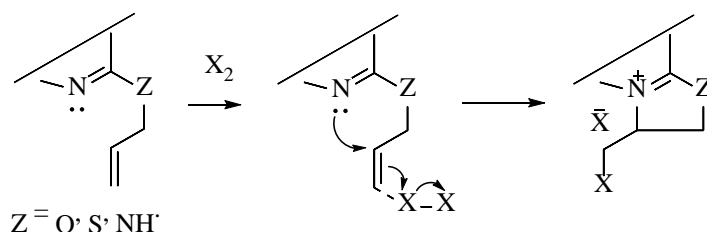


Схема 1.23 – Синхронный механизм

3. Согласно другим предположениям, галогенциклизация протекает через галогенониевый ион – галогенониевый механизм (электрофильный механизм присоединения галогенов к алкенам) (схема 1.24):

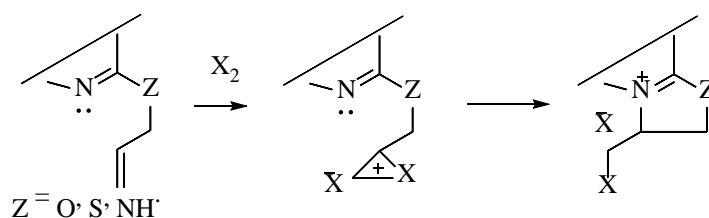


Схема 1.24 – Галогенониевый механизм

Установлено, что в зависимости от природы галогена, реакция галогенциклизации протекает по различным механизмам и направлениям. При реакции с иодом и с бромом реакции могут пойти в разных направлениях.

Например, 2-аллилтиопиридин реагирует с иодом с образованием соединения (**I**), а с бромом - смеси бромидов (**II**, **III**). Такое различное направление, по-видимому, связано с тем, что иодциклизация протекает с промежуточным образованием иодониевого катиона (**IV**), а бромциклизация – бромониевого иона (**V**), который переходит в ион (**VI**). При внутримолекулярной циклизации иона **IV** образуется смесь бромидов **II** и **III**. Можно предположить, что иодониевый ион **IV** более устойчив, чем бромониевый ион **V**, который в свою очередь менее устойчив, чем ион **VI** (схема 1.25) [29].

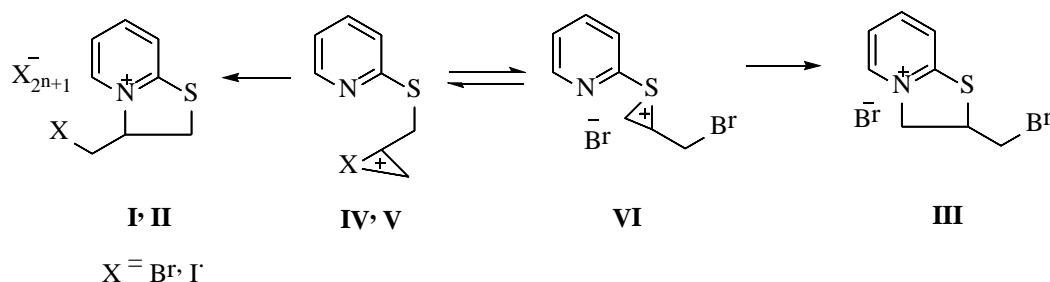


Схема 1.25 – Пример гетероциклизации

Предметом данного исследования являются реакции гетероциклизации пропаргилсульфанил производных 1,3-тиазолов.

Методы синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе гетероциклизации пропаргилпроизводных под действием электрофилов изучены и являются актуальными на данный момент.

С целью разработки новых методов получения производных тиазолохинозолина, авторы [28] изучали гетероциклизацию 2-пропаргилтиохинозол-4-онов под действием ряда электрофильных и нуклеофильных реагентов. Последние, в зависимости от их природы, позволяют получить конденсированные производные гетероциклических систем как линейных, так и ангулярных конструкций.

Таким образом, было установлено, что реакция хинозолина (**2**) с бромом или иодом в уксусной кислоте приводит к формированию гидрополихалидов с

ангулярными продуктами (**3a, b**). При обработки этих соединений водным раствором ацетата натрия получают соответствующие основания (**4a, b**).

Циклизация может быть проведена обработкой этилатом натрия. В этом случае тиазолохинозолин (**5**), который также имеет угловую структуру, обрабатывают концентрированной серной кислотой, как агентом циклизации. Это приводит к образованию тиазолохинозилина (**6**), с линейной структурой (схема 1.26) [28].

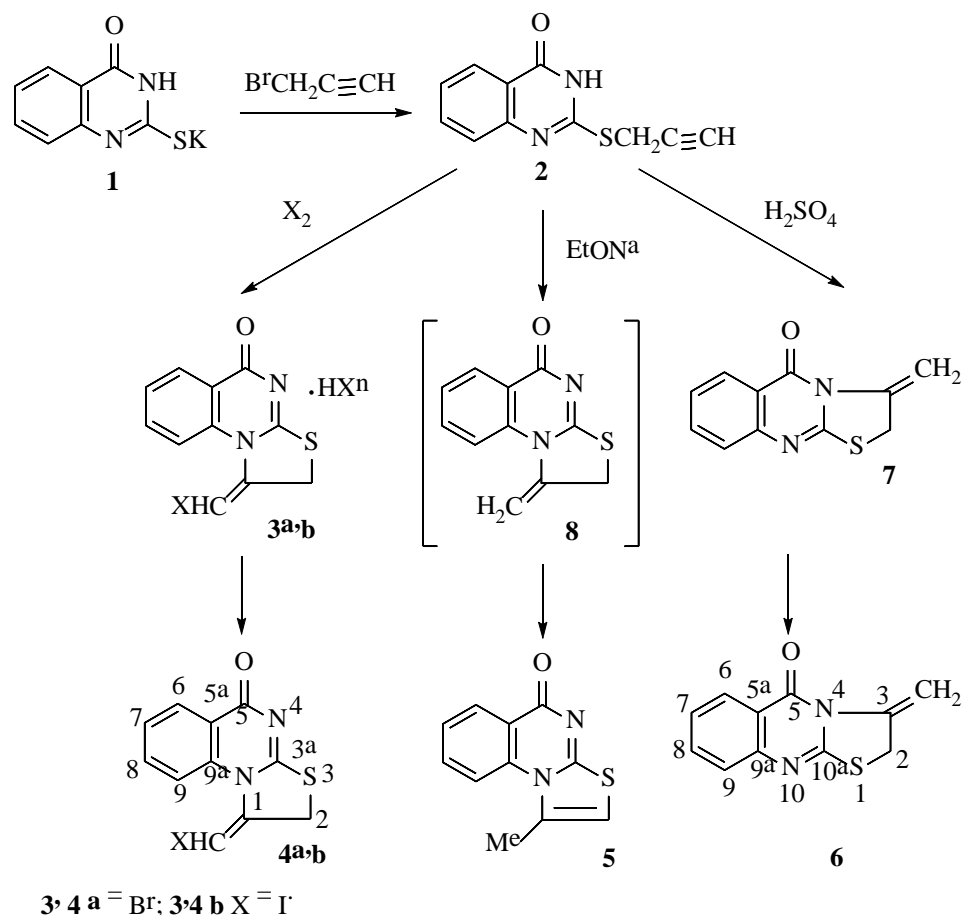


Схема 1.26 – Синтез конденсированных систем

Внутримолекулярная электрофильная циклизация 2-алкилфенилсульфида (**1**) протекает через образование соли бензотиофенила (**2**). Обычно в ходе данной реакции происходит циклизация на 5 атом. Было отмечено, что заместители оказывают влияние на направление внутримолекулярной циклизации. Таким образом, арил-замещенные алкины дают преимущественно циклические соли 1-фенил-3-иодбензотиофенола, а метил-замещенные алкины дают смесь соли (**2**) и продукта (**3**) (схема 1.27) [31].



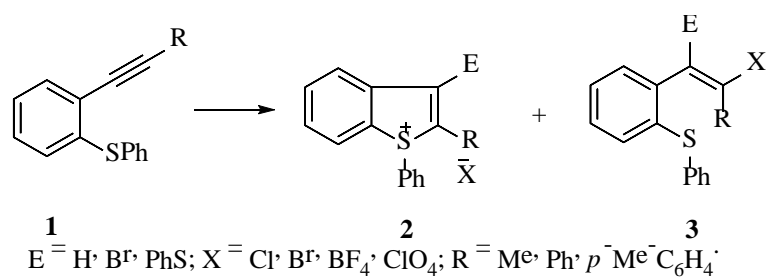


Схема 1.27 – Электрофильная циклизация

Однако, для синтеза конденсированных систем 1,3-тиазола данный подход, основанный на гетероциклизации пропаргилсульфанильных производных ранее не применялся.

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 Реактивы и оборудование

1. 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион.
2. 4,5-дигидротиазол-2-тион.
3. Бензотиазол-2-тион.
4. 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитион.
5. NaOH (гидроксид натрия).
6. KOH (гидроксид калия).
7. EtOH (этиловый спирт).
8. CCl<sub>4</sub> (тетрахлорметан).
9. CaCl<sub>2</sub> (хлорид кальция).
10. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (дихлорметан).
11. *i*-PrOH (изопропиловый спирт).
12. Et<sub>3</sub>N (триэтиламин).
13. Et<sub>2</sub>O (диэтиловый эфир).
14. CHCl<sub>3</sub> (хлороформ).
15. MeOH (метанол).
16. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (хлористый метилен).
17. ДМСО (диметилсульфоксид).
18. Br<sub>2</sub> (бром).
19. Пропаргилбромид.
20. I<sub>2</sub> (иод).
21. HBr (бромоводород).
22. HCl (хлороводород).
23. Вода дистиллированная.
24. C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> (гексан).
25. NaCl (хлорид натрия).
26. Бензоилхлорид.
27. C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (диоксан).
28. Металлический натрий.
29. CH<sub>3</sub>COOH (ледная уксусная кислота).
30. Ацетон.
31. Порошок силикагеля.
32. Сухой лед.
33. Магнитная мешалка.
34. Магнит для мешалки.
35. Штатив.
36. Лапки для штатива.
37. Плитка.
38. Роторный испаритель.
39. Вакуумный эксикатор.
40. Чашки Петри.

41. Пробирки.
42. Пипетки от 0,1 до 10 мл.
43. Бумажные фильтры.
44. Воронки разного диаметра.
45. Делительные воронки от 250 до 500 мл.
46. Колбы от 10 до 250.
47. Мерные цилиндры.
48. Мерные пробирки.
49. Мерные стаканы от 50 до 500 мл.
50. Круглодонные колбы от 50 до 250 мл.
51. Плоскодонные колбы 250 мл.
52. Узкодонные колбы 100 мл.
53. Конические колбы 250 мл.
54. Холодильник Либиха.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  растворов пропаргилсульфидов и продуктов циклизации сняты в  $\text{DMCO-}d_6$  и в  $\text{CDCl}_3$ , на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц) и Bruker Avance-500 (500 МГц), ЯМР-Фурье спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц) внутренний стандарт ТМС.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  растворов веществ сняты в  $\text{DMCO-}d_6$ , на спектрометре Bruker Avance-500 (125 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra (пики с интенсивностью менее 5 % учитывались для значимых фрагментов).

Температуры плавления определяли на приборе для определения температуры плавления ПТП (М).

Пропаргилбромид (80 % раствор в толуоле) приобретен у компании Alfa Aesar.

Silicagel L 40/100 для хроматографии, производство: Lachema n.p.Brno; Chemapol; Praha-Czechoslovakia.

## 2.2 Алкилирование 1,3-тиазолов и 1,3,4-тиадиазолов

### Алкилирование 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (1)

В 20 мл EtOH растворяют 0,65 г NaOH, добавляют 2,16 г (18 ммоль) соединения **1** и 1,82 мл (18 ммоль) 80%-ого раствора пропаргилбромида (**2**). Перемешивают 10 ч при комнатной температуре. Отфильтровывают от осадка NaBr. Отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Полученное соединение 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (**3**) выделяют в виде белых игольчатых кристаллов. Выход: 1,89 г (67 %). Т.пл. 115–116 °С.

Масс-спектр, 70 Эв,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 171  $[M]^{+}$  (26), 170  $[M-H]^{+}$  (< 5 %), 132  $[M-C_3H_3]^{+}$  (4), 131  $[M-C_3H_3-N]^{+}$  (9), 130 (7), 128  $[C_4H_2NS_2]^{+}$  (100), 102 (6), 85 (6), 74 (8), 71  $[C_3H_3S]^{+}$  (60), 70 (8), 69 (7), 60 (53), 59 (5), 45  $[C_3H_3]^{+}$  (18), 39 (50).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 7,40 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,89 д (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  2,5 Гц), 3,29 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2,5 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 170,9, 148,8, 79,9, 75,5, 23,3.

#### **Алкилирование 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиона (4)**

В 20 мл *i*-PrOH при нагревании растворяют 0,14 г (7 ммоль) металлического натрия, прибавляют 1,05 г (7 ммоль) соединения **4** и 1,60 мл (14 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**. Перемешивают в течение 12 ч. После окончания перемешивания раствор фильтруют, отгоняют растворитель и обрабатывают ацетоном. Полученный раствор фильтруют через тонкий слой порошка силикагеля, обрабатывают ацетоном и повторно фильтруют. Отгоняют растворитель. Полученное соединение 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол (**5**) выделяют в виде вязкого желтого масла. Выход: 0,98 г (62 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*6), δ, м.д., (J, Гц): 2,34 т (2H, ≡CH, J 2,6 Гц), 4,05–4,04 д (4H, SCH<sub>2</sub>, J 2,7 Гц).

#### **Алкилирование 1,3-бензотиазол-2-тиона (6)**

##### *Метод 1*

В 20 мл *i*-PrOH, растворяют при нагревании 0,50 г (8 ммоль) КОН. Добавляют 1,40 г (8 ммоль) перекристаллизованного из раствора 50 мл EtOH и 450 мл дистиллированной воды соединения **6** (8 ммоль) и 0,90 мл (8 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**, перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Отфильтровывают от осадка KBr. Испаряют растворитель. Полученное желтое масло растворяют в 20 мл 0,1 М раствора HCl. Нейтрализуют смесь до pH 6–7 сухим КОН, в течение 40 минут. Полученный раствор экстрагируют тремя порциями CHCl<sub>3</sub> по 20 мл, полученный экстракт промывают дистиллированной водой, осушают CaCl<sub>2</sub>. Отфильтровывают от CaCl<sub>2</sub> и отгоняют растворитель. Полученное соединение 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазол (**7**) выделяют в виде вязкого черно-коричневого масла. Выход: 1,00 г (58 %).

##### *Метод 2*

В 20 мл *i*-PrOH растворяют при нагревании 0,20 г (4 ммоль) КОН, добавляют 0,60 г (4 ммоль) соединения **6** и 0,40 мл (4 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**. Кипятят 6 ч. После окончания нагревания отфильтровывают от осадка KBr. После испарения растворителя, остаток обрабатывают Et<sub>2</sub>O. После испарения эфира, соединение **7** выделяют в виде вязкого черно-коричневого масла. Выход: 0,35 (56 %).

##### *Метод 3*

В 20 мл ДМСО растворяют при нагревании 0,21 г КОН (4 ммоль), добавляют 0,60 г (4 ммоль) соединения **6** и 0,40 мл (4 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**. Кипятят в течение 2 ч. После окончания нагревания полученный раствор отфильтровывают от осадка KBr. К полученному фильтрату добавляют 3-х кратный избыток дистиллированной воды и экстрагируют тремя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по 20 мл, полученный экстракт промывают дистиллированной водой, осушают CaCl<sub>2</sub>. Отфильтровывают от CaCl<sub>2</sub> и отгоняют растворитель. Полученное соединение **7** выделяют в виде вязкого черно-коричневого масла. Выход: 0,52 г (70 %).

Данные ХМС и ЯМР  $^1\text{H}$  для 1,2,3 методов одинаковые:

Масс-спектр, 70 ЭВ,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 205  $[M]^{+}$  (100), 204  $[M-H]^{+}$  (40), 173  $[M-S]^{+}$  (16), 172  $[M-SH]^{+}$  (11), 166  $[M-C_3H_3]^{+}$  (23), 161  $[M-CS]^{+}$  (14), 160 (11), 139 (5), 135 (7), 129 (20), 122 (17), 108  $[C_6S]^{+}$  (37), 102 (12), 82 (7), 71 (5), 70 (5), 69 (15), 63 (9), 45 (8), 39 (12).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 8,6 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,90 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,49 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,39 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 4,26 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  7,31 Гц), 3,32 т ( $1\text{H}$ ,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2,64 Гц).

#### Метод 4

В смеси 5 мл дистиллированной воды и 10,00 мл MeOH растворяют 0,25 г (4 ммоль) KOH, добавляют 0,60 г (4 ммоль) соединения **6** и 0,40 мл (4 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**. Нагревают в течение 6 ч. По окончании нагревая полученный раствор, отфильтровывают от осадка KBr. К полученному фильтрату добавляют 3-х кратный избыток дистиллированной воды и экстрагируют тремя порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по 20 мл, полученный экстракт промывают дистиллированной водой, осушают  $\text{CaCl}_2$ . Отфильтровывают от  $\text{CaCl}_2$  и отгоняют растворитель. Смесь соединений **7** и 2-алленилсульфанил-1,3,4-бензотиазола (**8**) выделяют в виде черно-коричневого вязкого масла. Выход: 0,48 г (63 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 7,90 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,77 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,43 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,32 м ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6,39 т ( $1\text{H}$ ,  $-\text{CH}=\text{}$ ,  $J$  6,2 Гц), 5,17 д ( $1\text{H}$ ,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  6,2 Гц), 4,13 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 2,30 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CH}$ ).

#### Алкилирование 4,5-дигидротиазол-2-тиона (**9**)

В 20 мл  $i$ -PrOH растворяют при нагревании 0,50 г (8 ммоль) KOH, добавляют 1,01 г (8 ммоль) соединения **9** и 0,9 мл (10 ммоль) 80%-ого раствора соединения **2**. Кипятят в течение 5 ч. Отфильтровывают от осадка KBr и испаряют растворитель. После испарения растворителя остаток обрабатывают тремя порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по 20 мл, отфильтровывают, испаряют растворитель. Полученное соединение 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазол (**10**) выделяют в виде оранжевого кристаллизующегося масла. Выход: 0,91 г (72 %).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 157  $[M]^{+}$  (13), 156  $[M-H]^{+}$  (100), 131  $[M-C_2H_2]^{+}$  (6), 129  $[M-C_2H_4]^{+}$  (54), 124  $[M-SCH_3]^{+}$  (< 5 %), 97 (5), 85  $[M-C_3H_3S]^{+}$  (15), 81 (15), 80 (16), 72  $[C_3H_4S]^{+}$  (52), 71  $[C_3H_3S]^{+}$  (28), 70 (10), 69 (10), 61 (7), 60  $[SC_2H_4]^{+}$  (59), 59  $[SC_2H_3]^{+}$  (48), 58 (14), 54 (11), 49 (10), 45 (43), 39 (30).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 4,24 т ( $2\text{H}$ ,  $4-\text{CH}_2$ ,  $J$  7,98 Гц), 3,88 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  2,65 Гц), 3,44 т ( $2\text{H}$ ,  $5-\text{CH}_2$ ,  $J$  7,98 Гц), 2,32 т ( $1\text{H}$ ,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2,65 Гц).

### 2.3 Ацилирование аминогруппы 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

В 10 мл диоксана растворяют 0,60 г (3 ммоль) соединения **3**, добавляют 0,58 мл (3 ммоль) бензоилхлорида (**11**) и 0,48 мл (3 ммоль) триэтиламина. Перемешивают сутки на магнитной мешалке, отгоняют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из этанола, фильтруют. 5-Бензоиламино-2-

пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол (**12**) выделяют в виде коричневых игольчатых кристаллов. Выход: 0,49 г (59 %). Т.пл. 198–200 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 13,2 с (1H, NH), 8,10 д (2H<sub>аром.</sub>, *J* 7,40 Гц), 7,70 т (1H<sub>аром.</sub>, *J* 7,30 Гц), 7,60 т (2H, CH<sub>аром.</sub>, *J* 7,50 Гц), 4,10 д (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* 2,60 Гц), 3,3 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ , *J* 2,50 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 165,7, 160,9, 157,9, 133,5, 131,7, 129,1, 128,9, 79,9, 75,6, 45,9, 22,6 8,9.

## 2.5 Перегруппировка 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола под действием КОН

В 10 мл ДМСО растворяют 0,32 г КОН (5 ммоль), добавляют 0,73 г (5 ммоль) **10**. Нагревают в течение 6 часов. После нагревания полученное вещество отфильтровывают от осадка КОН. Нейтрализуют смесь до pH 6–7 раствором HCl, в течение 40 минут. Полученный раствор экстрагируют тремя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по 20 мл, полученный экстракт промывают дистиллированной водой, осушают CaCl<sub>2</sub>. Отфильтровывают от CaCl<sub>2</sub> и отгоняют растворитель. 2-Винилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**13**) выделяют в виде коричневого масла. Выход: 0,53 г (73 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 6,83 д.д (1H,  $-\text{CH}=\text{C}$ , *J* 8,61, *J* 15,98 Гц), 6,30 с (1H,  $-\text{SH}-$ ), 5,85 д.д (1H  $=\text{CH}_2$ , *J* 0,7, *J* 8,59 Гц), 5,46 д.д (1H,  $=\text{CH}_2$ , *J* 0,8, *J* 15,96 Гц), 2,26 с (3H,  $-\text{CH}_3$ ).

## 2.6 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием брома

### *Бромирование 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола*

К 3 мл хлороформа прибавляют 0,24 г (0,9 ммоль) соединения **12**. При охлаждении льдом и перемешивании прибавляют раствор 0,06 мл Br<sub>2</sub> (1 ммоль) в 2 мл CHCl<sub>3</sub>. Выдерживают реакционную смесь на холоде в течение 4-х суток. Испаряют растворитель, полученное вещество обрабатывают ацетоном, выпавший белый осадок перекристаллизовывают из спирта, фильтруют. Смесь соединений бромид 2-бензамино-5-(бромметил)-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**14**) и 5-бензоиламино-2-(2,3-дибромаллилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол (**15**) выделяют в виде желтого порошка. Выход: 0,21 г (54%). Т.пл. 188 °С (разлаг.).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц) **14**: 13,20 уш.с (1H, NH), 8,13 т (2H<sub>аром.</sub>, *J* 7,1 Гц), 7,77 – 7,53 м (3H<sub>аром.</sub>), 7,24 м (1H,  $=\text{CHBr}$ , *J* 3,2 Гц), 4,73 д (2H,  $6-\text{CH}_2$ , *J* 3,2 Гц).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц) **15**: 13,20 уш.с, (1H, NH), 8,13 т (2H<sub>аром.</sub>, *J* 7,1), 7,77–7,53 (3H, м, CH<sub>аром.</sub>), 7,15 с (1H,  $=\text{CHBr}$ ), 4,37 с (2H, SCH<sub>2</sub>).

### *Бромирование 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола*

В 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> растворяют 0,17 г (0,90 ммоль) соединения **6**. При охлаждении льдом и перемешивании прибавляют раствор 0,10 мл (2 ммоль) Br<sub>2</sub> в 2 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К

полученному желтому маслу добавляют ацетон. Выпавший осадок бромида фильтруют и обрабатывают ацетоном. Бромид 5-бромметилен-2-(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиа-золия (**16**) выделен в виде желтого порошка. Выход: 0,05 г (12 %). Т.пл. 136 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 7,42 т (1H, 5-CHBr, *J* 3,3 Гц), 7,30 с (1H, =CHBr), 4,66 д (2H, 6-CH<sub>2</sub>, *J* 3,3 Гц), 4,66 с (2H, SCH<sub>2</sub>).

### ***Бромирование 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола***

В 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> растворяют 0,20 г (1 ммоль) соединения **7**. При охлаждении льдом и перемешивании прибавляют раствор 0,10 мл (1,5 ммоль) Br<sub>2</sub> в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при температуре –78 °С (сухой лед – метанол) в течение 30 мин. Смесь выдерживали 2 ч при температуре –78 °С и 72 ч при комнатной температуре. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и тремя порциями ацетона по 10 мл. Бромид 3-(бромметилен)-2,3-дигидробензотиазол[2,3-*b*]тиазолия (**17**) выделен в виде желто-коричневого порошка. Выход: 0,23 г (58 %). Т.пл. 295–297 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 8,49 д (1H<sub>аром.</sub>, *J* 8,2 Гц), 8,39 д.д (1H<sub>аром.</sub>, *J* 1,1, *J* 7,7 Гц), 8,04 т (1H, =CHBr, *J* 2,8 Гц), 7,68–7,79 м (2H<sub>аром.</sub>), 4,87 д (2H, 2-CH<sub>2</sub>, *J* 2,8 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 140,4, 135,9, 133,9, 130,9, 129,4, 127,9, 155,7, 116,1, 101,6, 44,2.

## **2.7 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием иода**

### ***Иодирование 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола***

В 10 мл диоксана при нагревании растворяют 0,24 г **12** (3 ммоль), добавляют 0,30 г (6 моль) иода. Испаряют растворитель, оставшееся черное масло растворяют в ацетоне. Добавляют избыток NaI. Выпавший осадок отфильтровывают. Иодид 5-(иодметилен)-2-бензоиламино-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**18**) выделяют в виде желтого порошка. Выход: 0,28 г (76 %). Т.пл. 134–136 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 13,20 уш.с (1H, NH), 8,13 д (1H<sub>аром.</sub>, *J* 7,2 Гц), 7,66–7,76 м (H<sub>аром.</sub>), 7,59 т (2H<sub>аром.</sub>, *J* 6,4 Гц), 7,22 т (1H, =CH, *J* 3,1 Гц), 4,65 д (2H, 6-CH<sub>2</sub>, *J* 3,1 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 168,93, 165,16, 140,91, 134,10, 132,17, 131,55, 129,27, 129,14, 70,60, 66,81, 43,86.

### ***Иодирование 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола***

В 1 мл диоксана растворяют 0,16 г (0,9 ммоль) соединения **5**, добавляют при перемешивании 6 мл раствора I<sub>2</sub> в диоксане *C* = 73,9 мг/мл. Декантируют полученный раствор на чашку Петри, после чего остается черное масло, которое обрабатывают ацетоном. Добавляют избыток NaI. Фильтруют полученный осадок и промывают ацетоном. Иодид 5-иодидметилен-2-

(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**19**) выделено в виде порошка желтого цвета. Выход: 0,05 г (7 %). Т.пл 120 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 7,64 с (1H, 5-CH, *J* 3,1 Гц), 7,47–7,49 т (1H, =CH, *J* 3,1 Гц), 4,59 д (2H, 6-CH<sub>2</sub>, *J* 3,1 Гц), 4,43 с (2H, SCH<sub>2</sub>).

#### *Иодирование 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола*

В 9 мл диоксана растворяют 0,70 г (3 ммоль) I<sub>2</sub>, добавляют при перемешивании 0,21 г (0,1 ммоль) соединения **10**. Полученное вещество переносят на чашку Петри и испаряют растворитель, обрабатывают ацетоном. Добавляют избыток NaI. Фильтруют полученный осадок и промывают ацетоном. Иодид 3-иодметилен-2,3,5,6-тетрагидротиазол[2,3-*b*]тиазолия (**20**) выделено в виде порошка черно-коричневого цвета. Выход: 0,87 г (85 %). Т.пл. 128–130 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*6),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 6,80 т (1H, =CH, *J* 2,9 Гц), 4,66 д (2H, 2-CH<sub>2</sub>, *J* 2,9 Гц), 4,29 д.д. (2H, 5-CH<sub>2</sub>, *J* 9,6, *J* 7,7 Гц), 4,09 д.д. (2H, 6-CH<sub>2</sub>, *J* 9,5, 7,7 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 196,1, 141,9, 50,3, 47,4, 37,8.



### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТА

#### 3.1 Алкилирование 1,3-тиазолов и 1,3,4-тиадиазолов

##### *Синтез 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола*

Нами осуществлен синтез 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**3**) при взаимодействии 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**1**) и 80%-ого раствора пропаргилбромида (**2**), в результате перемешивания в этаноле в течение 10 ч при комнатной температуре с NaOH в качестве основания (схема 3.1).

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок А.1), реакция протекает по атому серы тиольной группы во втором положение тиазольного кольца, что подтверждает дублет протонов при 3,89 м.д. группы  $\text{SCH}_2$  и триплет протонов в области 3,29 м.д. группы  $\equiv\text{CH}$ . Синглет протонов в области 7,40 м.д. группы  $\text{NH}_2$ .

Так же был получен спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для данного соединения (рисунок А.2).

В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона, пик  $[\text{M}-\text{H}]^+$ , характерный для пропинилсульфанил производных. Максимальным в масс-спектре является пик  $[\text{C}_4\text{H}_3\text{NS}_3]^+$  соответствующий распаду 1,3,4-тиадиазоловой системы, что является уникальной особенностью данного производного (рисунок 3.1).

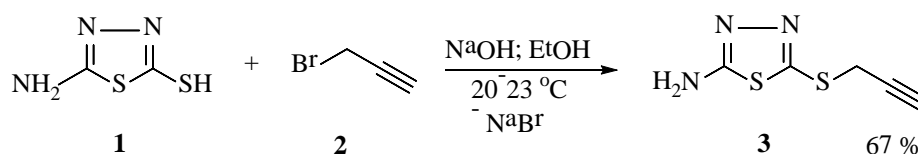


Схема 3.1 – Синтез 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

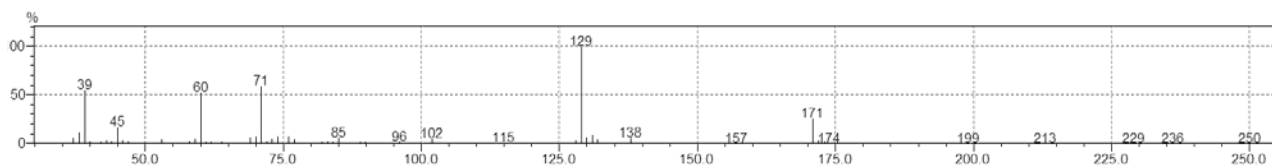


Рисунок 3.1 – Масс-спектр 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

##### *Синтез 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола*

Нами впервые осуществлен синтез 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**5**) при взаимодействии 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиона (**4**) с 80%-ого раствором пропаргилбромида в результате перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре, в присутствии *i*-PrOH и изопрропилата натрия в качестве основания (схема 3.2).

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$ , полученное соединение имеет симметричную структуру. В области 2,34 м.д. находятся триплет протонов  $\equiv\text{CH}$  группы, в области 4,05–4,04 м.д. находится дублет протонов группы  $\text{SCH}_2$  (рисунок А.3).

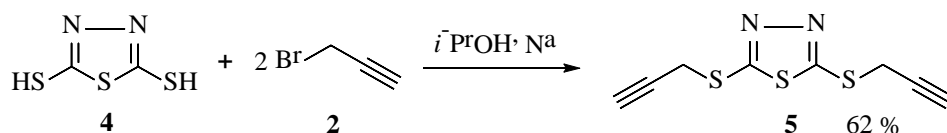


Схема 3.2 – Схема синтеза 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

### Синтез 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола

Нами впервые осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола (7) при взаимодействии 1,3-бензотиазол-2-тиона (6) и пропаргилбромидом (схема 3.3)

Данный синтез проводился в различных условиях:

1. перемешивание при комнатной температуре в растворе *i*-PrOH в присутствии KOH;
2. кипячение в течение 6 ч в растворе *i*-PrOH в присутствии KOH;
3. кипячение в течение 2 ч в растворе ДМСО в присутствии KOH;
4. кипячение в течение 6 ч в растворе 1:2 H<sub>2</sub>O и MeOH в присутствии KOH.

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H в первых трех случаях нами был получен 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазол, что подтверждает синглет протонов в области 4,26 м.д. группы SCH<sub>2</sub> и триплет протонов в области 3,32 м.д. группы ≡CH. В областях 8,60, 7,90, 7,39 м.д. находятся мультиплеты ароматических протонов (рисунок А.4).

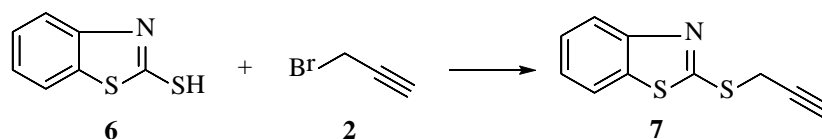


Схема 3.3 – Общая схема синтеза 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола

В четвертом случае (схема 3.4), в результате кипячения исходных продуктов в смеси 1:2 воды и метанола, образовалось соединение 2-алленилсульфанил-1,3,4-бензотиазол.

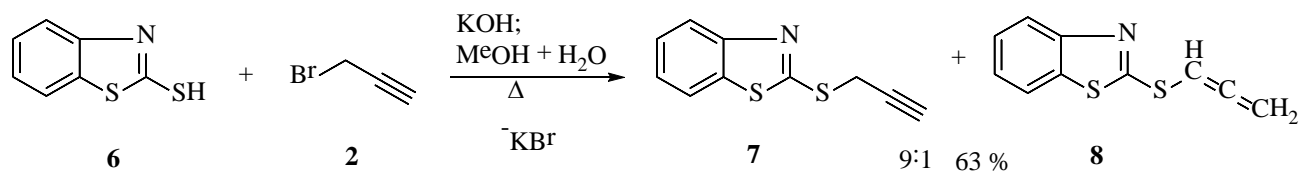


Схема 3.4 – Синтез 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола при нагревании в растворе 1:2 дистиллированной воды и MeOH

Согласно исследованию ЯМР <sup>1</sup>H, образование аллена подтверждает дублет протонов в области 5,17 м.д. группы =CH<sub>2</sub>, триплет протонов в области 6,39 м.д. группы –CH= и синглет протона в области 2,30 м.д. группы CH. В областях 7,90,

7,77, 7,43, 7,32 м.д. находятся сигналы мультиплетов ароматических протонов, а в области 4,13 м.д. мультиплет группы SCH<sub>2</sub> принадлежащий пропаргильному радикалу. Полученное соединение 2-алленилсульфанил-1,3-бензотиазол (рисунок А.5). Так же по данным ЯМР <sup>1</sup>H было установлено соотношение продуктов реакции, оно составляет 9:1.

### **Синтез 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола**

Нами впервые осуществлен синтез 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола (**10**) при взаимодействии 4,5-дигидротиазола (**9**) и 80%-ого раствора пропаргилбромида, в результате кипячения в течение 5 ч в *i*-PrOH с KOH в качестве основания (схема 3.5).

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H реакция протекает по атому серы тиольной группы. Это подтверждает дублет протонов в области 3,88 м.д. группы SCH<sub>2</sub> и триплет протонов в области 2,32 м.д. группы ≡CH. Триплет протонов в области 4,24 м.д. группы 4-CH<sub>2</sub>, триплет протонов в области 3,44 м.д. группы 5-CH<sub>2</sub> (рисунок А.6).

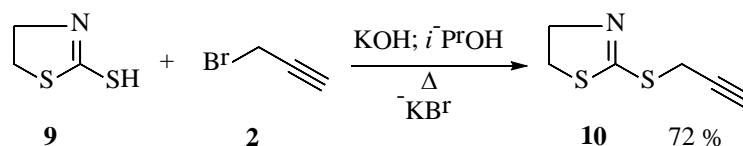


Схема 3.5 – Синтез 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола

Синтез 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола в супер основной среде оказался не эффективных.

При взаимодействии 4,5-дигидротиазола с 80%-ным раствором соединения **2** в ДМСО с KOH, при кипячении реакционной смеси происходит разрушение гетероциклической системы/

## **3.2 Ацилирование аминогруппы 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола**

### **Синтез 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол**

Нами впервые осуществлен синтез 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**12**) при взаимодействии бензоилхлорида (**11**) и 5-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**3**), при перемешивании в течение суток в диоксане с триэтиламино (схема 3.6).

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H в области 8,1, 7,70, 7,60 м.д. находятся дублет и два триплета ароматических протонов, соответственно. В области 13,20 м.д. находится синглет протона аминдой группы, в области 4,10 м.д. находится дублет протонов группы SCH<sub>2</sub>, в области 3,3 м.д. находится триплет протона ≡CH группы. Сигналы протонов S-пропинильного заместителя смещены в более слабое поле по сравнению с сигналами аналогичных протонов 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (рисунок А.7)/

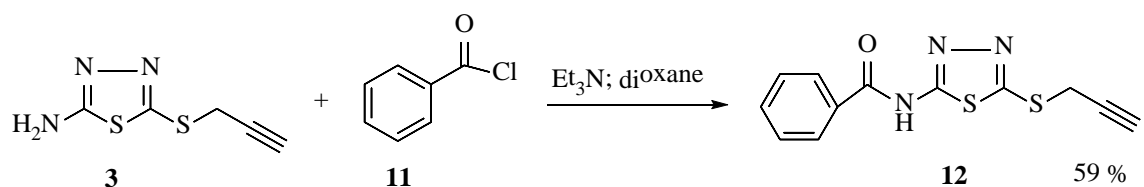


Схема 3.6 – Синтез соединения 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

### 3.3 Перегруппировка 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола под действием щелочей

Нами впервые осуществлен синтез 2-винилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола (**13**) при взаимодействии 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола (**10**) с KOH при нагревании в течение 6 ч в растворе ДМСО (схема 3.7).

Строение соединения **13** исследовано методами ЯМР  $^1\text{H}$ . Дублет дублетов протона в области 6,38 м.д. относится к группе  $-\text{CH}=\text{}$ , синглет протона в области 6,30 м.д. относится к группе  $-\text{SH}-$ , мультиплеты протонов в областях 5,58, 5,47 м.д. относятся к группе  $=\text{CH}_2$ , а синглет протона в области 2,26 м.д. относится к группе  $-\text{CH}_3$  (рисунок А.8).

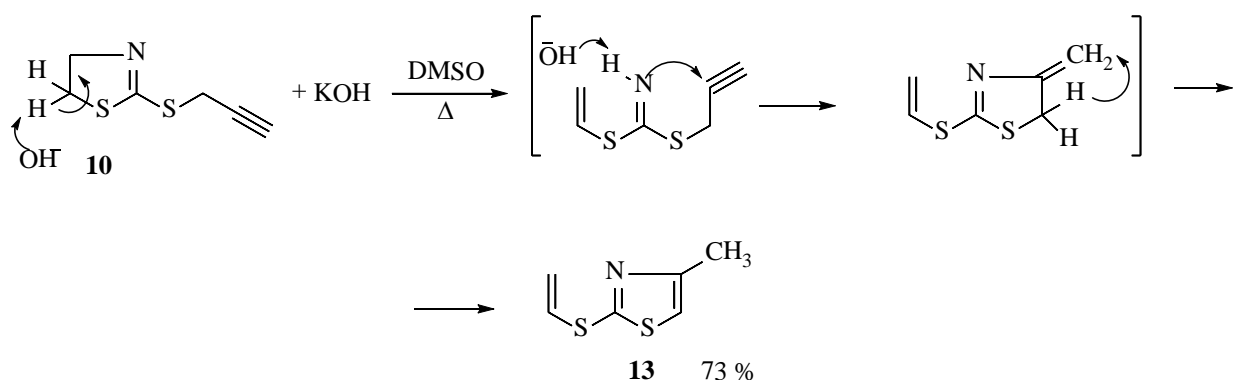


Схема 3.7 – Синтез соединения 2-винилсульфанил-4-метил-2,5-тиазола

Нами впервые показано, что кипячение соединения **10** в течение 6 ч в растворе ДМСО с KOH приводит к образованию соединения **13**. Мы полагаем, что данная перегруппировка протекает через внутримолекулярную циклизацию S-пропаргильного фрагмента и расщепление тиазолинового цикла предполагаемый механизм представлен на схеме 3.7.

### 3.4 Гетероциклизация пропаргилсульфаниловых производных под действием брома

#### Синтез бромида 2-бензамидо-5-(бромметилден)-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

При взаимодействии 5-бензоиламино-2-(пропаргилсульфанил)-1,3,4-тиадиазола (**12**) с бромом в  $\text{CHCl}_3$  основным продуктом реакции является бромид 2-бензамидо-5-(бромметилден)-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**14**) (схема 3.8).

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  при взаимодействии бензамида с бромом происходит аннелирование тиазолового цикла с образованием бромида 2-бензамидо-5-(бромметилден)-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**14**). При этом сигнал протона  $=\text{CHBr}$  находится при 7,4 м.д., представляя собой триплет. Дублет  $\text{SCH}_2$ -группы находится при 4,72 м.д.

Следует отметить, что при протекании галогенциклизации возможна изомеризация продукта с образованием *эндо*-циклической двойной связи. Тогда сигнал протонов  $\text{SCH}$  находился бы в ароматической области, в районе 8 м.д., как это происходит в случае бромциклизации 2-бромаллил-5-метил-1,3,4-тиадиазола, однако этого не происходит [32].

Кроме того, взаимодействие **12** с бромом в  $\text{CHCl}_3$  приводит к образованию побочного продукта. Основываясь на литературных данных по химическим сдвигам протонов в дибромзамещенных алкенах, мы полагаем, что второе соединение в смеси представляет собой продукт присоединения одной молекулы брома по тройной связи – 5-бензоиламино-2-(2,3-дибромаллилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол (**15**) [33].

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал  $=\text{CHBr}$  протонов находится при 7,15 м.д., что близко к хим. сдвигам аналогичных протонов дибромзамещенных алкенов.

Так же отметим, что продукты бромциклизации относятся друг к другу, как 5:2 (рисунок А.9).

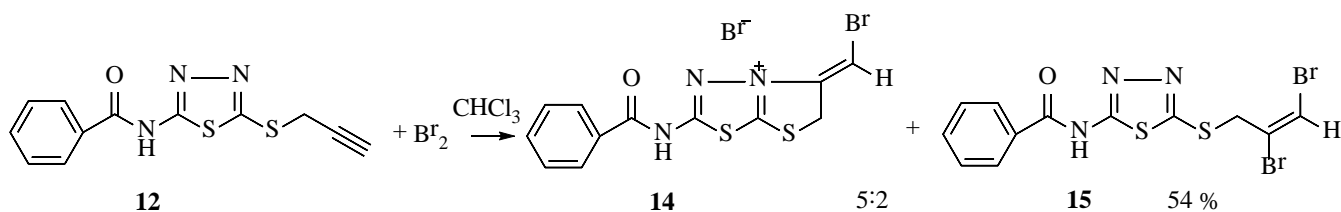


Схема 3.8 – Схема синтеза бромида 2-бензамидо-5-(бромметилден)-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**14**) и 5-бензоиламино-2-(2,3-дибромаллилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол (**15**)

При дальнейшем кипячении смеси соединений **14** и **15** в *i*-PrOH приводит к растворению соединения **15**, в то время, как соединения **14** не растворяется, в результате чего удается выделить чистое соединение **14**.

### Синтез бромида 5-броммителен-2-(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

Нами впервые осуществлен синтез бромида 5-броммителен-2-(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**16**) при взаимодействии 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**5**) с двукратным избытком раствора  $\text{Br}_2$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (схема 3.2).

Низкий выход 12 %, вероятно, обусловлен недостаточным количеством брома, а так же низкой реакционной способностью исходного соединения.

Строение соединения **16** исследовано методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок А.10), триплет протонов в области 7,42 м.д. относится к группе 5- $\text{CHBr}$ . Произошла не только циклизация, но и присоединение брома по кратной связи пропаргилсульфанильного радикала, что подтверждает синглет протона в области 7,30 м.д.  $=\text{CHBr}$ . Протонам 6- $\text{CH}_2$ -группы соответствует дублет при 4,67 м.д., синглет при 4,56 м.д. относится к группе  $\text{SCH}_2$  дибромалкенильного заместителя во втором положении тиадиазолового кольца.

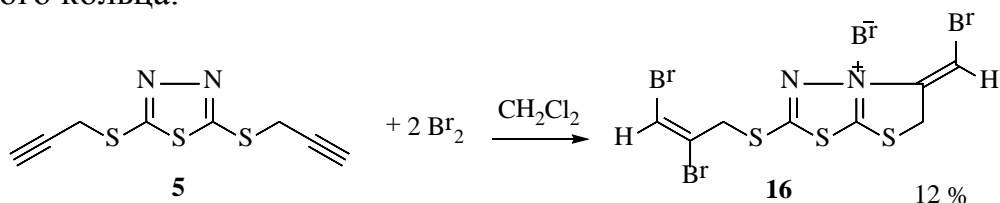


Схема 3.9 – Синтез бромида 5-броммителен-2-(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

### Синтез бромида 3-(бромметилен)-2,3-дигидротиазол[2,3-*b*]тиазолия

Нами впервые осуществлен синтез бромида 3-(бромметилен)-2,3-дигидротиазол[2,3-*b*]тиазолия при взаимодействии 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола с полуторократным избытком  $\text{Br}_2$  в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре  $-70^\circ\text{C}$  (схема 3.10).

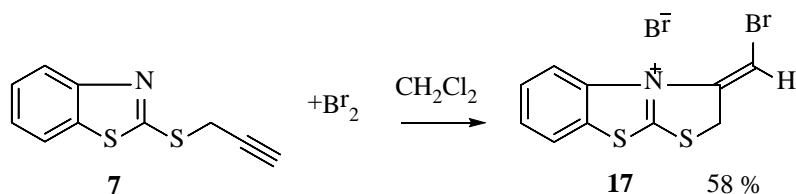


Схема 3.10 – Синтез бромида 3-(бромметилен)-2,3-дигидротиазол[2,3-*b*]тиазолия

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мы наблюдаем расщепление сигналов протонов  $=\text{CHBr}$ - и  $\text{SCH}_2$ -групп за счет дальних взаимодействий друг с другом, КССВ составляет порядка 3 Гц. Однопротонный триплет в области 8,04 м.д. относится к группе  $=\text{CHBr}$ . Дублет протонов в области 4,87 м.д. относится к группе 2- $\text{CH}_2$ , дублет и дублет дублетов при 8,49 и 8,39 м.д. соответственно относятся к ароматическим протонам (рисунок А.11).

После проведения серии исследований галогенпроизводных 1,3-тиазола методом 2D ЯМР было установлено, что данные производные имеют Z-строение бромметиленового радикала.

### 3.5 Гетероциклизация пропаргилсульфониловых производных под действием иода

#### Синтез иодида 5-(иодметилен)-2-бензоиламино-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиазолия

Нами впервые осуществлен синтез иодида 5-(иодметилен)-2-бензоиламино-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиазолия (**18**) при взаимодействии 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**12**) с иодом в растворе диоксана (схема 3.11).

Строение соединения **18** исследовано методом ЯМР  $^1\text{H}$ . Синглет протонов в области 13,20 м.д. относится к протону NH-группы, дублет, мультиплет и триплет протонов соответственно 8,13, 7,66–7,76 и 7,59 м.д. относятся к ароматическим протонам, триплет протонов в области 7,22 м.д. относится к группе =CH, которая образовалась в результате гетероциклизации. Дублет протонов в области 4,65 м.д. относится к группе 6-CH<sub>2</sub> (рисунок А.12).

Так же был получен спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для данного соединения (рисунок А.13). В данном случае в самом сильном поле, при 43,9 м.д. расположен сигнал атома углерода SCH<sub>2</sub>-группы.

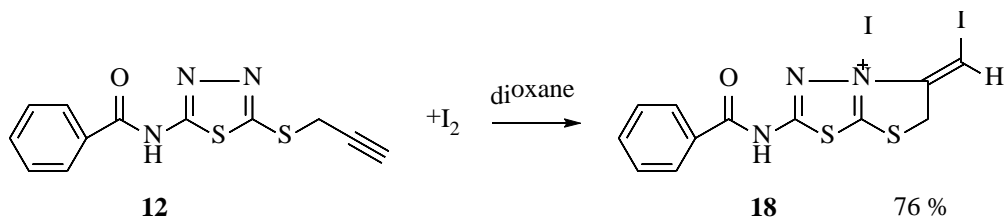


Схема 3.11 – Синтез иодида 5-(иодметилен)-2-бензоиламино-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиазолия

#### Синтез иодида 5-иодметилен-2-(2,3-дииодпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

Нами впервые осуществлен синтез иодида 5-иодметилен-2-(2,3-дииодпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**19**) при взаимодействии 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола (**5**) с двукратным избытком раствора I<sub>2</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре (схема 3.12). Низкий выход 7 %, вероятно, обусловлен недостаточным количеством иода, а так же низкой реакционной способностью исходного соединения.

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 3.3), синглет протона в области 7,64 м.д. группы =CH. Произошло присоединение иода по тройной связи пропаргисульфанильной группы, что подтверждает триплет протонов в области

7,49 м.д. =СНІ, синглет протона при 4,43 м.д. относится к остатку пропаргилсульфанильной группы (SCH<sub>2</sub>) во втором положение тиазольного кольца, а дублет протонов при 4,59 м.д. относится к группе 6-СН<sub>2</sub> (рисунок А.14).

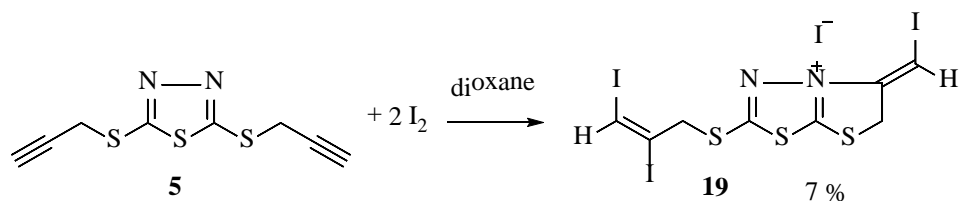


Схема 3.12 – Синтез иодида 5-иодметилен-2-(2,3-дииодпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

### **Синтез иодида 3-иодметилен-2,3,5,6-тетрагидротиазол[2,3-*b*]тиазолия**

Нами впервые осуществлен синтез 3-иодметилен-2,3,5,6-тетрагидротиазол[2,3-*b*]тиазолия (**20**) при взаимодействии 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола (**10**) с иодом в растворе диоксана (схема 3.13).

Структура соединения **20** установлена методом ЯМР <sup>1</sup>Н. Триплет протонов в области 6,80 м.д. относится к =СНІ группе. Дублет в области 4,66 м.д. относится к группе 2-СН<sub>2</sub>, а два дублета дублетов соответственно относятся к сигналам протонов в областях, 4,29, 4,09 м.д, принадлежащим, 5-СН<sub>2</sub> и 6-СН<sub>2</sub> группам (рисунок А.15).

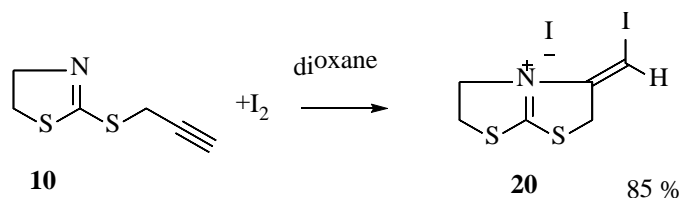


Схема 3.13 – Синтез иодида 3-иодметилен-2,3,5,6-тетрагидротиазол[2,3-*b*]тиазолия



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований сделаны следующие выводы.

1. Нами впервые в результате взаимодействия пропаргилбромида с 1,3,4-тиадиазол-2-тионом, 1,3-бензотиазол-2-тионом и 4,5-дигидротиазол-2-тионом получены 2-пропаргилсульфанилтиазолы.

2. Установлено, что 2-пропаргилсульфанилпроизводные тиазолов вступают в реакции гетероциклизации под действием иода и брома с образованием тиазоло[2,3-*b*]тиазолевых систем.

3. Впервые показано, что 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазол при кипячении в среде ДМСО–KOH претерпевает перегруппировку с образованием 2-винилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола.

4. Найдено, что при взаимодействии 1,3-бензотиазол-2-тиона с пропаргилбромидом в водно-метаноловом растворе KOH происходит ацетиленалленовая перегруппировка с образованием 2-алленилсульфанил-1,3-бензотиазола.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Joule, J. A. *Heterocyclic Chemistry at a Glance* / J. A. Joule and K. Mills. – Blackwell Publishing, Oxford, U.K., 2007. – P. 132.
- 2 Jain, A.K. 1,3,4 – Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities / A. K. Jain. – HS Gour University, Sagar, 2013. – P. 1.
- 3 Машковский, М.Д. *Лекарственные средства* / М.Д. Машковский – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – С. 502, 826, 610–611.
- 4 Pat. 4968494 USA. Claremon, D.A. Methods and Composition for Thrombolytic Therapy / D.A. Claremon, P.A. Friedman, D.C. Remy, M.A. Stern, Bergmann et al. // *Science*. – 1990. – V. 220, N 32123. – P. 3–8.
- 5 Иванский, В.И. *Химия гетероциклических соединений* / В.И. Иванский – М.: Высшая школа, 1978. – С. 196–199.
- 6 Bagio, R. Interaction of Zinc and Cadmium Bis(benzothiazole-2- thiolates) with Nitrogen Bases/ R. Baggio, M. T. Garlandb, M. Percec // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* –1993. – P. 3367.
- 7 Гетероциклические ароматические соединения – <http://orgchem.tsu.ru/has/has.htm>.
- 8 Katritzky, A.R. *Compr. Heterocyclic Chem. III V. 4 Five – membered Rings with Two Heteroatoms* / A. R. Katritzky, B. Chen, W. Heal // The University of Sheffield, Sheffield, UK, Elsevier Ltd., 2008. – P. 657, 676, 692.
- 9 Bose, D. S. Hypervalent Iodine Mediated Intramolecular Cyclization of Thioformanilides: Expeditious Approach to 2-Substituted Benzothiazoles / D. S. Bose, M. Idrees // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71, N. 21. – P. 71.
- 10 Taylor, P. S. Modulating spin delocalization in conjugated nitroxides: 2-(*N*-aminoxyl-*N*-tert-butyl)-benzothiazole / P.S. Taylor, P. Ghalsasi, P. M. Lahti // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – P. 45.
- 11 Boga, C. Regioselectivity in the Addition of Vinylmagnesium Bromide to Heteroaryl Ketones: *C*- versus *O*-Alkylation / C. Boga, R. Stengel, R. Abdayem, E. Del Vecchio, L. Forlani, P. E. Todesco // *J. Org. Chem.* – 2004. – P. 69.
- 12 Popkova, V. Y. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem* / V. Y. Popkova . – 1997. – P. 120, 383.
- 13 Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* / J J. Li, E. J. Corey. – John Wiley & Sons. Inc.. Hoboken, New Jersey, 2004. – P. 275.
- 14 Nedolya, N.A. Synthesis of heterocyclic compounds from metallated unsaturated compounds and isothiocyanates / N. A. Nedolya, L. Brandsma, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – P. 38.
- 15 Shi, M. Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Propargylamine with Carbon Dioxide and Carbon Disulfide / M. Shi and Y. M. Shen // *J. Org. Chem.* – 2002. – P. 67, 16.
- 16 Katritzky, A.R. *Compr. Heterocyclic Chem. III V. 5 Five-membered Rings – Triazoles, Oxadiazoles, Thiadiazoles* / Katritzky A.R., B. Chen and W. Heal // The University of Sheffield, Sheffield, UK, Elsevier Ltd., 2008. – P. 575, 590, 593, 595.

17 Potts, K.T. Mesoionic 1,3,4-thiadiazole derivatives Chem / K. T. Potts, C. Sapino, – Commun.(London), 1968. – P. 672.

18 Carvalho, S. A. Synthesis and antitrypanosomal profile of new functionalized 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives, designed as non-mutagenic megalozol analogues / S. A. Carvalho, E. F. Da Silva, R. M. Santa-Rita, S. L. De Castro, and C. A.M. Fraga // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – P.14.

19 Boyle, N. A. A new synthesis of difluoromethanesulfonamides – a novel pharmacophore for carbonic anhydrase inhibition / N. A. Boyle, W. R. Chegwidan, and G. M. Blackburn // Org. Biomol.Chem. – 2005. – P. 3, 222.

20 Hassan, A. A. New Access to Pyrazole, Oxa (Thia) diazole and Oxadiazine Derivatives / A. A. Hassan, K. M. El-Shaieb, R. M. Shaker, and D. Do`pp // Heteroatom Chem. – 2005. – P. 16, 12.

21 Reactions of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with 2,5-Dithiobiurea Derivatives / A. A. Hassan, A.-F. E. Mourad, K. M. El-Shaieb, A. H. Abou-Zied, // Z. Naturforsch. – 2004. – P. 59, 910.

22 Katritzky, A.R. Compr. Heterocyclic Chem. III V.11 Bicyclic 5-5 and 5-6 Fused Ring Systems with at least One Bridgehead Heteroatom/ Katritzky A.R., B. Chen and W. Heal // The University of Sheffield, Sheffield, UK, Elsevier Ltd., 2008. – P. 595.

23 Shen, X-Q. Structure and thermal behaviors of organic crystals based on substituted 1,3,4-thiadiazoles / Zhong-Jun Li, Hong-Yun Zhang, Yi-Feng Zhou, Ke Liu, Qing-An Wu, Enbo Wang // Journal of Physics and Chemistry of Solids. – 2005. – V. 66. –P. 1755–1760.

24 Hipler, F. Examining thermolysis reactions and tautomerism of 2-mercapto-5methyl-1,3,4-thiadiazole and 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole / F. Hipler, R. A. Fischer, and J. Muller // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 2002. – V. 2. – P. 1620.

25 Egorov, D.M. Reaction of 5-Substituted 1,3,4-Thiazole-2-thiones with Chloroacetylenephosphanates / D.M. Egorov, Y.L. Piterskaya, A.V. Dogadina, N.I. Svintsitskaya // Tetrahedron Lett. – 2015. – P. 1–3.

26 Molina, P. Fused Thiazoles from 3-Amino-2-thioxo-2,3-dihydrothiazoles: Synthesis of MesoionicThiazolo[2,3-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 2,3-Dihydro-4*H*-thiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiadiazin-5-ium Derivatives. / P. Molina, A. Arques, M.D. Velasco, J.M. Villalgordo // Departamento de Quimica Organica, Facultad de Ciencias, Universidad de Murcia, E-30001 Murcia, Spain. – 1988. – P. 729.

27 Тиолы, сульфиды, сульфоксиды, и сульфоны. Тиолы и сульфиды. – <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/brusova/7.html/>.

28 Zborovskii, Yu. L. Heterocyclization Reactions Of 2-(2-Propynylthio)-4-(1*H*)-Quinazolinone Derivatives When Treated With Electrophilic And Nucleophilic Reagents / Yu. L. Zborovskii, V. V. Orysyk, A. A. Dobosh, V. I. Staninets, V. V. Pirozhenko, A. N. Chernega // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – V. 39, N. 1. – P. 228, 1099–1100.

29 Ким, Д.Г. О механизмах реакции галогенциклизации аллилтиоазидов / Д.Г. Ким, Ю.О. Субботина, А.В. Белик // Вестник Челябинского ун-та. Серия 4. – 2001. №1. – P. 37–42.

30 Godoi, B. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom / B. Godoi // Chem. Rev. – 2011. – V. 111, – P. 2962–2963.

31 Тарасова, Н.М. Галогенциклизация S- и N-алкенильных производных 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона / Н. М. Тарасова, Д. Г. Ким , П.А. Слепухин // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – № 51(10). – С. 923–927.

32 Stephen, W. Structure assignments in polysubstituted ethylenes by nuclear magnetic resonance. Polysubstituted ethylenes. – 1968. – V. 34, – N. 5.– P. 1281.

## ABSTRACT

Borisova A.E. Investigation of the heterocyclization of the thiazoles propargylsulfanyl derivatives – Chelyabinsk: SUSU, ET-451, 2017. – 48 p., 58 fig., 32 references, 1 app.

2-Propargylsulfanyl-1,3,4-thiazole, 2-propargylsulfanylbenzothiazole, 2-propargylsulfanyl-4,5-dihydrothiazole, thiazolo[2,3-*b*]thiazolium halides. NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , gas chromatography-mass spectrometry.

The research subject of this graduate qualification work is studying of heterocyclization of thiazol propargylsulfanyl derivatives.

The aim of the investigation is studying thiazoles propargylsulfanyl derivatives interaction with halogens, to obtain condensed thiazoles systems.

To achieve the aim several problems have been solved:

- Compilation of the literature review on the subject of the study was conducted;
- Alkylation of 5-amino-1,3,4-thiazole-2-thione, 1,3,4-thiadiazole-2,5-dithione, 1,3-benzothiazolo-2-thione, 4,5-dihydrothiazole-2-thione were implemented;
- Acylation of the 5-amino-2-propargylsulfanyl-1,3,4-thiadiazole were carried out;
- Heterocyclization of 2-propargylsulfanyl-4,5-dihydrothiazole under the action of bromine and iodine;
- Heterocyclization of 5-benzoylamino-2-propargylamine 1,3,4-thiadiazole, 2-propargylamines-1,3-benzothiazole, 2,5-dipropanoylmorphine-1,3,4-thiadiazole under iodine and bromine action;
- The structures of the obtained compounds establishing by NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , gas chromatography-mass spectrometry.

The application area – the data obtained can be used for further development of the synthetic methods to obtain potential bioactive propargylsulfides.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

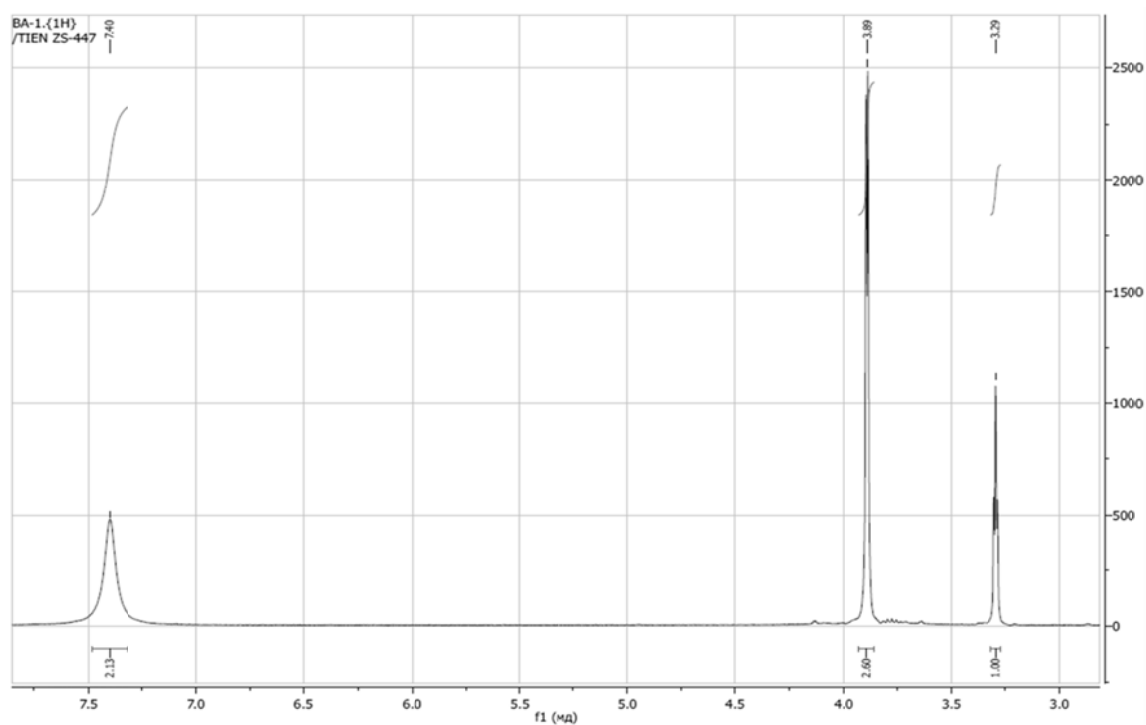


Рисунок А.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

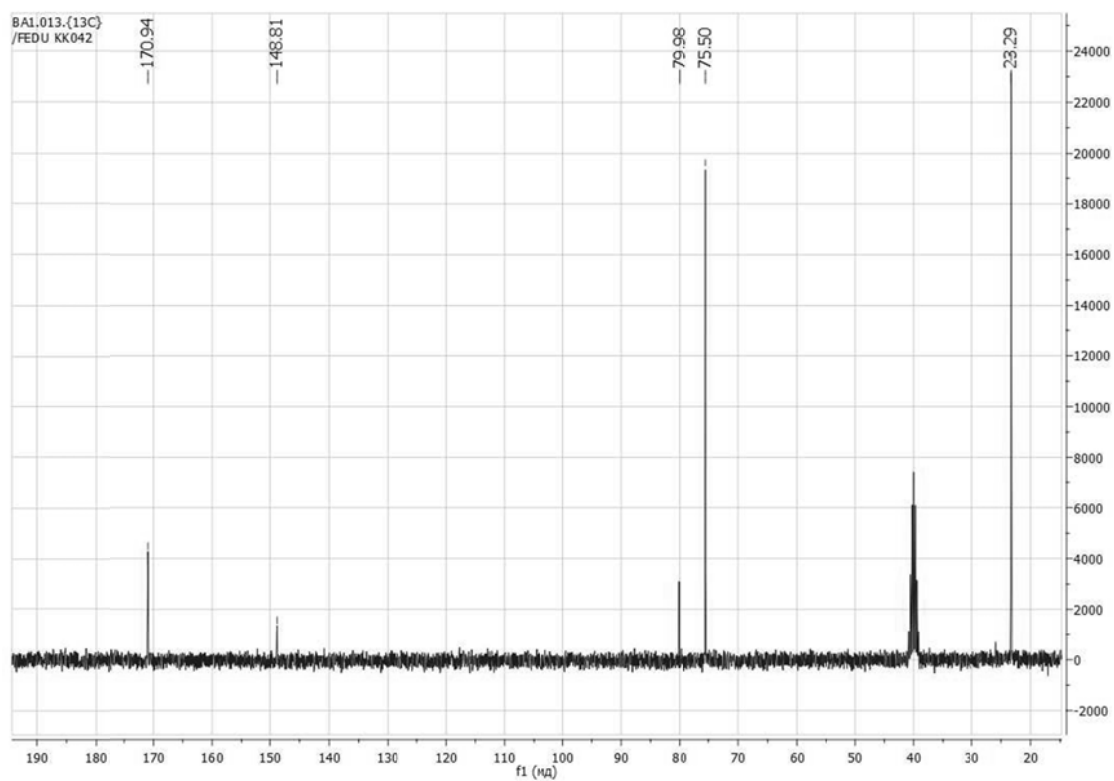


Рисунок А.2 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 5-амино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

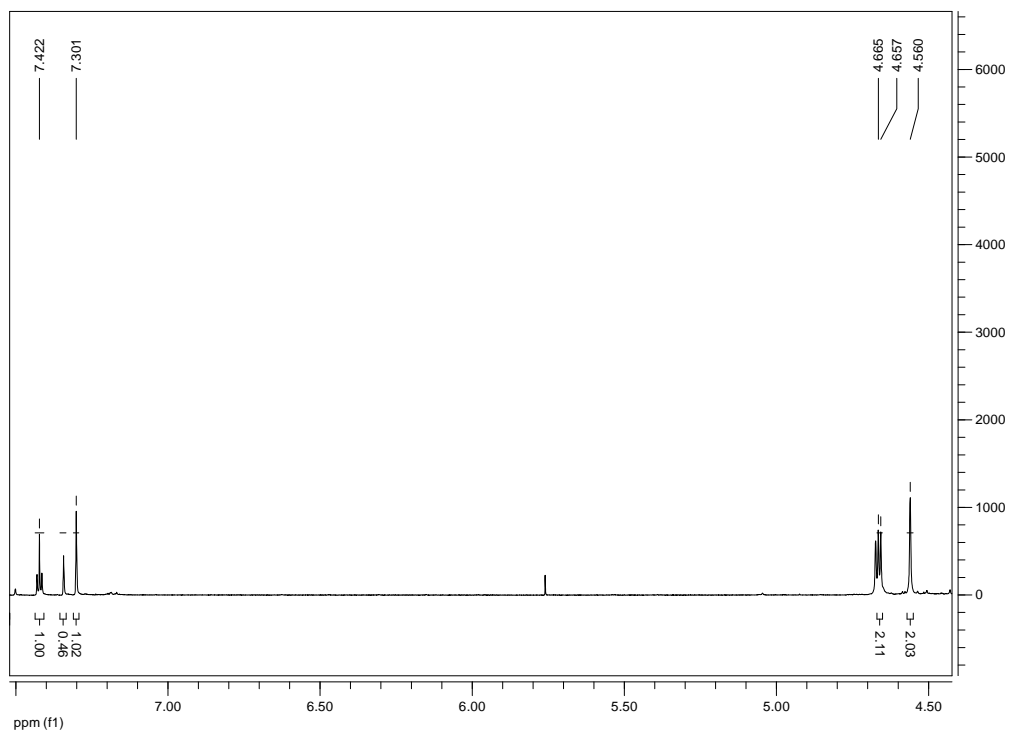


Рисунок А.3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 2,5-дипропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

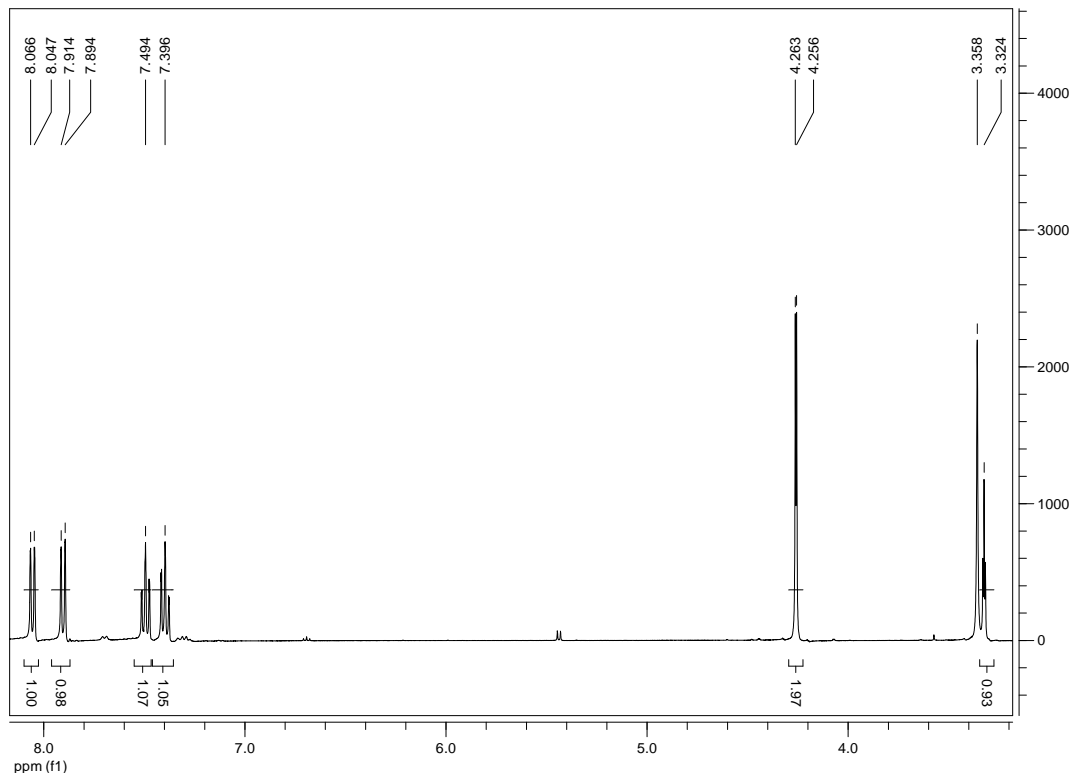


Рисунок А.4 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазол

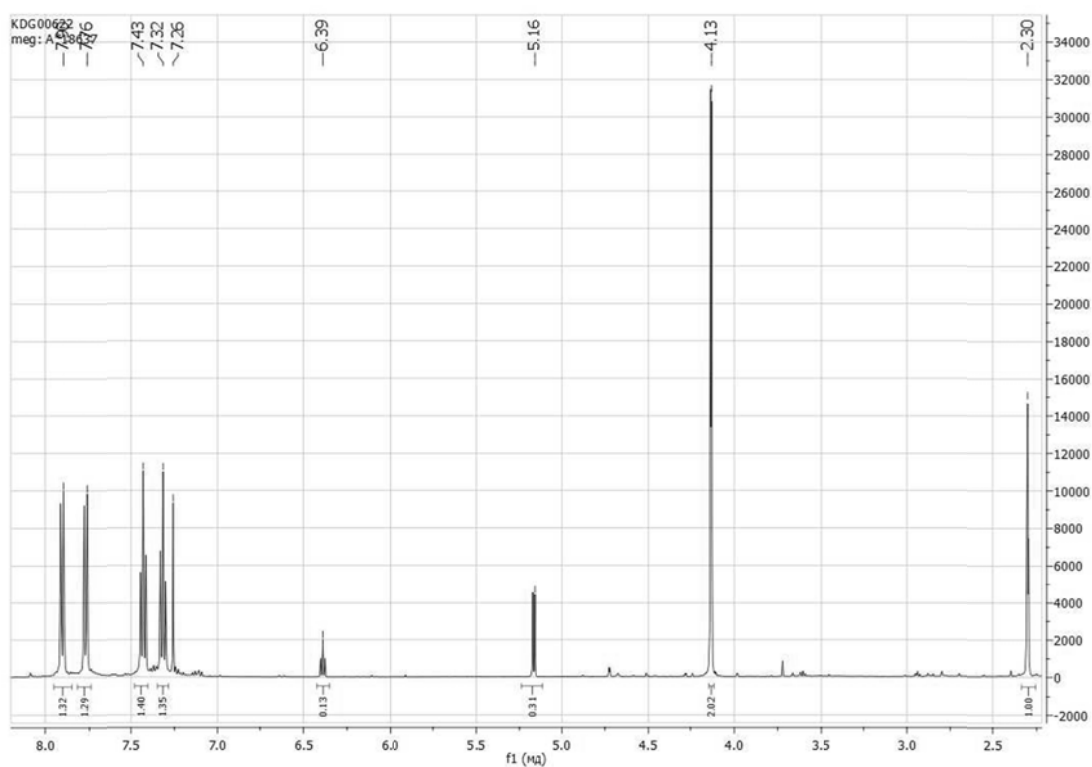


Рисунок А.5 – Спектр ЯМН  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) смеси 2-пропаргилсульфанил-1,3-бензотиазола и 2-алленилсульфанил-1,3-бензотиазола

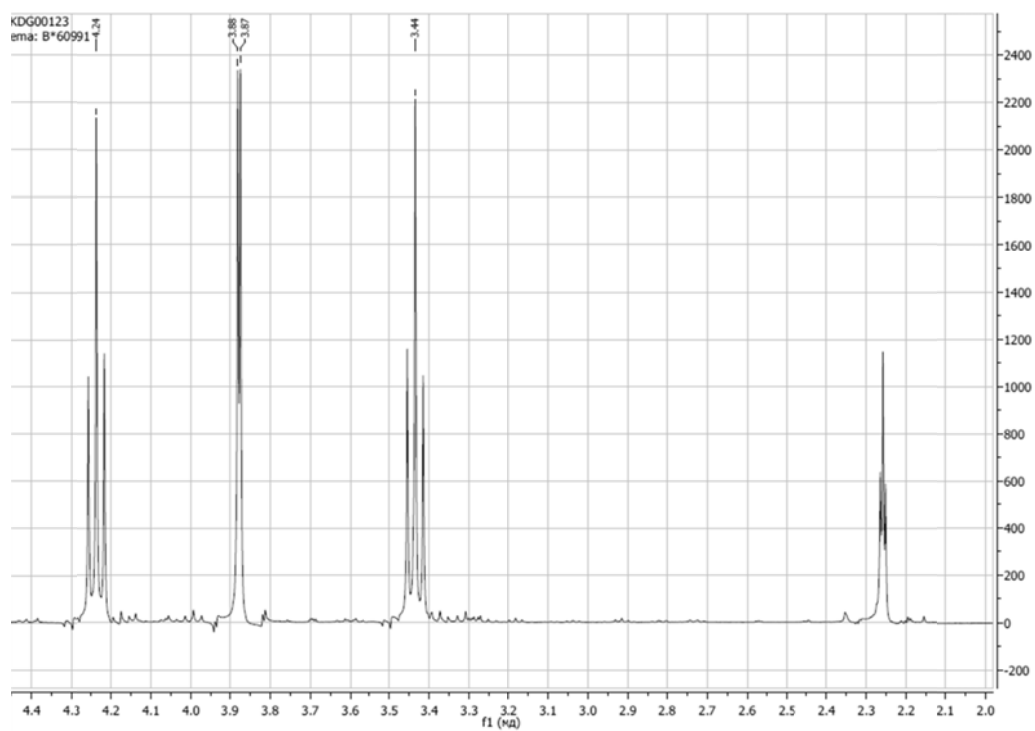


Рисунок А.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) соединения 2-пропаргилсульфанил-4,5-дигидротиазола



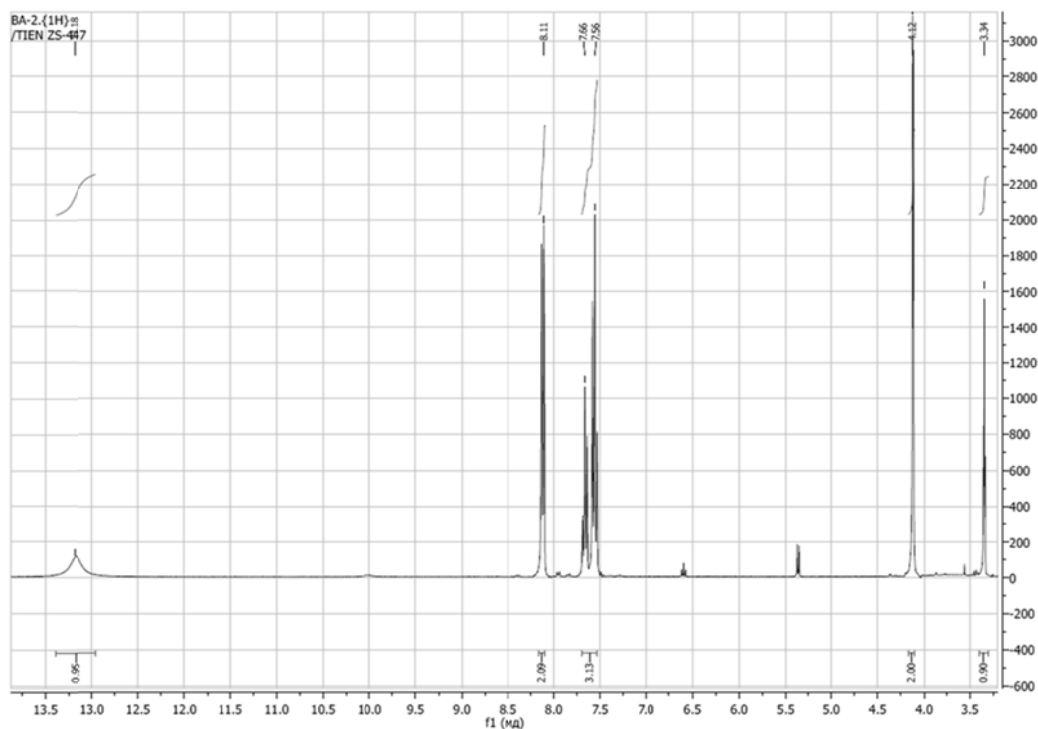


Рисунок А.7 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 5-бензоиламино-2-пропаргилсульфанил-1,3,4-тиадиазола

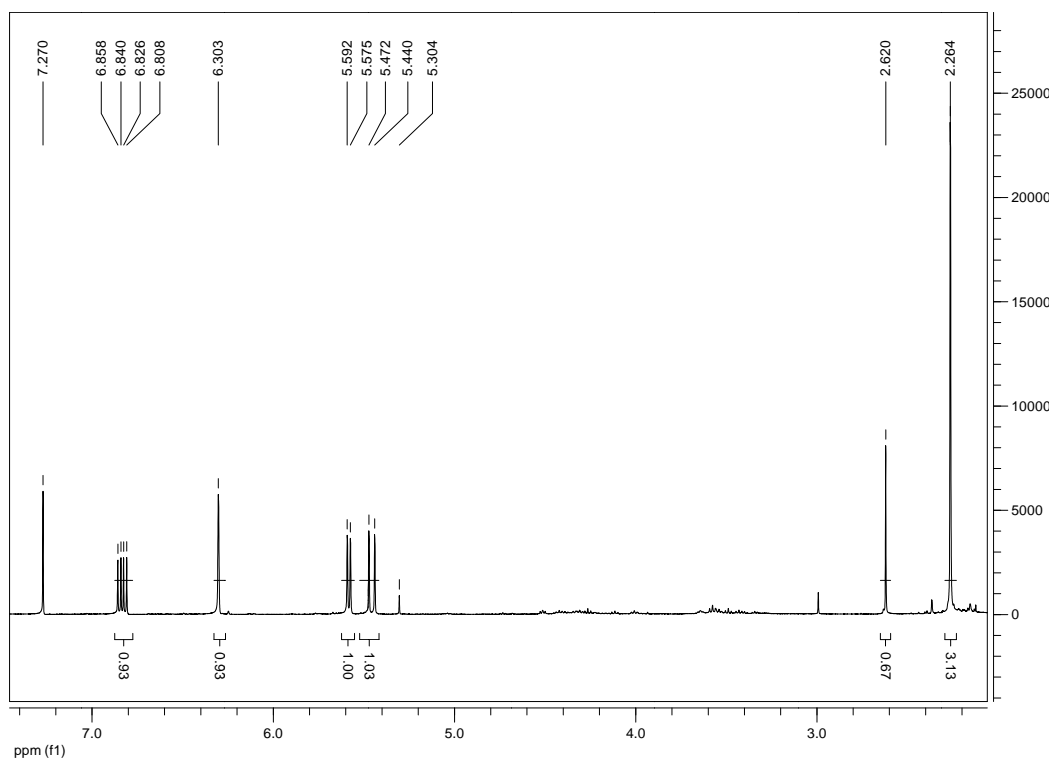


Рисунок А.8 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) соединения 2-винилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол

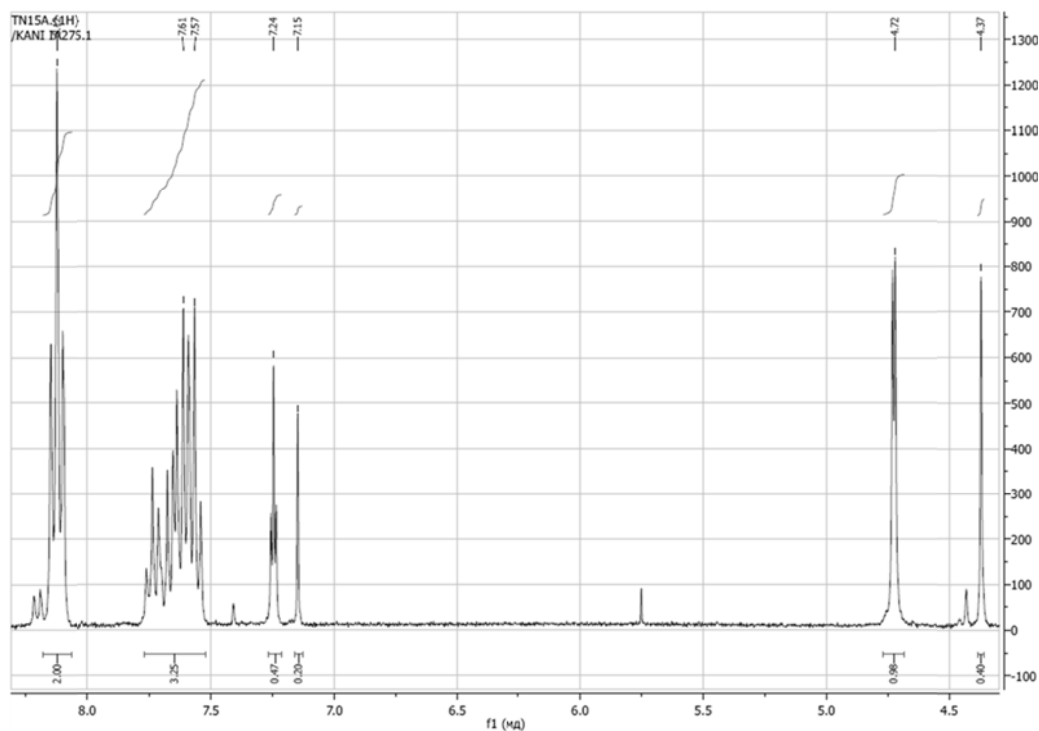


Рисунок А.9 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) смеси бромида 2-бензамино-5-(бромметил)-5,6-дигидро-тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия и 5-бензоиламино-2-(2,3-дибромаллилсульфанил)-1,3,4-тиадиазол

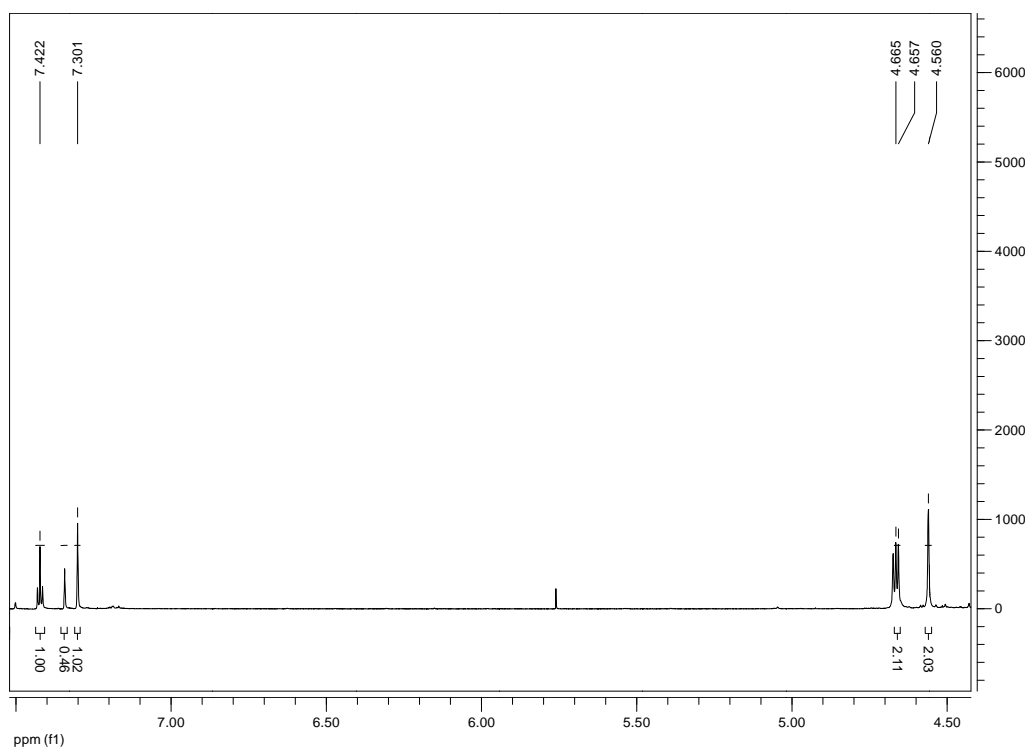


Рисунок А.10 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) бромида 5-бромметил-2-(2,3-дибромпропен-2-илсульфанил)тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия

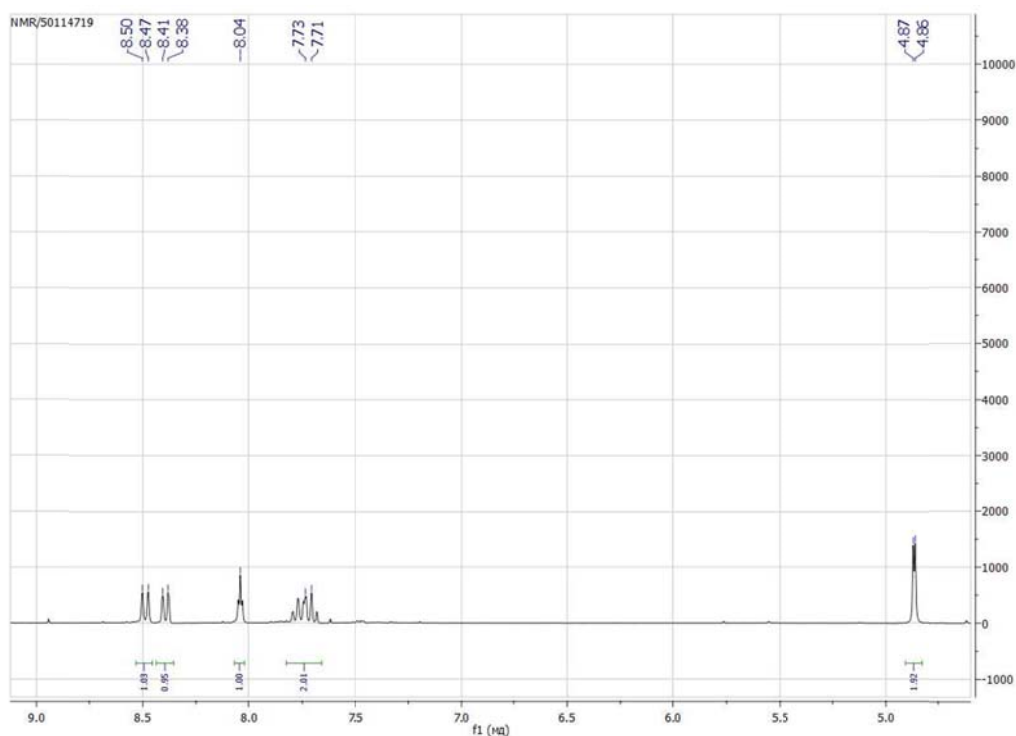


Рисунок А.11 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) бромида 3-(бромметил)-2,3-дигидротиазол[2,3-*b*]тиазолия

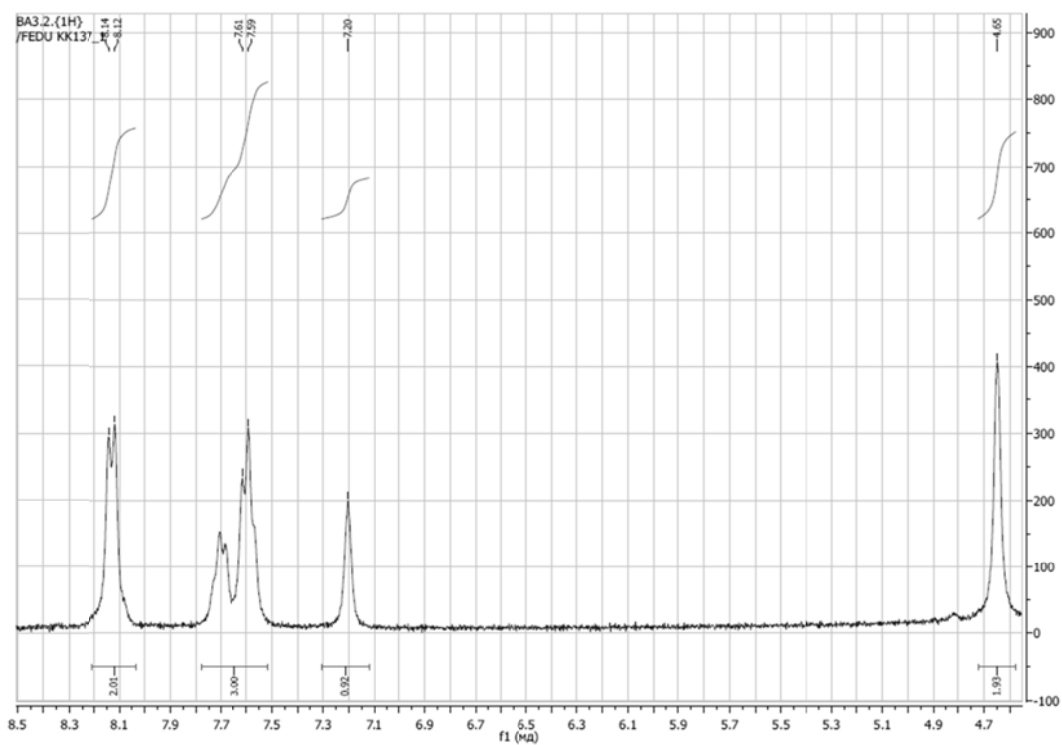


Рисунок А.12 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) иодида 5-(иодметил)-2-бензоиламино-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиазолия

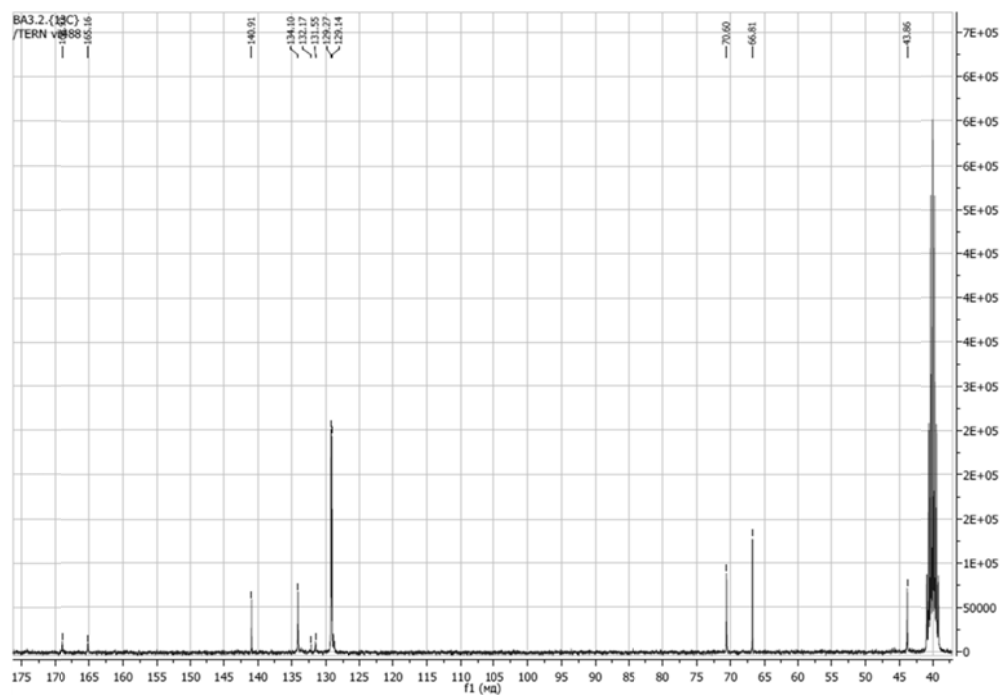


Рисунок А.13 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) иодида 5-(иодметилен)-2-бензоиламино-5,6-дигидроthiazоло[2,3-*b*][1,3,4]thiazолия

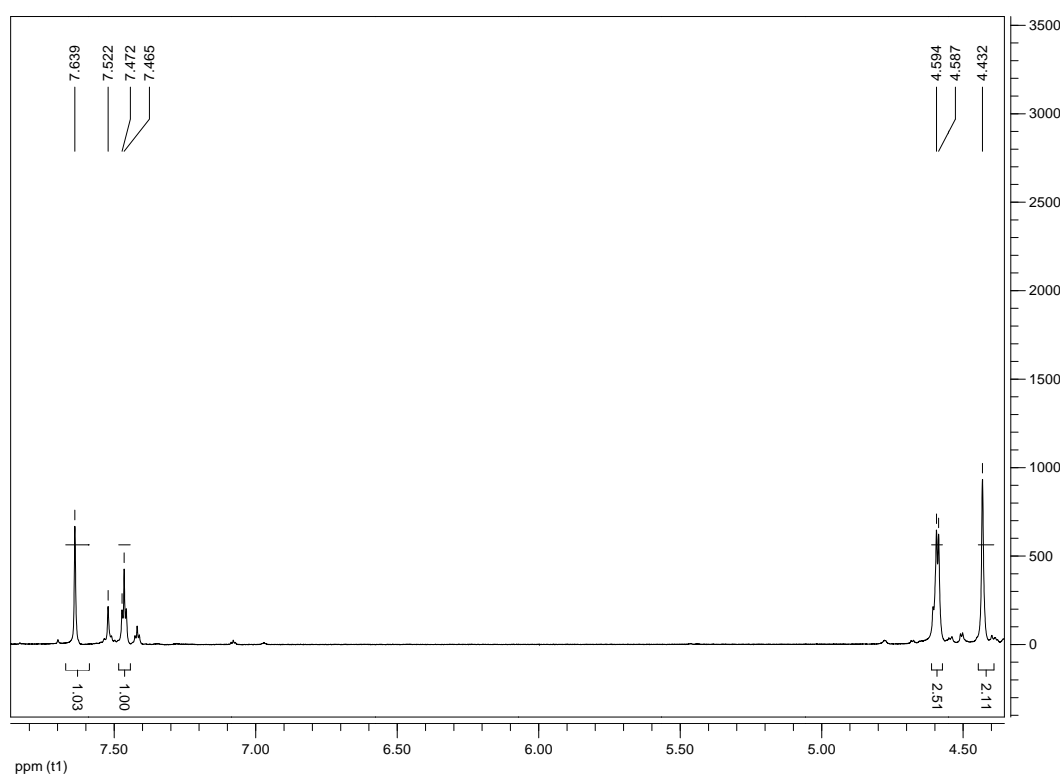


Рисунок А.14 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) иодида 5-иодметилен-2-(2,3-диiodпропен-2-илсульфанил)thiazоло[2,3-*b*][1,3,4]thiazолия

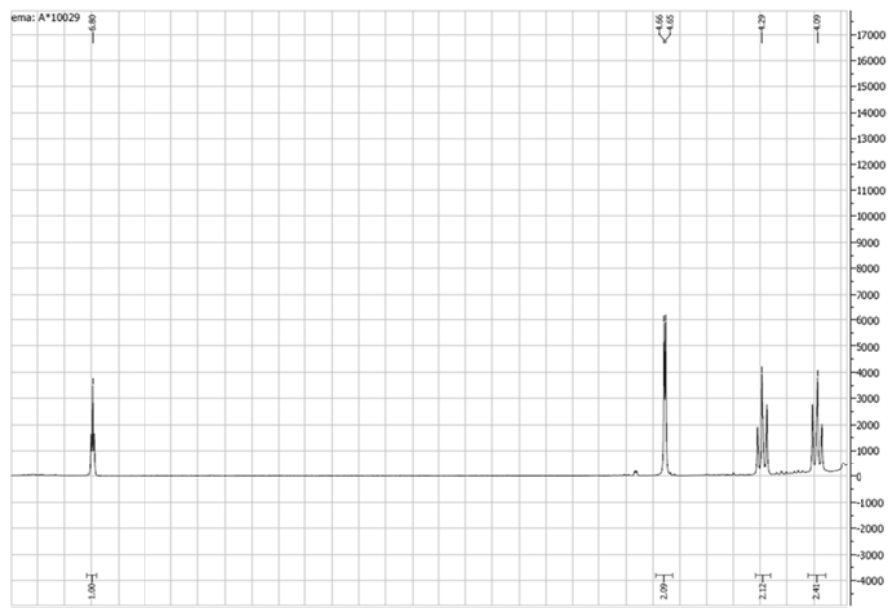


Рисунок А.15 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) иодида 3-иодметилен-2,3,5,6-тетрагидротиазол[2,3- $b$ ]тиазолия