

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования**

**«Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет)»**

**Институт естественных и точных наук**

**Факультет «Химический»**

**Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»**

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

Рецензент, доцент, к. х. н.

\_\_\_\_\_/ Т. В. Мосунова /

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

Заведующий кафедрой, профессор,

д. х. н.

\_\_\_\_\_/ О. К. Шарутина /

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе  
2-металлил-, 2-циннамил- и 2-пренилсульфанил-1,3-тиазолов**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**ЮУрГУ – 04.03.01. 2019. 794. ВКР**

Руководитель, доцент, к. х. н.

\_\_\_\_\_/ Н. М. Тарасова /

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Автор**

студент группы ЕТ – 431

\_\_\_\_\_/ В. С. Платонов /

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Нормоконтролер, доцент, к. х. н.

\_\_\_\_\_/ О. Н. Груба /

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Челябинск 2019**

## РЕФЕРАТ

Платонов В. С. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе 2-металлил-, 2-циннамил- и 2-пренилсульфанил-1,3-тиазолов. – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-431, 2019. – 42 с., 18 ил., 26 схем, 1 табл., библиогр. список – 25 наим.

2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолы, галогенциклизация, РСА, галогениды тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия и тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния.

Объектом исследования являлись производные 1,3-тиазолов.

Исследование реакций галогенциклизации алкенилсульфанилпроизводных тиазола и бензотиазола. Анализ строения впервые полученных соединений с использованием результатов физико-химических методов исследования: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и рентгеноструктурного анализа.

Цель работы – изучение направления галогенциклизации 2-металлил- и 2-циннамилсульфанилтиазолов.

В ходе проделанной работы были достигнуты следующие результаты:

- 1) в результате взаимодействия 1,3-тиазолин-2-тиона, 4-метил-1,3-тиазол-2-тиона и бензотиазол-2-тиона с металлилхлоридом, циннамил хлоридом и пренилбромидом получена серия новых *S*-алкенилпроизводных тиазолов;
- 2) показано, что гетероциклизация 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола под действием йода и брома и 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина под действием йода протекает с анелированием тиазиниевого цикла и образованием галогенидов тиазоло[2,3-*b*]тиазиниевой системы;
- 3) гетероциклизацией 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола под действием йода впервые получен и структурно охарактеризован иодид 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия;
- 4) на примере 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола показано, что гетероциклизация подобных систем под действием хлора не протекает, хлорирование при охлаждении до 0 °С приводит к присоединению молекулы хлора по двойной связи и, в случае 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола, к последующему отщеплению хлороводорода.

Результаты физико-химических методов анализа могут быть использованы для дальнейших исследований в области строения и свойств конденсированных тиазоловых систем. Новые соединения, которые были получены в работе, являются потенциально биоактивными веществами.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1 Общая характеристика тиазол-2-тионов и бензотиазол-2-тионов	
1.1.1 Строение, свойства и синтез тиазолов .....	8
1.1.2 Строение, свойства и синтез бензотиазолов.....	10
1.2 Способы получения систем тиазоло[2,3- <i>b</i> ][1,3]тиазолия и -[1,3]тиазиния....	13
1.3 Галогенциклизация в синтезе конденсированных гетероциклических систем с мостиковым атомом азота.....	15
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Алкилирование бензотиазолтиона и тиазола аллилгалогенидами.....	17
2.2 Галогенциклизация циннамил- и металлилсульфанилпроизводных тиазолов .....	26
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1 Алкилирование бензотиазол-2(3 <i>H</i> )-тиона и тиазол-2(3 <i>H</i> )-тиона аллилгалогенидами .....	34
3.2 Галогенциклизация циннамил- и металлилсульфанилтиазолов .....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	39
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	40

## ВВЕДЕНИЕ

Большой научный интерес вызывают гетероциклы с двумя гетероатомами тиазолового и бензотиазолового рядов. Многие лекарственные средства содержат данные гетероциклические фрагменты. Расщепление витамина В<sub>1</sub> дает производное тиазола, тиазолидиновый цикл является структурными фрагментом молекулы пенициллина и его полусинтетических аналогов, фермент карбоксилаза также содержит тиазольный цикл. Ряд производных тиазола образует группу лекарственных препаратов – сульфатиазолов. Некоторые окрашенные производные тиазола являются красителями, которые используются, в том числе и в цветной фотографии.

Производные бензотиазола также обладают многими ценными свойствами, такими как противомикробная, противовоспалительная, противогрибковая, противораковая, противотуберкулезная активности.

Каптакс – органическое соединение класса бензотиазолов, является ускорителем вулканизации и ингибитором старения каучуков. Подобный гетероцикл часто встречается в природных соединениях. Так обнаруженный у светлячков светоизлучающий компонент люциферина, также относится к производным бензотиазола.

Существуют лекарственные препараты которые содержат фрагмент бензотиазола, например, прамипексол – противопаркинсоническое средство, препарат рилузол используемое для лечения бокового амиотрофического склероза. Также производные 1,3-бензотиазола используются в качестве инсектицидов и пищевых ароматизаторов. Актуальность исследования в первую очередь объясняется расширением ряда представителей данной гетероциклической системы, обладающих практически ценными свойствами, в том числе высокой биоактивностью.

В рамках работы по исследования реакции галогенциклизации алкенил производных тиазола и бензотиазола нами была поставлена цель изучить направления галогенциклизации 2-металлил- и 2-циннамилсульфанилтиазолов.

Для осуществления поставленной цели были сформулированы несколько задач:

1) осуществить синтез 2-металлил- и 2-циннамилсульфанил-4-метил-тиазолов; 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина, 2-циннамилсульфанилбензотиазола;

2) изучить направления взаимодействия полученных аллильных производных с йодом, бромом и хлором;

3) исследовать строение полученных продуктов методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и рентгеноструктурного анализа.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Общая характеристика тиазол-2-тионов и бензотиазол-2-тионов

### 1.1.1 Структура, свойства и синтез тиазолов

Тиазол – гетероциклическое соединение, аналог тиофена, содержащий вместо СН-группы в положении 3 атом азота (рисунок 1.1).

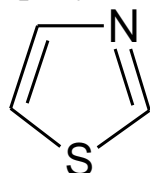
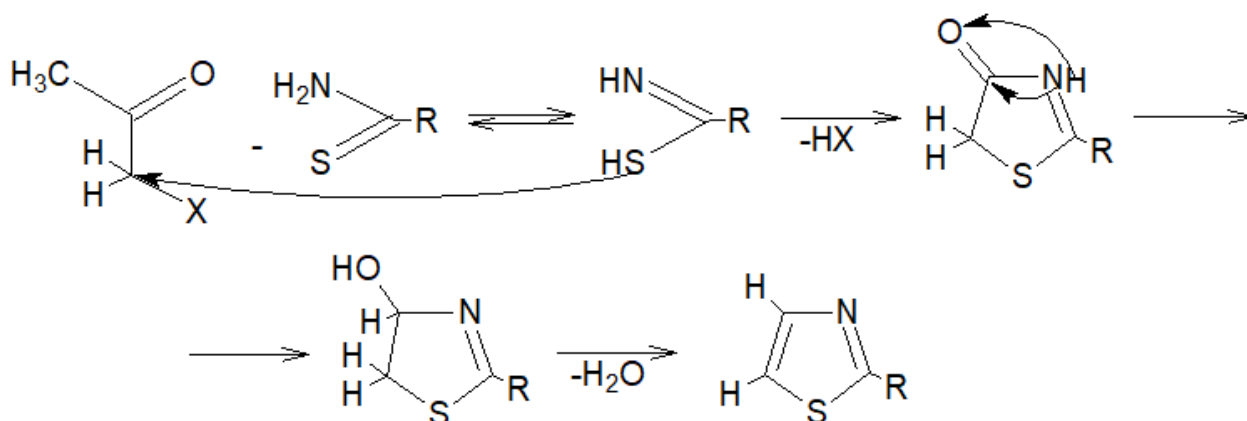


Рисунок 1.1 – Тиазол

Тиазол – гетероцикл с хорошо выраженными ароматическими свойствами. В свободном состоянии данный гетероцикл в природе не найден, однако ядро тиазола входит в состав многих природных соединений. Тиазол представляет собой бесцветную жидкость с запахом пиридина, растворим в воде и в органических растворителях.

Химия тиазола хорошо изучена и методы синтеза его производных тщательно разработаны. Общий способ их получения заключается во взаимодействии  $\alpha$ -галогензамещённых альдегидов и кетонов с амидами тиокислот. Реакцию ведут в органическом растворителе в присутствии основания или при нагревании. Считается, что в первую очередь алкилируется тиольная группа, что приводит к образованию моноимина вещества, напоминающего 1,4-дикарбонильное соединение. Далее классическая схема замыкания пятичленного цикла (схема 1.1).



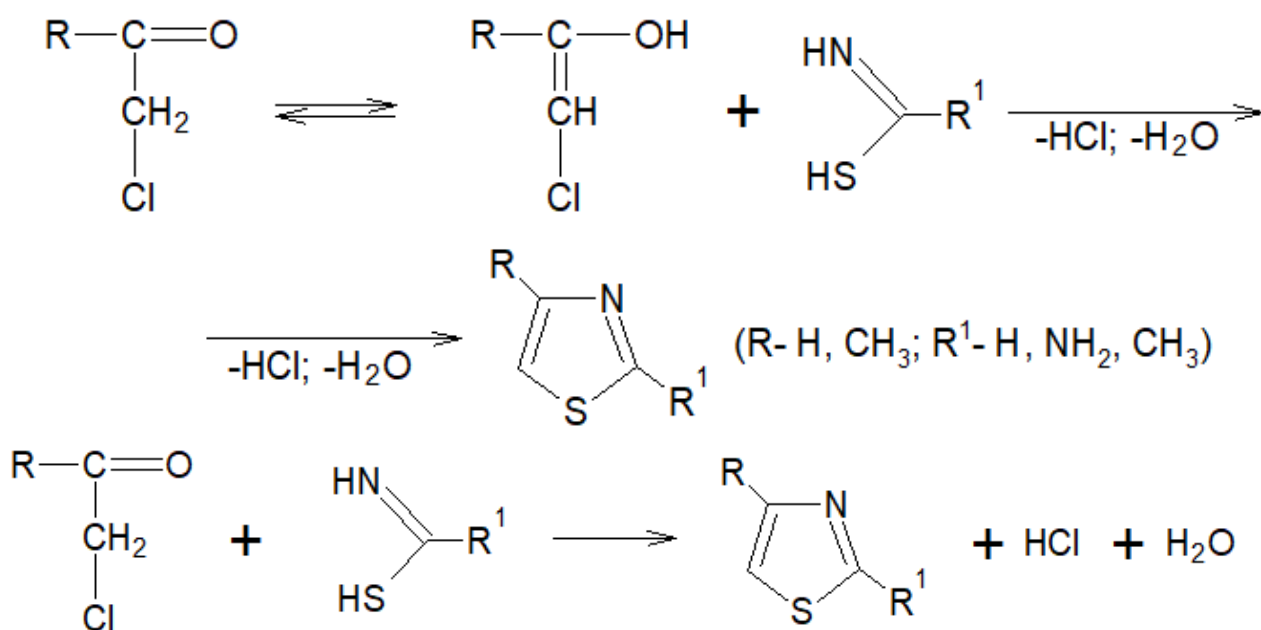


Схема 1.1 – Методы синтеза тиазола и его производных

Молекула тиазола обладает гетероароматической  $6\pi$ -электронной системой. По своим химическим свойствам тиазол приближается к пиридину и тиофену. Тиазол вступает в реакции электрофильного замещения, но его реакционная способность снижается вследствие *N*-протонирования или комплексообразования с кислотами Льюиса. Однако в отсутствие кислот Льюиса реакции электрофильного замещения, в частности, нитрование в среде уксусного ангидрида и бромирование в бензоле, идут в положение 5 по механизму образования  $\sigma$ -комплекса. При этом реакционная способность уменьшается в ряду  $5 \rightarrow 2 \rightarrow 4$  – положение.

Тиазол – слабое основание, но образует соли с сильными кислотами. Реакции нитрования, сульфирования и галогенирования протекают с трудом. Но нитрование в положении 5 идёт легче при наличии в положении 2 аминогруппы. Тиазол может окисляться пероксидами с образованием *N*-оксидов (схема 1.2).

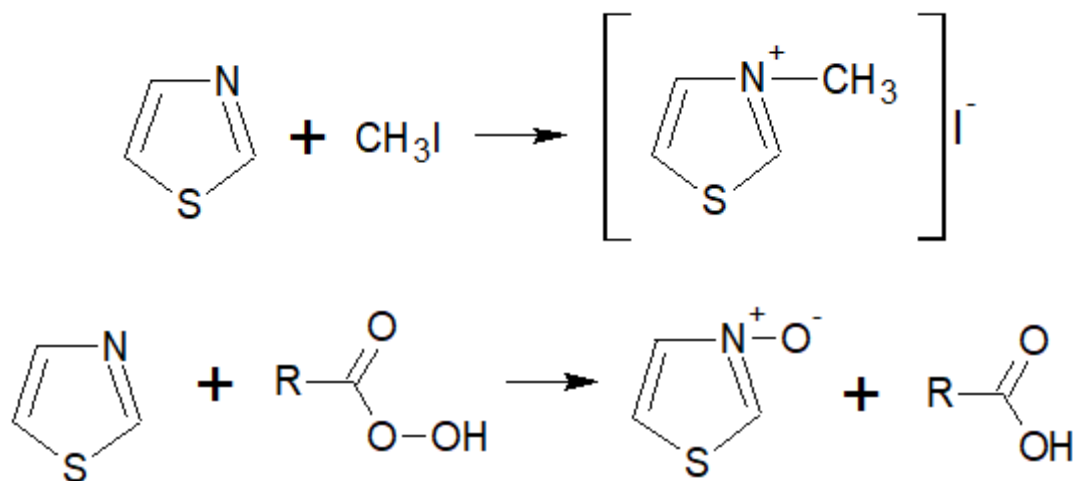


Схема 1.2 – Окисление тиазола

Тиазол подобно тиофену обладает хорошо выраженными ароматическими свойствами. Сходство тиазола с пиридином подобно сходству тиофена с бензолом. Реакции электрофильного замещения протекают в положения 4 и 5 только при наличии электронодонорных заместителей в кольце. Нуклеофильное замещение легче всего происходит по атому углерода C<sub>2</sub>. Из производных тиазола наиболее всего изучены 2- и 5-аминотиазолы (схема 1.3).

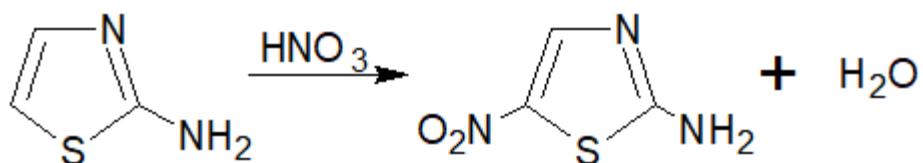


Схема 1.3 – Нуклеофильное замещение в тиазоле

### 1.1.2 Структура, свойства и синтез бензотиазолов

1,3-Бензотиазол представляет из себя ароматическое гетероциклическое соединение со следующей химической формулой [1] (рисунок 1.2).

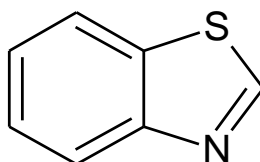
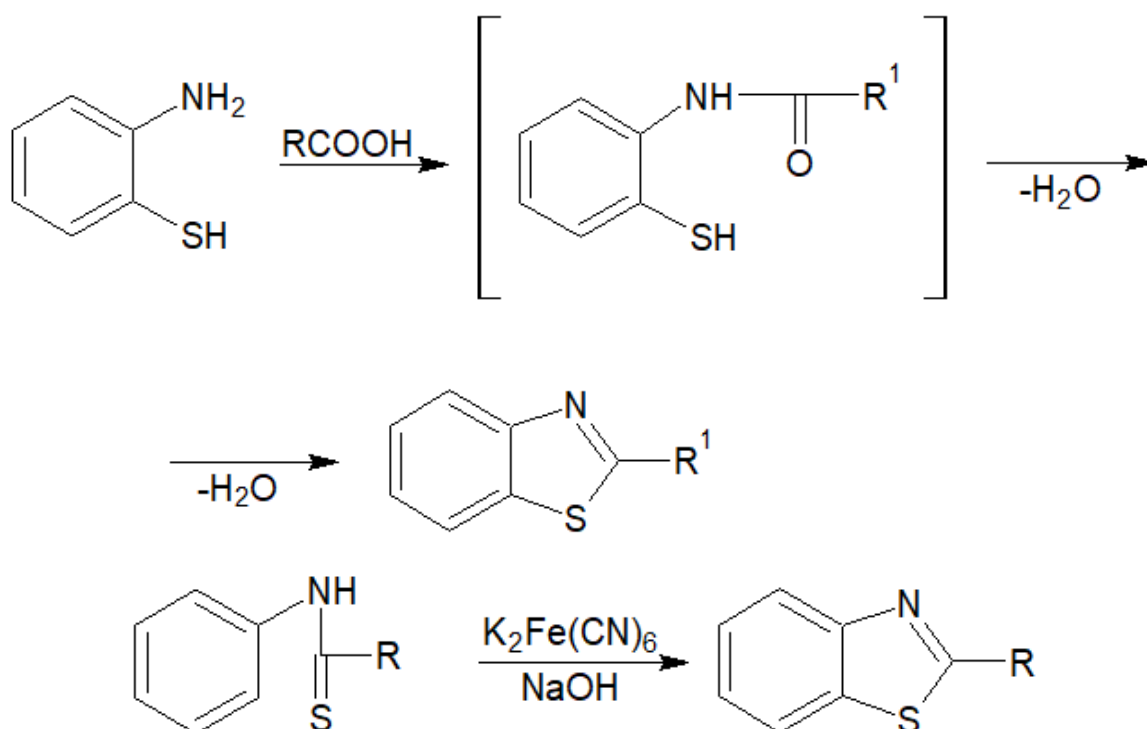


Рисунок 1.2 – 1,3-Бензотиазол

Бензотиазол и его производные получают по реакциям [2] (схема 1.4).



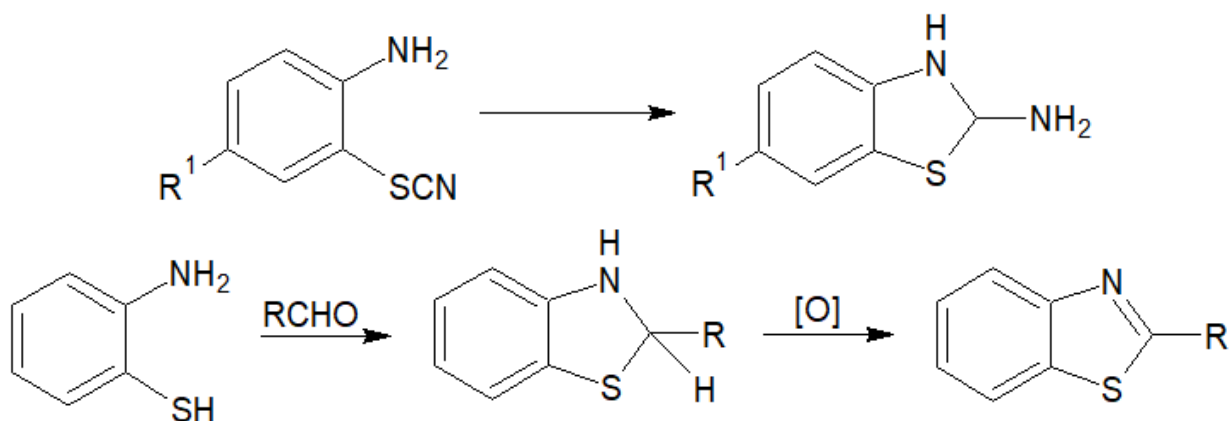


Схема 1.4 – Получение бензотиазола и его производных

В литературе описан метод получения фенилбензотиазола из бензальанилина. Бензальанилин оказался удобным субстратом для получения одного из простейших замещенных бензотиазола – 2-фенил-бензотиазола. За основу была взята методика, в которой в качестве реагента используется порошкообразная сера. Реакция заключается в окислительной циклизации бензальанилина с участием серы в отсутствие растворителя. Выход продукта составил 42 % [4] (схема 1.5).

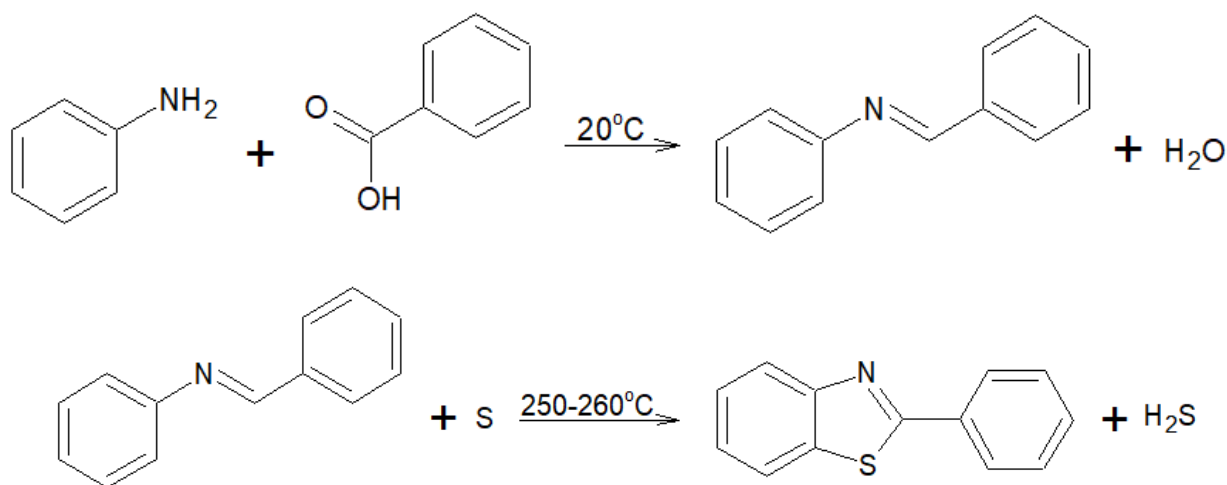


Схема 1.5 – Получение фенилбензотиазола из бензальанилина

Бензотиазол может быть получен из *o*-аминотиофенола при обработке его раствора оксидом углерода в присутствии триэтиламина и селена, при этом образуется целевой продукт с выходом 64 %. Реакция протекает в мягких условиях; в качестве растворителя используется ДМФА (схема 1.6).



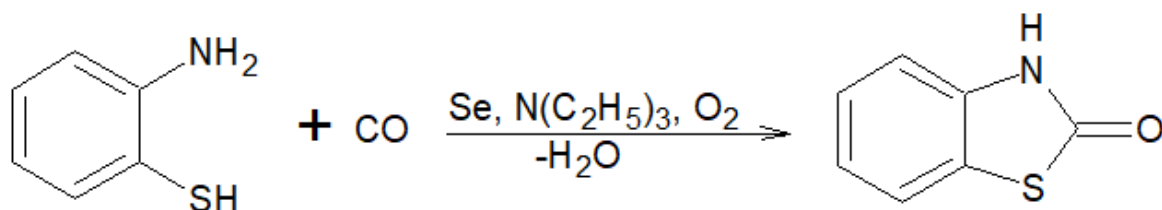


Схема 1.6 – Обработка *o*-аминотиофенола раствором оксидом углерода

Реакция *o*-аминофенола с этилортоформиатом может быть использована для получения незамещенного бензотиазола с выходом 64 % (схема 1.7).

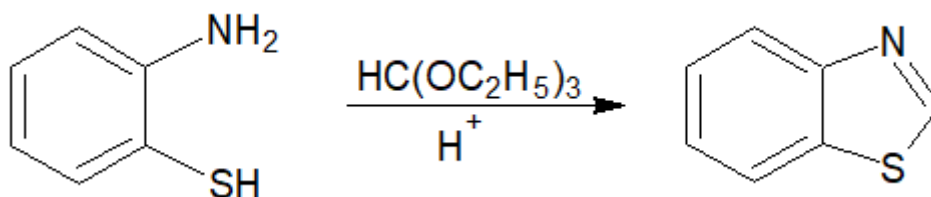


Схема 1.7 – Получение незамещенного бензотиазола

Производные бензотиазола могут быть получены взаимодействием анилина, сероуглерода и серы (схема 1.8).

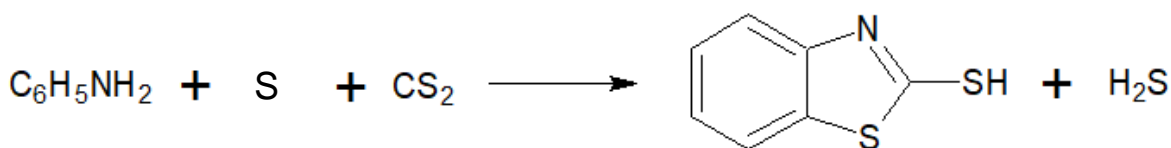


Схема 1.8 – Получение бензотиазола взаимодействием анилина, сероуглерода и серы

Впервые этот способ был предложен Келли в 1928 г. Реакция протекает при температуре 280 – 285 °С и давлении около 185 атмосфер, выход при этом составляет 85 %.

На основе данной реакции был предложен промышленный процесс получения каптакса – основной на сегодняшний день.

В статье [7] был предложен двухстадийный синтез моностирилового красителя, содержащего фрагмент молекулы бензотиазола. Стириловые красители являются важным, наиболее изученным и широко используемым классом органических фоточувствительных молекул. Благодаря своим оптическим свойствам и относительной простоте их синтеза данные соединения находят разнообразное применение в науке и технологии в качестве хемосенсоров, лазерных красителей, индикаторов. В начале проводили кватернизацию 2-метилбензотиазола гидробромидом 3-бромпропиламина в присутствии толуола в качестве растворителя при температуре 120 °С, с последующей заменой противоиона брома на перхлорат путем добавления расчетного количества хлорной кислоты. Далее, конденсация полученного на

первой стадии соединения с 4-диметиламино-бензальдегидом в этиловом спирте при кипячении реакционной смеси приводила к образованию *E*-изомера целевого продукта [7] (схема 1.9).

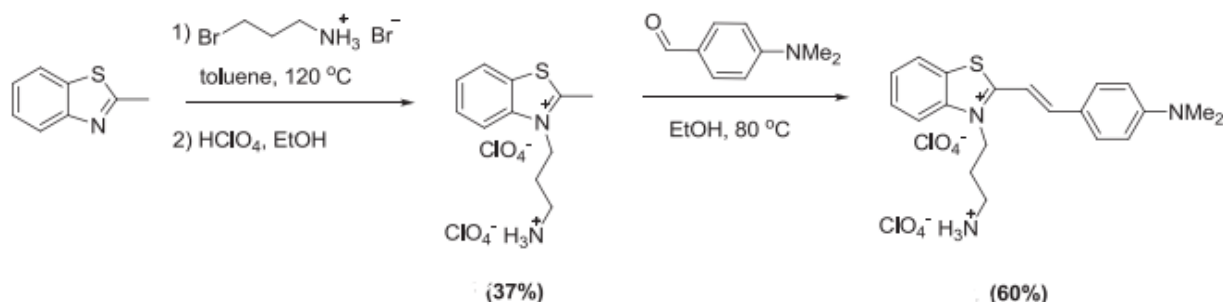


Схема 1.9 – Синтез моностирилового красителя, содержащего фрагмент молекулы бензотиазола

1,3-Бензотиазол плохо растворим в воде, хорошо – в спирте, эфире, ацетоне, CS<sub>2</sub>; перегоняется с водяным паром. Проявляет основные свойства. С минеральными кислотами образует соли, с солями тяжелых металлов (AuCl<sub>3</sub>, PdCl<sub>4</sub>, PtCl<sub>4</sub>) – яркоокрашенные плохо растворимые соединения. Сплавление со щелочами или металлическим калием приводит к *o*-аминофенолу.

С алкилгалогенидами образует соли бензотиазолия. Электрофильное замещение идет в положение 6, а если оно занято в положение 4; аминирование NaNH<sub>2</sub>, металлизирование бутиллитием в положение 2. Заместители в бензотиазоле (Hal, OH, SH, NH<sub>2</sub>) легко обмениваются с нуклеофилами (схема 1.10).

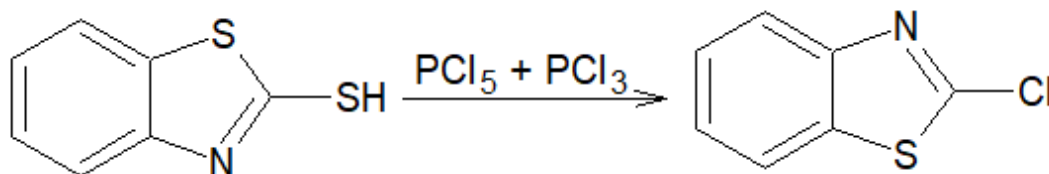


Схема 1.10 – Обмен заместителя в бензотиазоле

2-Алкилбензотиазолы взаимодействуют с окислителями, металлирующими и ацилирующими агентами по  $\alpha$ -метиленовой группе. Реакции с участием бензотиазолиевых солей приводят к цианиновым красителям.

## 1.2 Способы получения систем тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия и -[1,3]тиазиния

Реакция бицикло-[2.2.2]-октен-2,3-дикарбоксилата с фенилсульfoxлоридом приводят исключительно к продуктам транс циклизации с участием атома кислорода метоксигруппы. Было обнаружено, что реакция соединения с 3-метоксикарбонилпиридином и 1,3-бензотиазол-2-сульфенилхлоридом

протекает по механизму диполярного циклоприсоединения и приводит к полициклическим системам с выходом в 84 % [8] (схема 1.11).

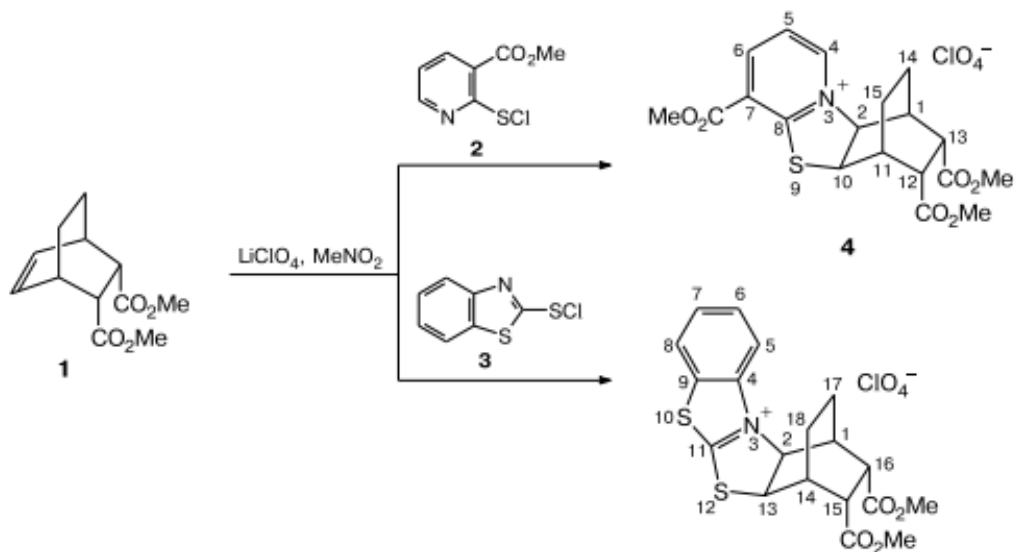


Схема 1.11 – Получение полициклических систем

Циклизацией гидрогалогенидных солей 2-(2-тиазолинтио)метилкетонов получают соли 5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия. Считается, что продукт подвергается щелочному растворению и в присутствии кислорода воздуха происходит раскрытие кольца и окисление полученного меркаптана до дисульфида. Далее протекает циклизация солей под действием бромистоводородной кислоты, при этом выходы достигают 95 % [9] (схема 1.12).

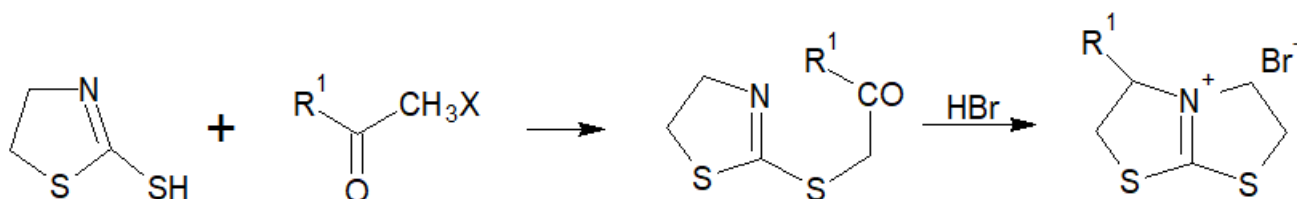


Схема 1.12 – Циклизация гидрогалогенидных солей 2-(2-тиазолинтио) метилкетонов

Описан эффективный метод синтеза тиазоло[2,3-*b*]тиазолиевых систем на основе региоспецифической иодизации аллиламина, сероуглерода и йода.

Синтез тозилата 5,6,7,8-тетрагидробензотиазоло[2,3-*b*]тиазолия осуществляют при нагревании смеси 2-метилтиобензотиазола с 2-хлорэтилтозилатом (схема 1.13).

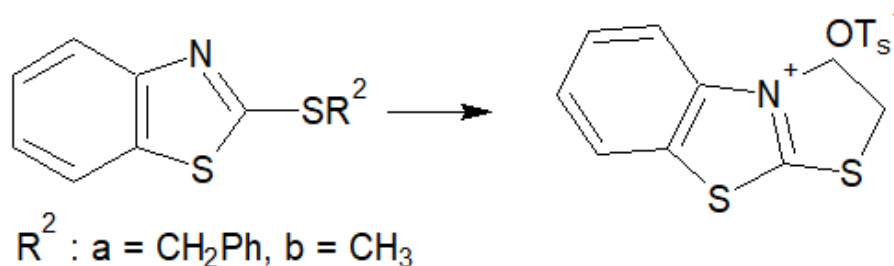


Схема 1.13 – Синтез  
тозилата 5,6,7,8-тетрагидробензо-тиазоло[2,3-*b*]тиазолия

### 1.3 Галогенциклизация в синтезе конденсированных гетероциклических систем с мостиковым атомом азота

Галогенциклизация является мощным инструментом для создания колец путем атаки нуклеофила и атома галогена по ненасыщенным связям. В реакциях галоциклизации широко используются кислород-, азот-, серо-, селен-, галоген- и углерод-центрированные нуклеофилы. В качестве электрофилов используют, не только йод, бром, хлор и фтор, но также электрофильные галогенсодержащие реагенты, такие как IOAc, N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид, N-хлорсукцинимид, ICl, IBr, I(коллидин)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, Br(коллидин)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, I(коллидин)<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> и реагент Барлуэнги (IPu<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>) успешно используют при галогенциклизации. Гипервалентные соединения йода (III) также считаются эффективными электрофилами.

Одним из удобных и эффективных методов синтеза тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолиевых систем является галогенциклизация алкенилсульфанилпроизводных тиазолов. Так ранее было показано, что *s*-аллильные производные тиазолов реагируют с галогенами с аннелированием тиазоловых либо тиазиновых циклов. Размер цикла зависит от строения аллильного радикала [2] (схема 1.14).

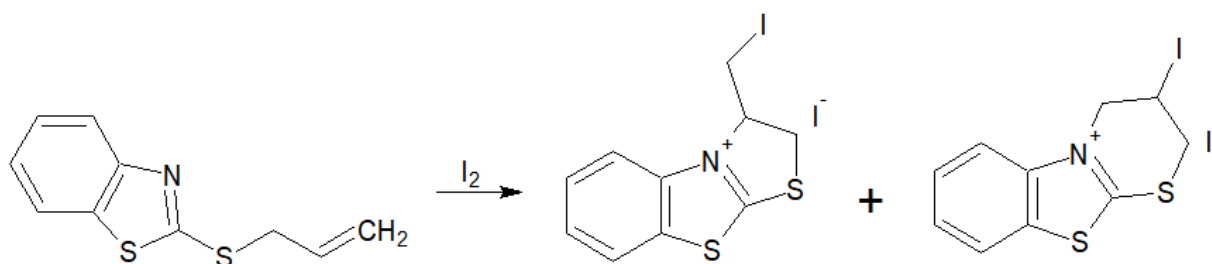


Схема 1.14 – Галогенциклизация алкенилсульфанилпроизводных тиазолов

Образование кольца одна из самых важных реакций, которую можно использовать для синтеза различных циклических соединений, включая природные продукты, биологически активные соединения, и так далее. В реакции

внутримолекулярной циклизации, гетероатом выступает в качестве нуклеофила, при этом образуются гетероциклические соединения.

При проведении йод–индуцированных реакций циклизации, были получены такие гетероциклы как бензофураны, пирролы, индолы, бензотиофены, и бензоселенофены. Эти реакции приводят к соединениям в нейтральной форме, поскольку реакции завершаются удалением протона и алкильного заместителя.

Было выявлено наличие галогенных связей между атомами йода катиона и трийодид или иодид анионами методом монокристаллического рентгеновского анализа. Эта галогенная связь способствует образованию кристаллических структур.

## 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Алкилирование бензотиазолтиона и тиазола аллилгалогенидами

Нами экспериментально показано, что алкилирование тиазоловых систем, как ненасыщенных, так и частично ненасыщенных в присутствии щелочи в спирте протекает по атому серы с образованием соответствующих алкенил сульфидов с выходом 62 – 95 % .

Так, взаимодействием частично ненасыщенного 1,3-тиазолин-2-тиона (**2.1**) с циннамил хлоридом (**2.2**), нами получен 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолин (**2.3**) (схема 2.1).

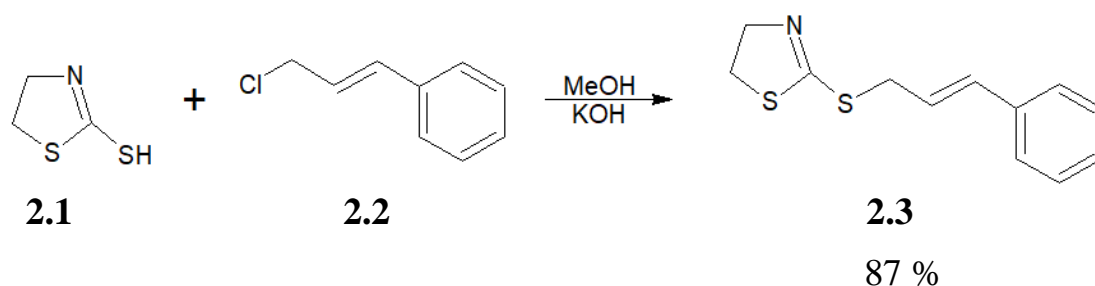


Схема 2.1 – Взаимодействие 1,3-тиазолин-2-тиона с циннамил хлоридом

Строение соединения **2.3** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.1).

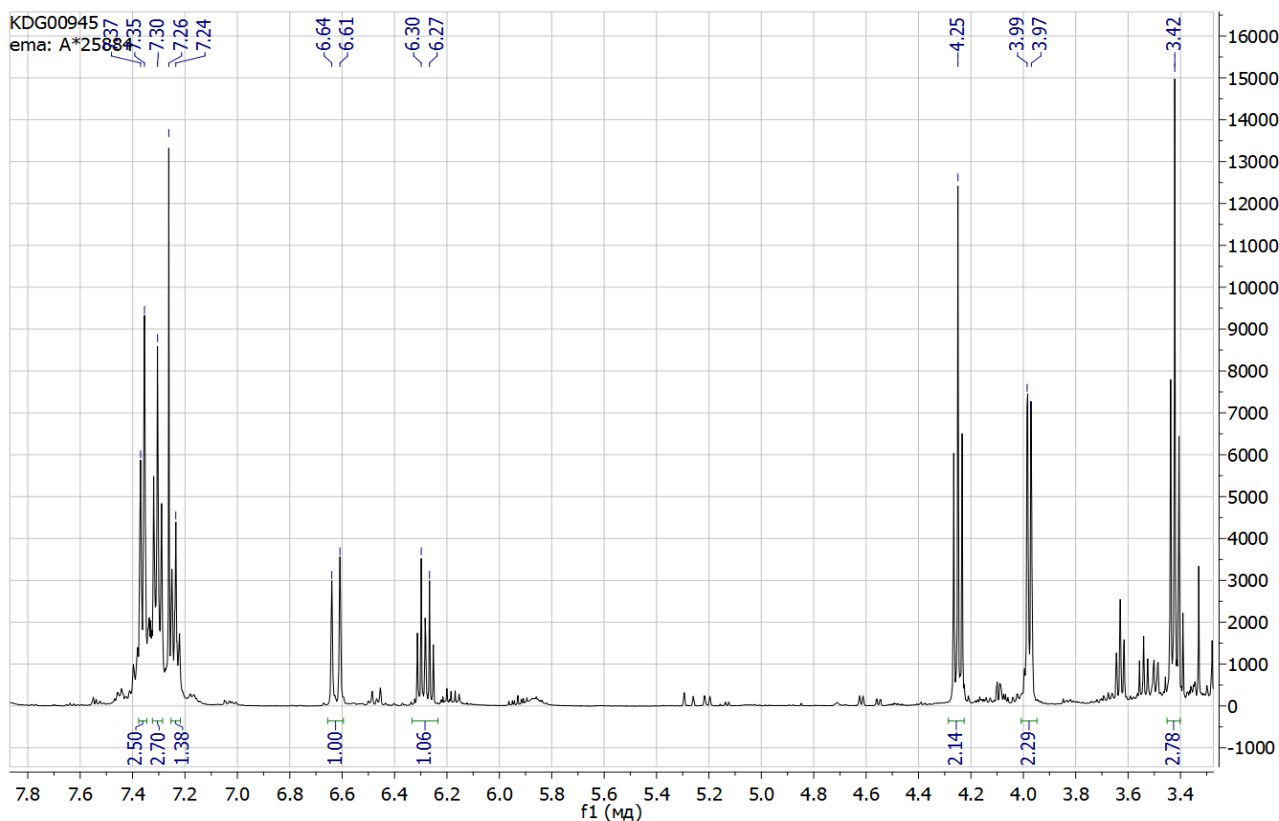


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина **2.3**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.3**, протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует триплет при 3,42 м.д. и дублет при 3,98 м.д. Протонам  $\text{NCH}_2$  группы соответствует сигнал, расположенный при 4,25 м.д. Протонам при двойной связи соответствуют сигналы в области 6,24 – 6,34 и 6,59 – 6,65 м.д.

При взаимодействии ненасыщенной системы 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола (**2.4**) с циннамил хлоридом **2.2**, нами получен 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**2.5**) (схема 2.2).

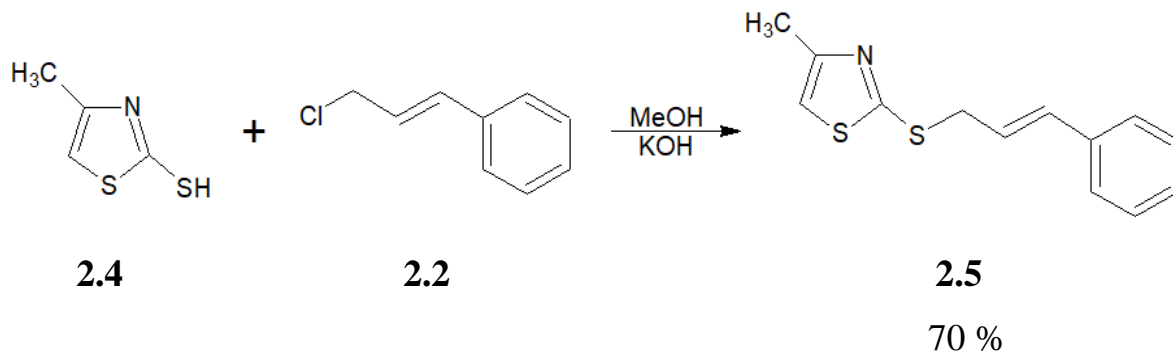


Схема 2.2 – Взаимодействие 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола с циннамил хлоридом

Строение соединения **2.5** исследовано и подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.2),  $^{13}\text{C}$ .

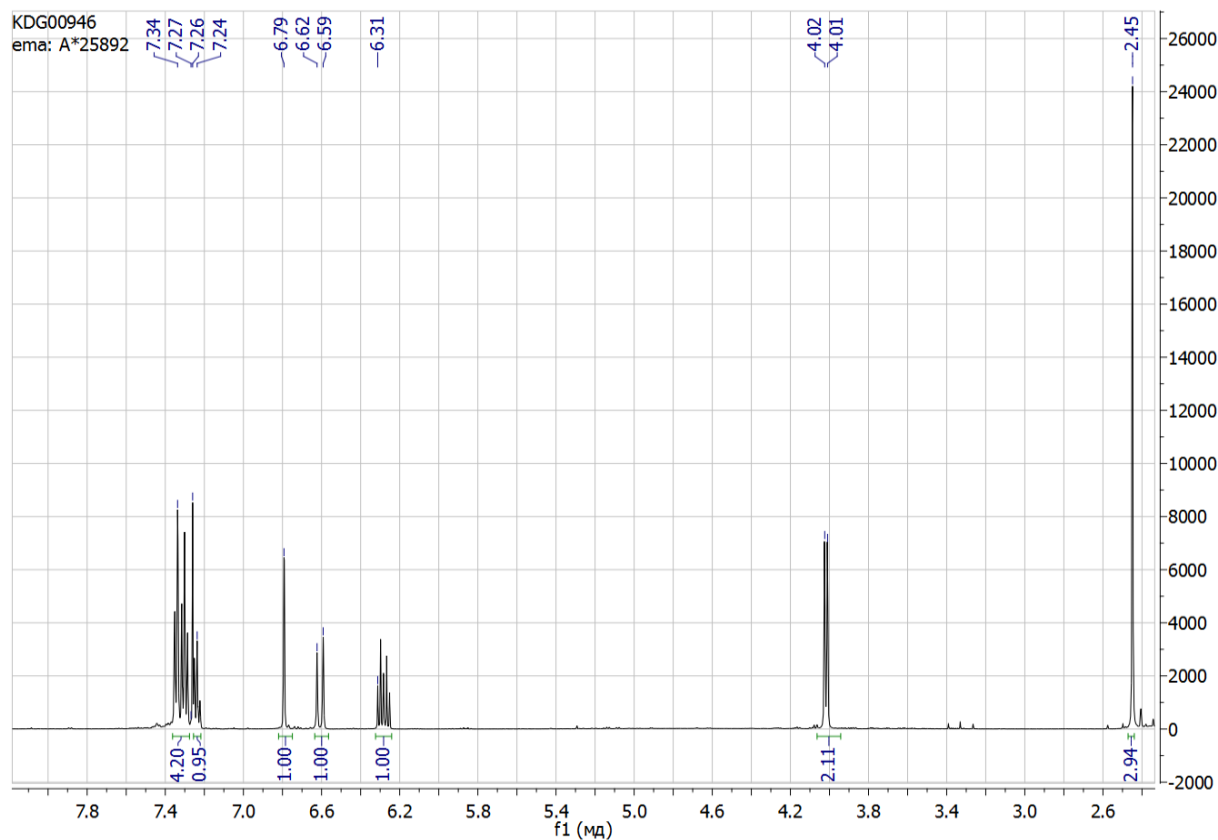


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5**

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.5**, протонам, находящимся при двойной связи соответствуют сигналы в области 6,61 и 6,34 – 6,23 м.д. Протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует дублет, расположенный при 4,02 м.д. Протонам  $\text{CH}_3$  группы соответствует синглет, расположенный при 2,45 м.д.

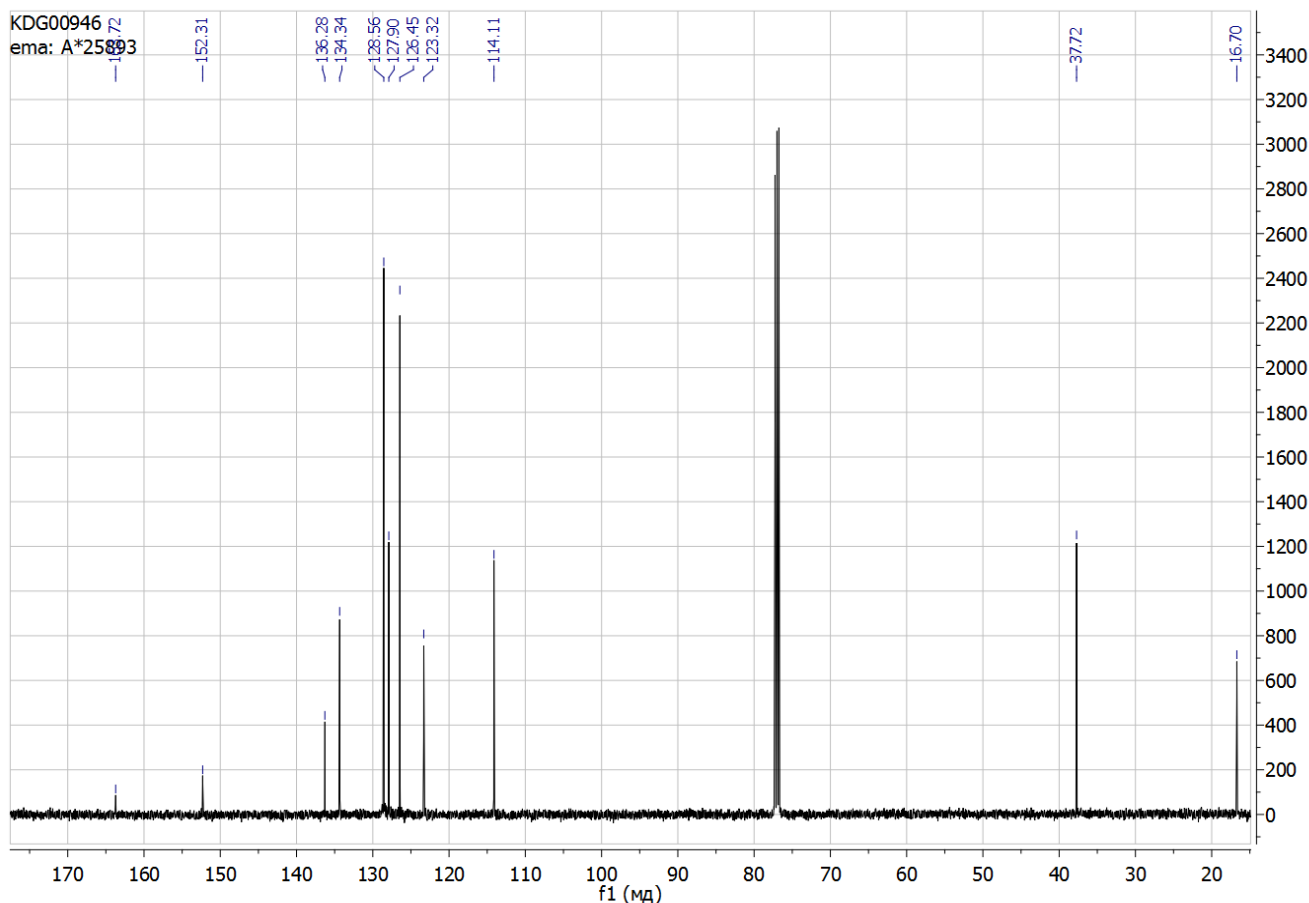


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5**

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рисунок 2.3), виден набор сигналов углеродов, по расположению которых можно судить о строении соединения. В слабом поле находятся углероды при двойной связи, углерод  $\text{CH}_3$  группы дает сигнал в сильном поле при 16,7 м.д.

Были проведены реакции ненасыщенных и частично насыщенных тиазоло-2-тионных систем с циннамил хлоридом, в результате продукты алкилирования по атому серы были выделены с хорошими выходами более 70 %.

При взаимодействии 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола **2.4** с металлхлоридом (**2.6**), нами получен 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**2.7**) (схема 2.3).



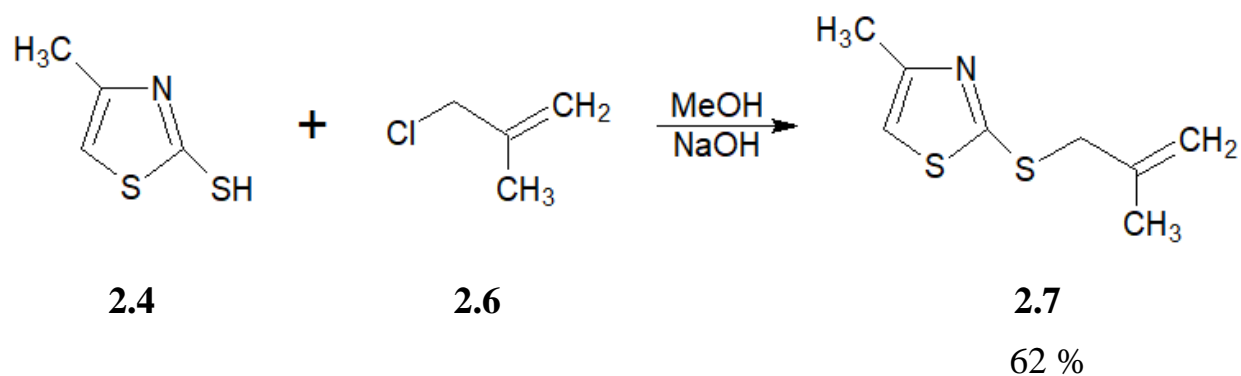


Схема 2.3 – Взаимодействие 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола с металилхлоридом

Строение соединения **2.7** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.4),  $^{13}\text{C}$ .

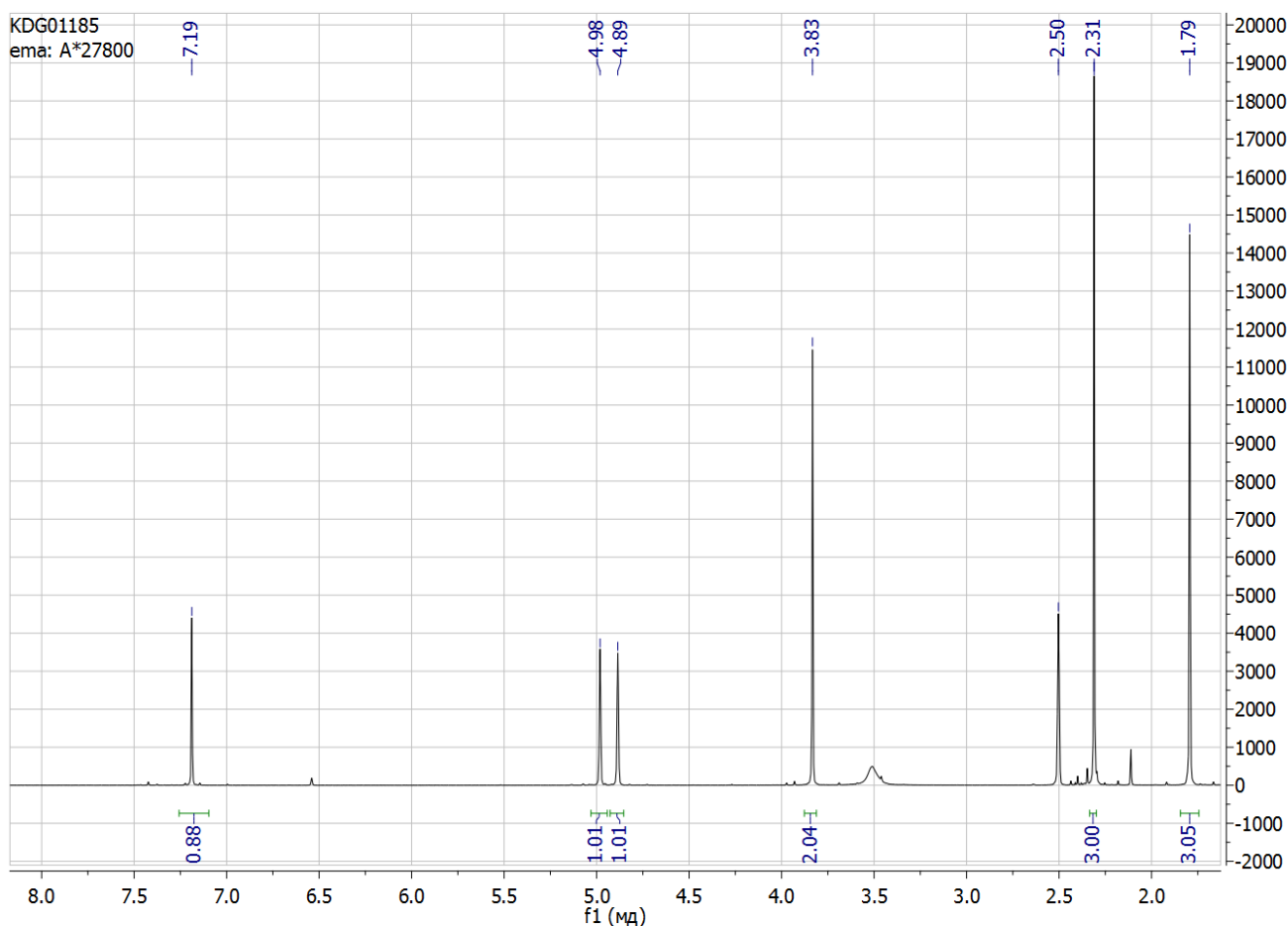


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-металилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.7**

В соответствии с данными ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.7**, протонам, находящимся при двойной связи, соответствуют сигналы в области 4,98 и 4,89 м.д. Протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует синглет, расположенный при 3,83 м.д.

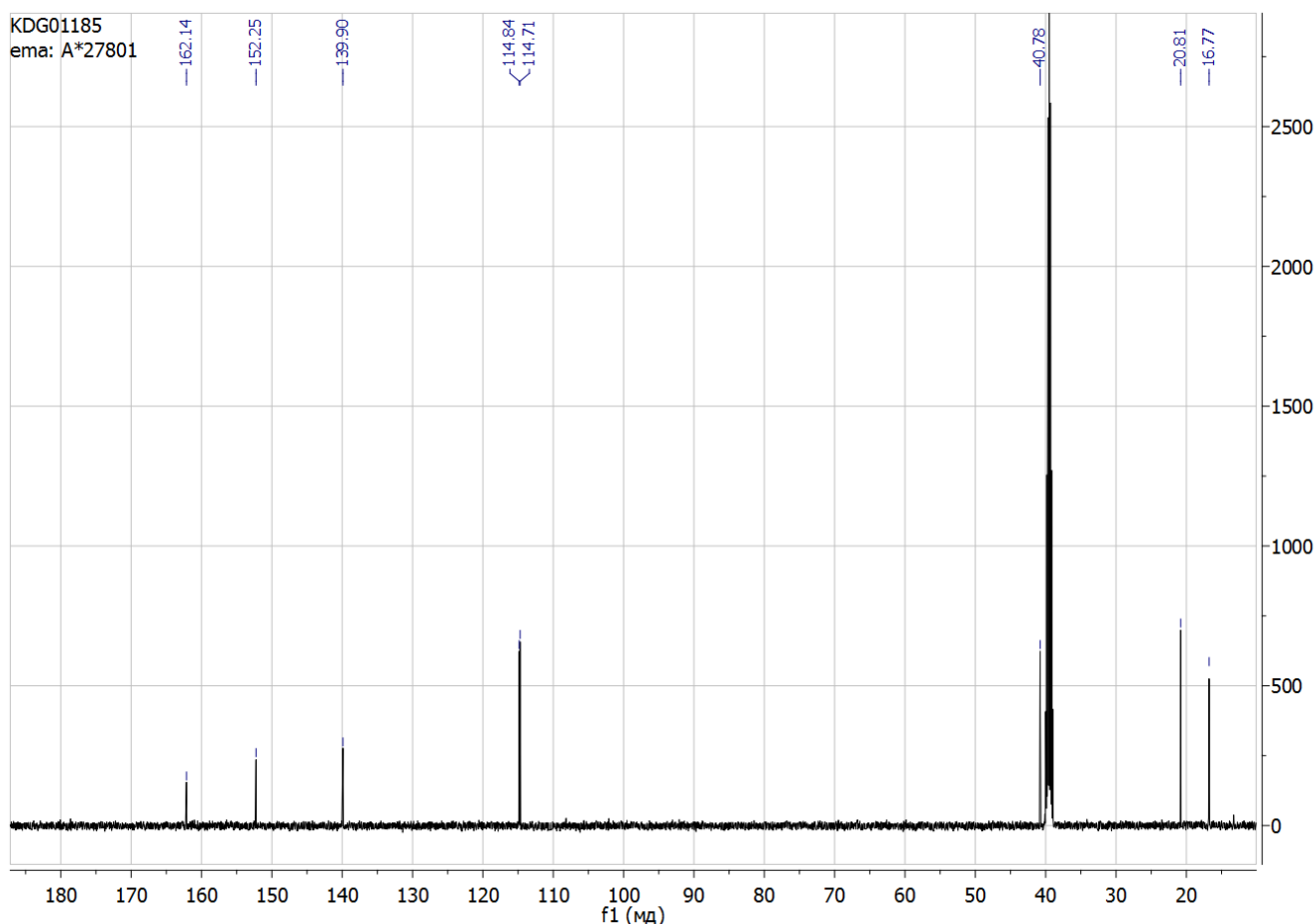


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.7**

Исходя из данных ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **2.7** (рисунок 2.5), в слабом поле находятся сигналы атомов углерода при двойной связи, углероды  $\text{CH}_3$  групп дают сигналы в сильном поле при 16,8 и 20,8 м.д.

Взаимодействием 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола **2.4** с пренилбромидом (**2.8**), нами впервые получен 2-пренилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**2.9**) (схема 2.4.).

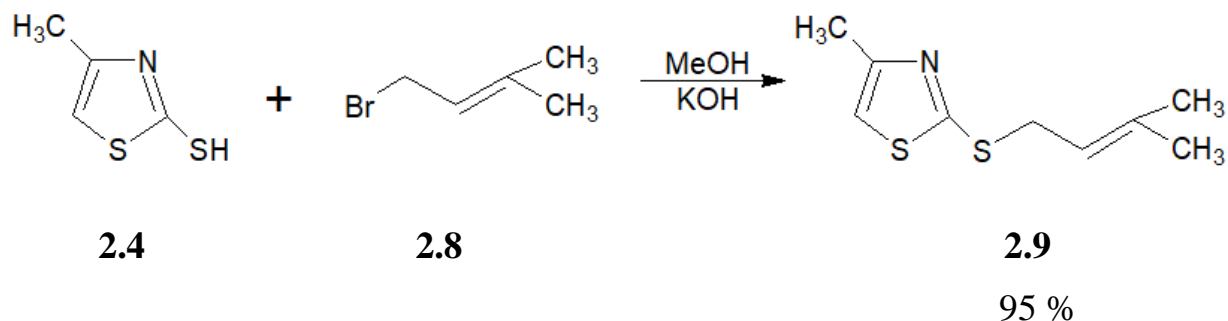


Схема 2.4 – Взаимодействие 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола с пренилбромидом

Строение соединения **2.9** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.6),  $^{13}\text{C}$ .

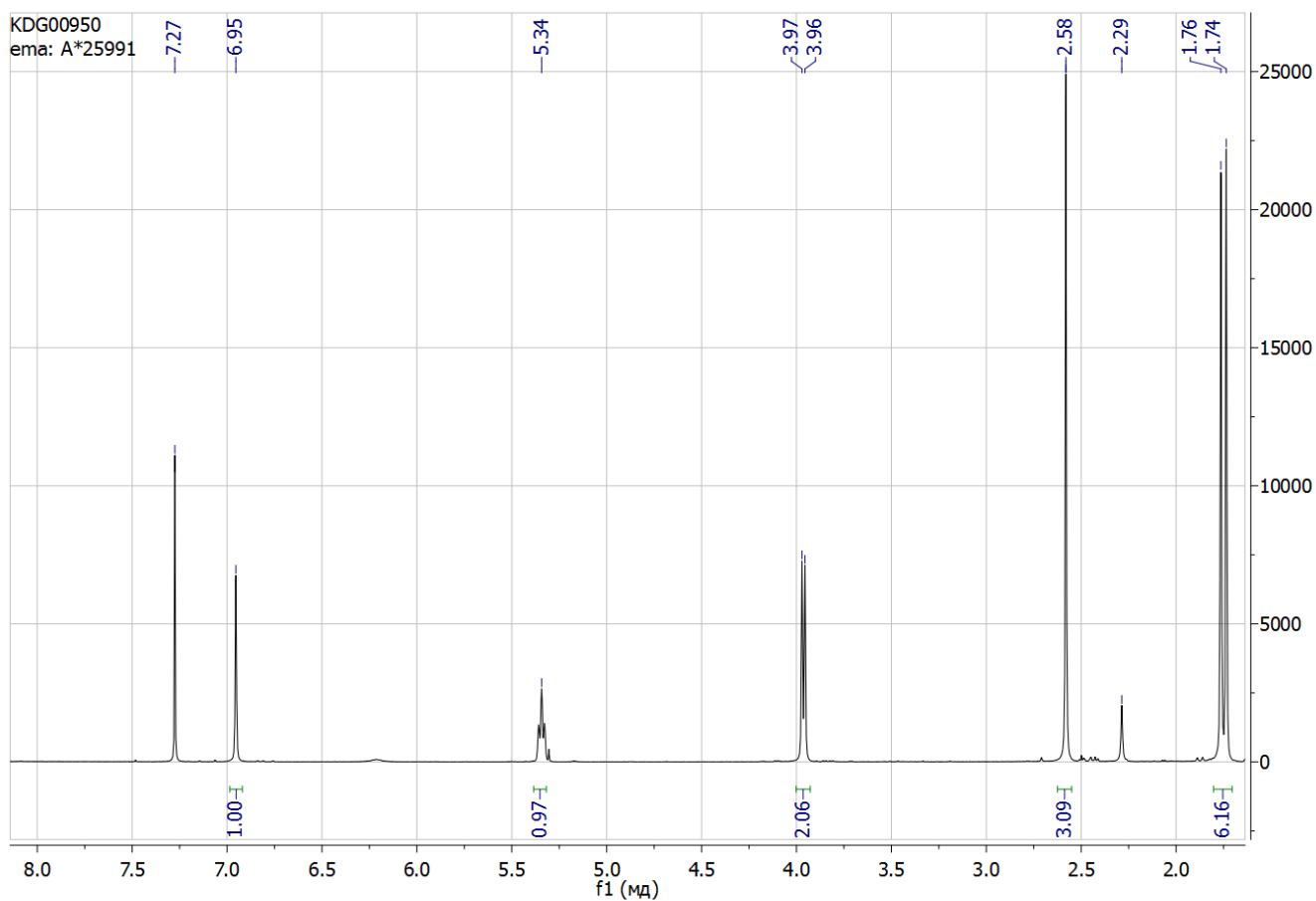


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-пренилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.9**

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.9**, протону, который находится при двойной связи, соответствует сигнал в области 5,34 м.д. Протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует дублет, расположенный при 3,96 – 3,97 м.д. Протонам  $\text{CH}_3$  группы при тиазоле соответствует синглет, расположенный при 2,58 м.д. Протонам  $\text{CH}_3$ -групп пренилпроизводного соответствуют сигналы, расположенные при 1,76 и 1,74 м.д.

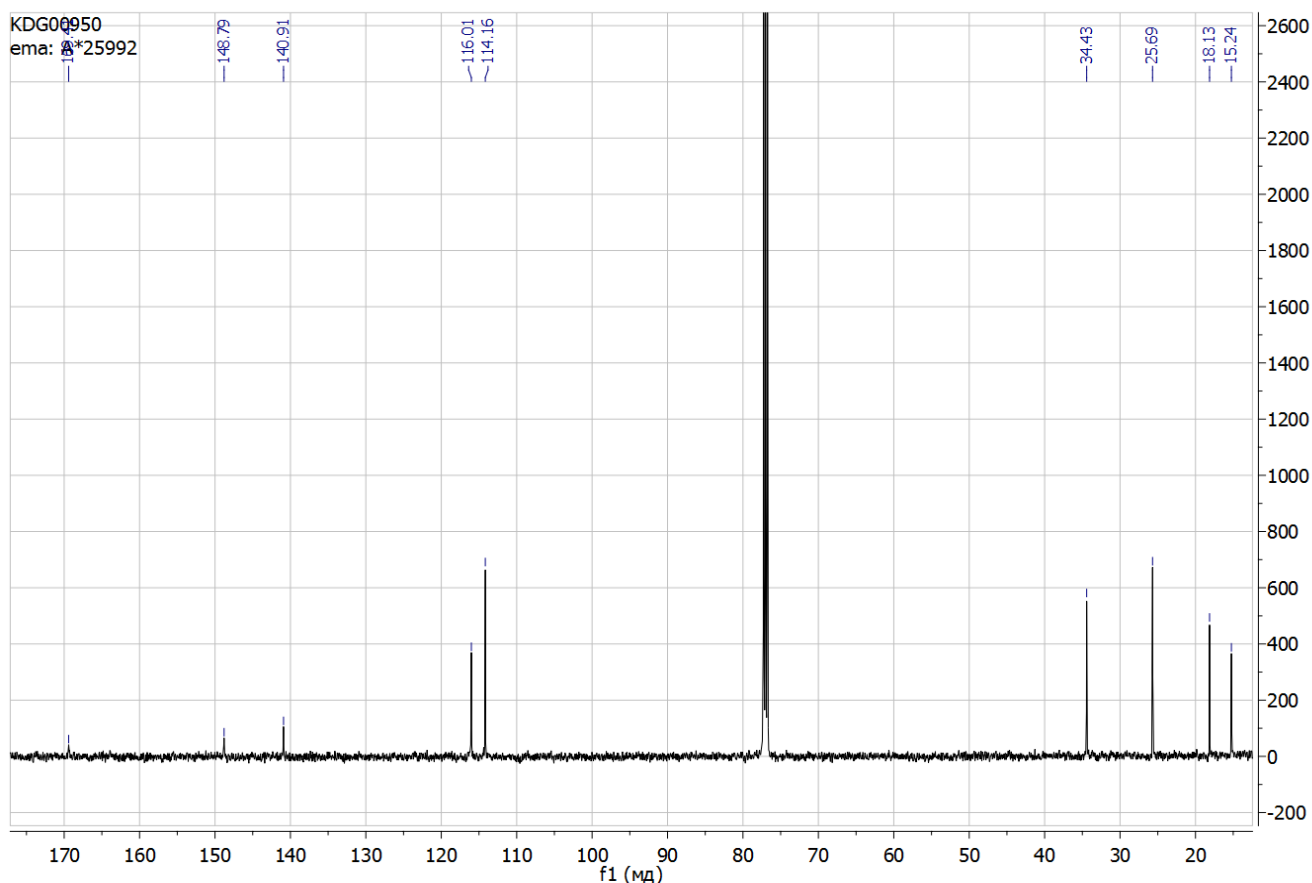


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-пренилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.9**

Согласно полученным результатам ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рисунок 2.7), в слабом поле находятся углероды при двойной связи, углероды  $\text{CH}_3$  групп дают сигналы в сильном поле при 15,2, 18,1 и 25,7 м.д.

Нами были проведены реакции тиазола **2.4** с различными алкилирующими агентами, такими как метиллитийхлорид и пренилбромид, так с пренилбромидом реакция прошла с более высоким выходом продукта, это может быть связано с большей реакционной способностью бромпроизводных по сравнению с хлоралкилпроизводными.

При взаимодействии бензотиазол-2-тиона (**2.10**) с пренилбромидом **2.8**, нами получен 2-пренилсульфанил-1,3-бензотиазол с высоким выходом (**2.11**) (схема 2.5).

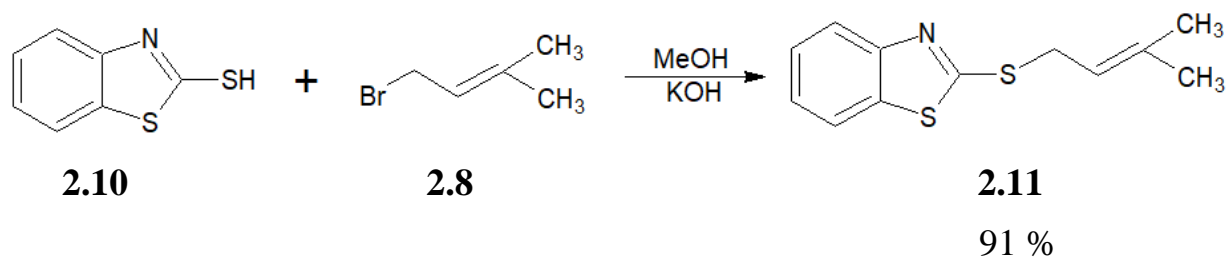


Схема 2.5 – Взаимодействие бензотиазол-2-тиона с пренилбромидом

Строение соединения **2.11** подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$

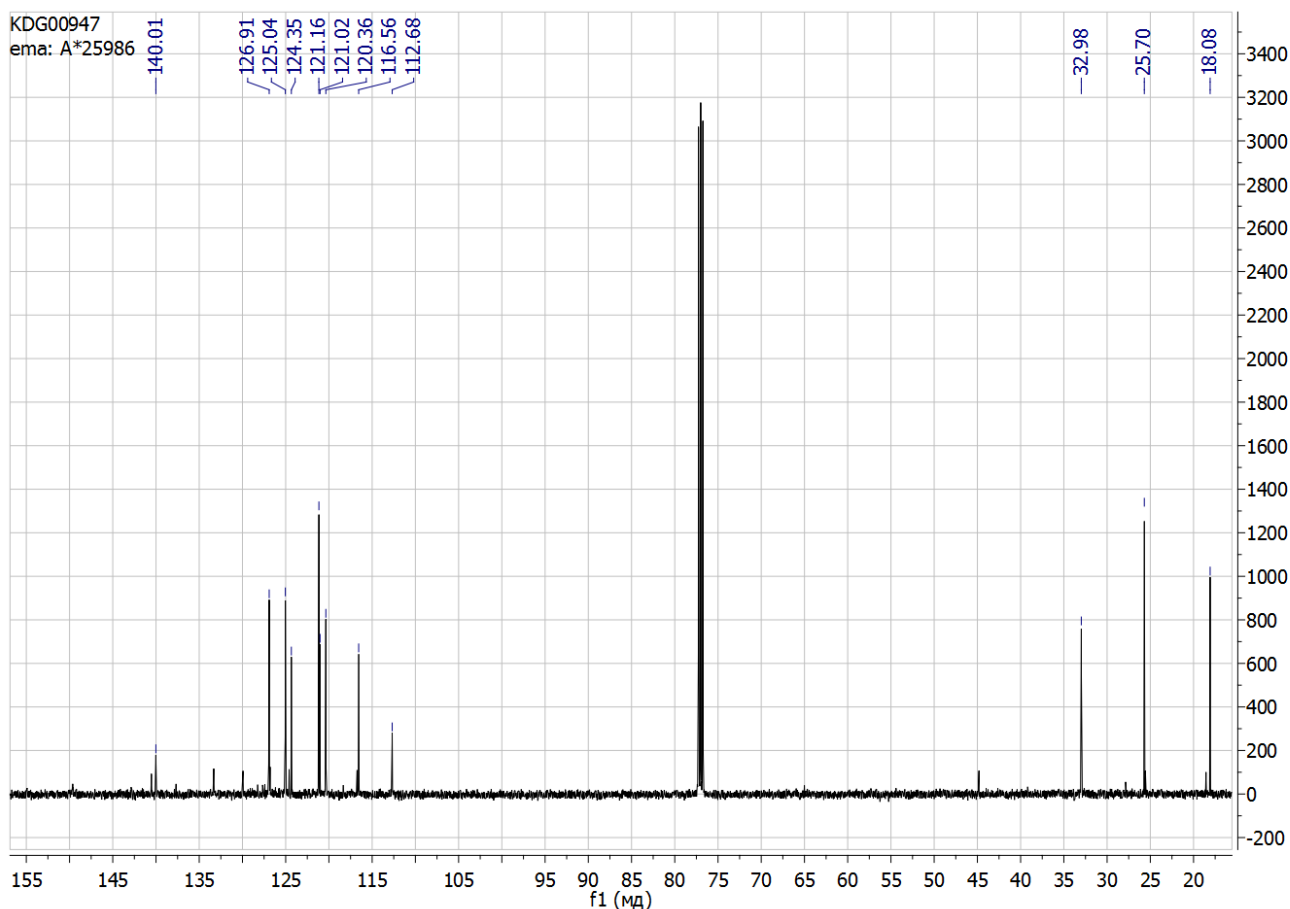


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-пренилсульфанил-1,3-бензотиазола **2.11**

Исходя из полученных результатов ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рисунок 2.8), в слабом поле находятся сигналы углеродов при двойной связи, углероды  $\text{CH}_3$  групп дают сигналы в сильном поле при 18,8 и 25,7 м.д.

Взаимодействием бензотиазол-2-тиона **2.10** с *транс*-1,4-дибром-2-бутеном (**2.12**), нами получен 2-бромбутенсульфанил-1,3-бензотиазол (**2.13**) (схема 2.6).

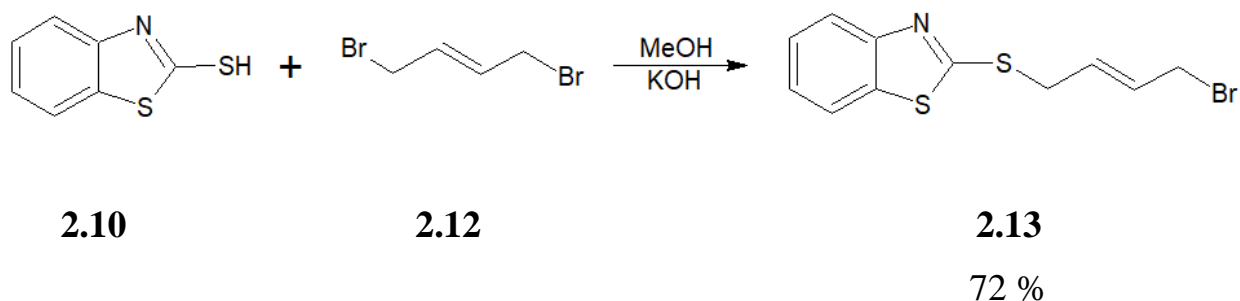


Схема 2.6 – Взаимодействие бензотиазол-2-тиона с *транс*-1,4-дибром-2-бутеном

Взаимодействием бензотиазол-2-тиона **2.10** с циннамил хлоридом **2.2**, происходит с образованием 2-циннамилсульфанилбензотиазола (**2.14**) (схема 2.7).

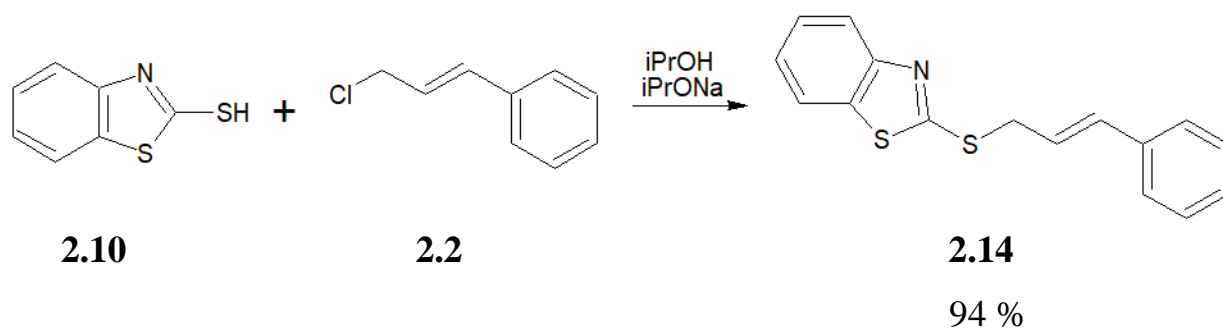


Схема 2.7 – Взаимодействие  
бензотиазол-2-тиона с циннамил хлоридом

Соединение **2.14** получено нами впервые. Строение соединения исследовано методом ЯМР <sup>1</sup>H (рисунок 2.9).

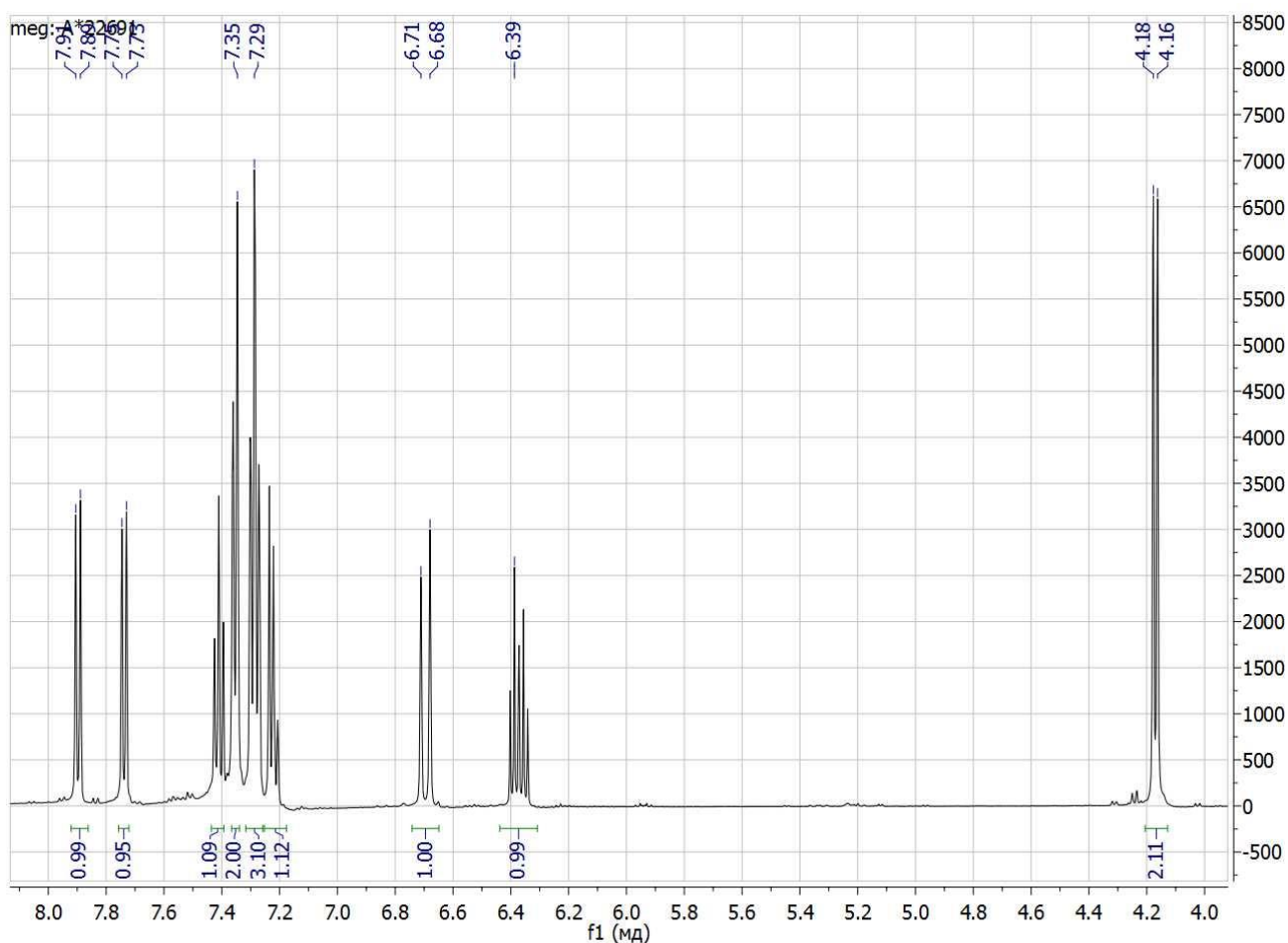


Рисунок 2.9 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 2-циннамилсульфанилбензотиазола **2.14**

Согласно данным полученным при исследовании соединения **2.14** методом ЯМР  $^1\text{H}$ , протонам, находящимся при двойной связи соответствуют сигналы в области 6,39 и 6,71 – 6,68 м.д. Протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует дублет, расположенный при 4,17 м.д.

## 2.2. Галогеницилизация циннамил- и метилсульфанилпроизводных тиазолов

В результате иодирования 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5** в соотношении реагентов 1:1, был получен иодид 3-метил-6-иод-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (**2.15**) (схема 2.8).

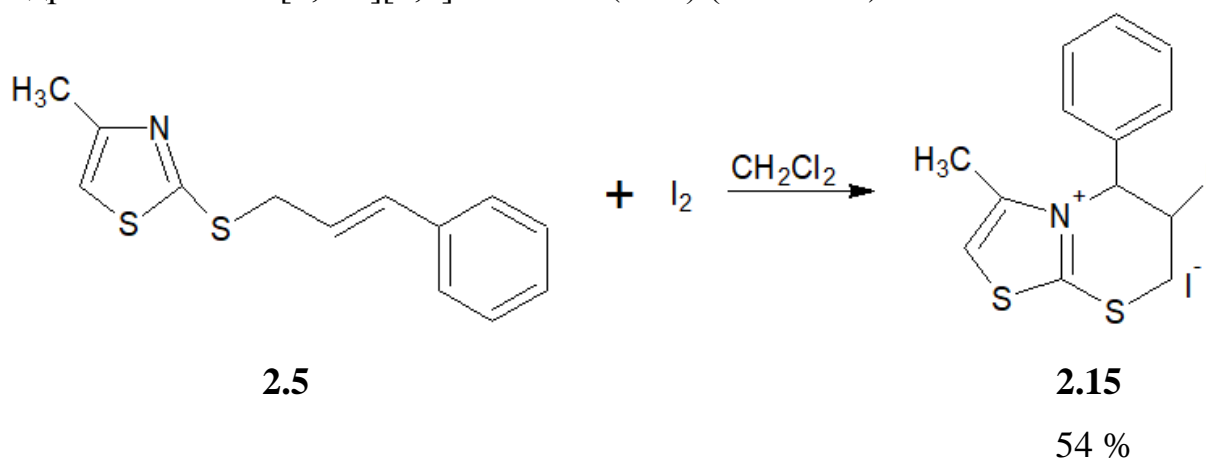


Схема 2.8 – Синтез иодида  
3-метил-6-иод-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

Строение соединения **2.15** исследовано методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.10). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения, протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствуют два дублета дублетов при 3,22 и 3,61 м.д. Протону  $\text{N}^+\text{CH}$  группы соответствует дублет, расположенный в слабом поле при 6,53 м.д. Протону  $\text{CH}_2$  группы соответствует сигнал в области 5,57 – 5,55 м.д.

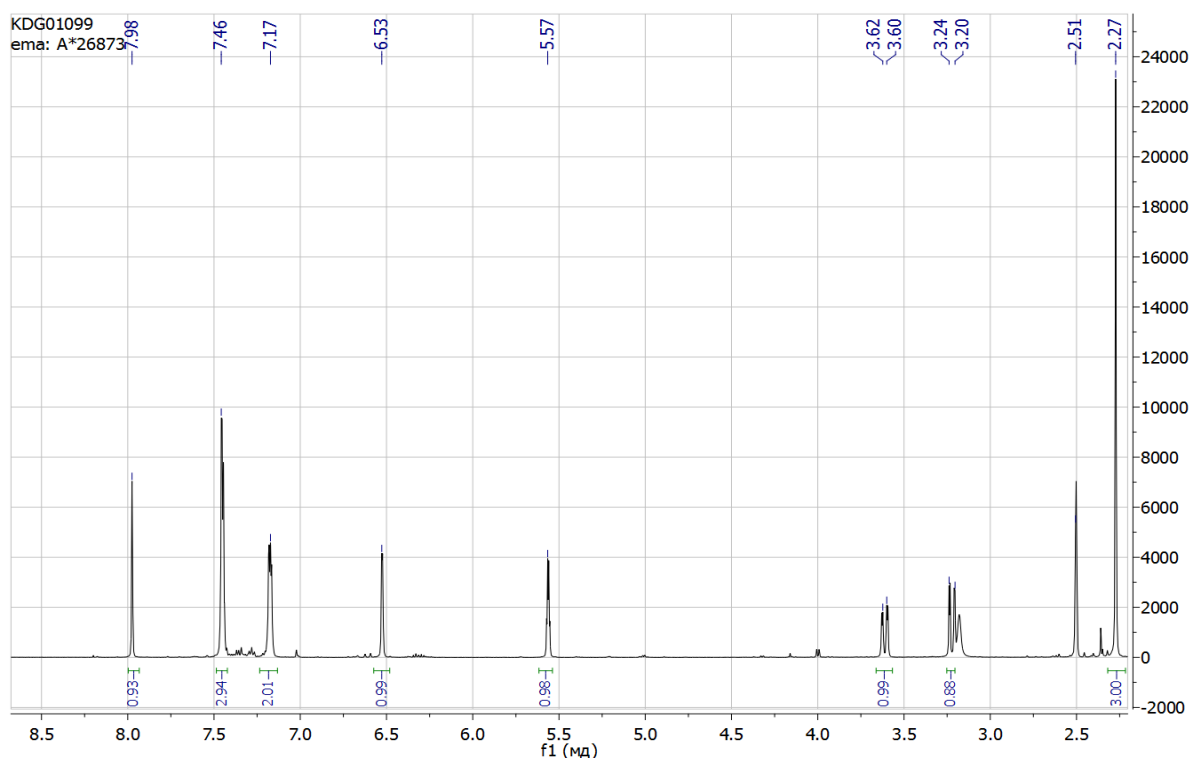


Рисунок 2.10 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 3-метил-6-иод-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

В результате бромирования 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5** в соотношениях брома с соединением 2:5, был получен бромид 3-метил-6-бром-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (**2.16**) (схема 2.9).

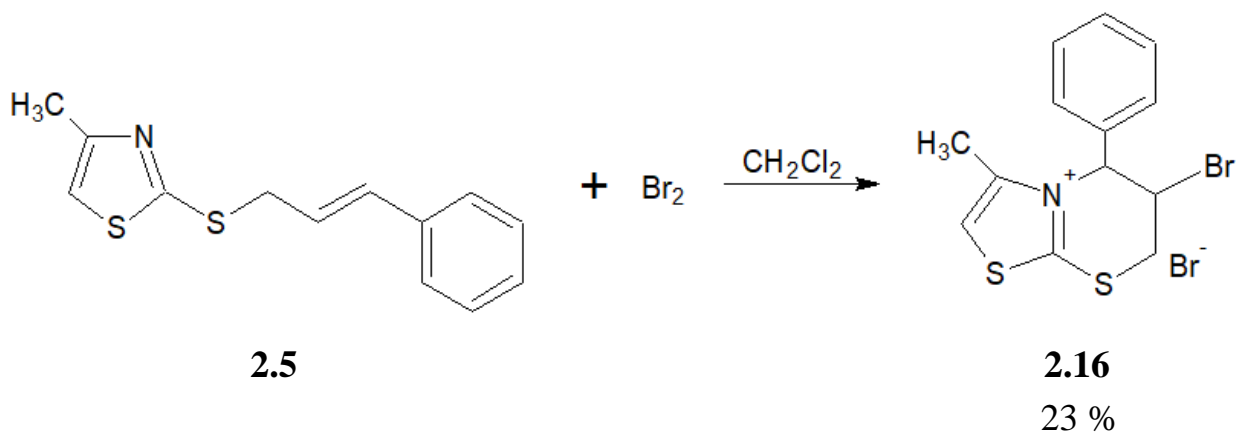


Схема 2.9 – Синтез бромиды 3-метил-6-бром-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

Нами было проведено иодирование и бромирование ненасыщенной системы 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола. В обоих случаях мы наблюдали образование продуктов гетероциклизации. Однако, согласно выходам полученных соединений **2.15** (54 %) и **2.16** (23 %) можно сделать вывод о наличии побочных реакций в процессе бромирования. Вероятно, параллельно с



гетероциклизацией в данном случае происходит присоединение брома по двойной связи.

В результате иодирования 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина **2.3** при соотношении реагентов 1:1, был получен иодид 6-иод-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (**2.17**) (схема 2.10).

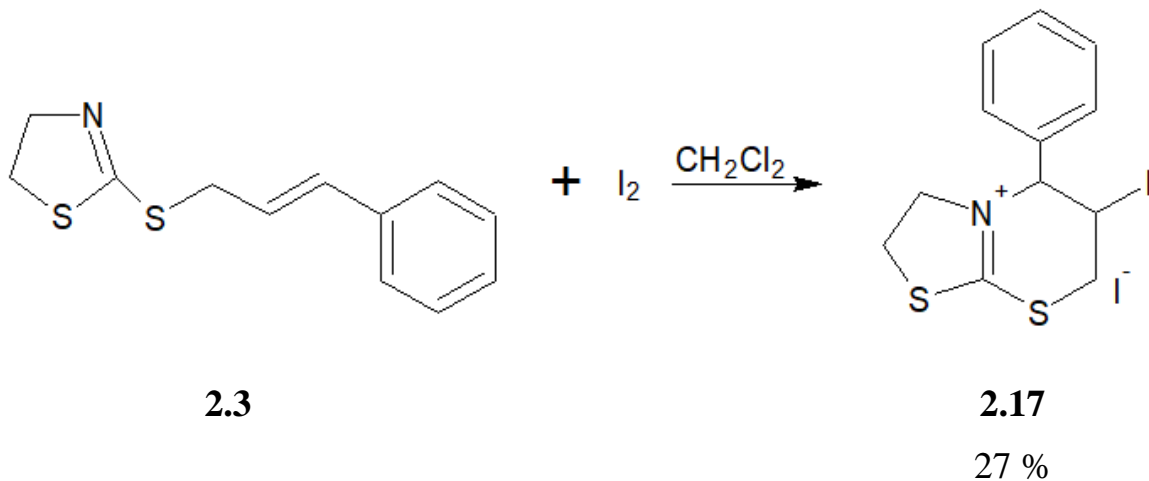


Схема 2.10 – Синтез  
иодида 6-иод-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

Строение соединения **2.17** исследовано методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.11).

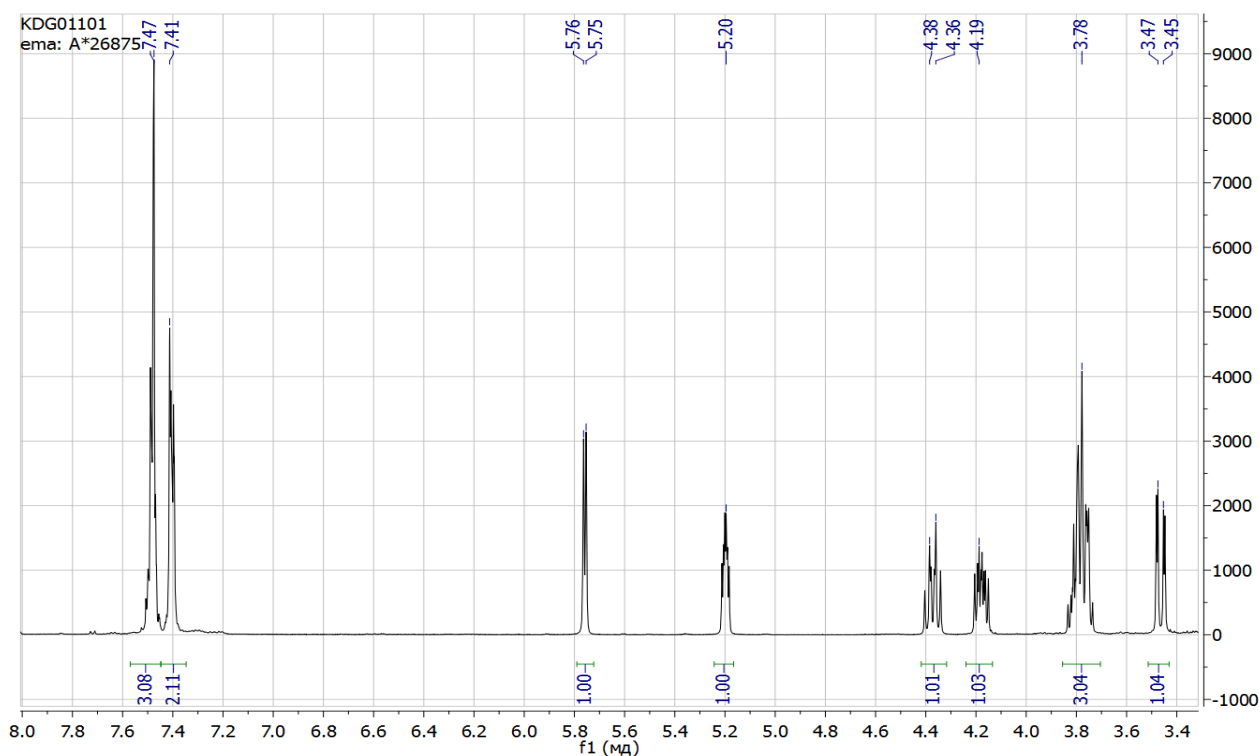


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   
иодида 6-иод-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.17**, протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствуют дублет дублетов при 3,46 м.д. и мультиплет при 3,85 – 3,72 м.д. Протону  $\text{N}^+\text{CH}$  группы соответствует дублет, расположенный при 5,76 м.д. Протону  $\text{CH}$  группы соответствует сигнал в области 5,20 м.д.

Также, было проведено бромирование 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина **2.3** при соотношении реагентов 1:1, но выделить бромид 6-бром-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиний не удалось. Реакция проводилась при различной температуре: при охлаждении смесью льда с солью и при температуре  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (охлаждение смесью сухой лёд – ацетон). Ни в одной из двух параллелей не удалось выделить продукт бромциклизации бромид 6-бром-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиний. Вероятно, гетероциклизация соединения **2.3** не протекает, происходит образование дибромалкилсульфанил производного в результате присоединения брома по двойной связи.

В результате иодирования 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.7** двойным избытком йода был впервые получен иодид 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия (**2.18**) (схема 2.11).

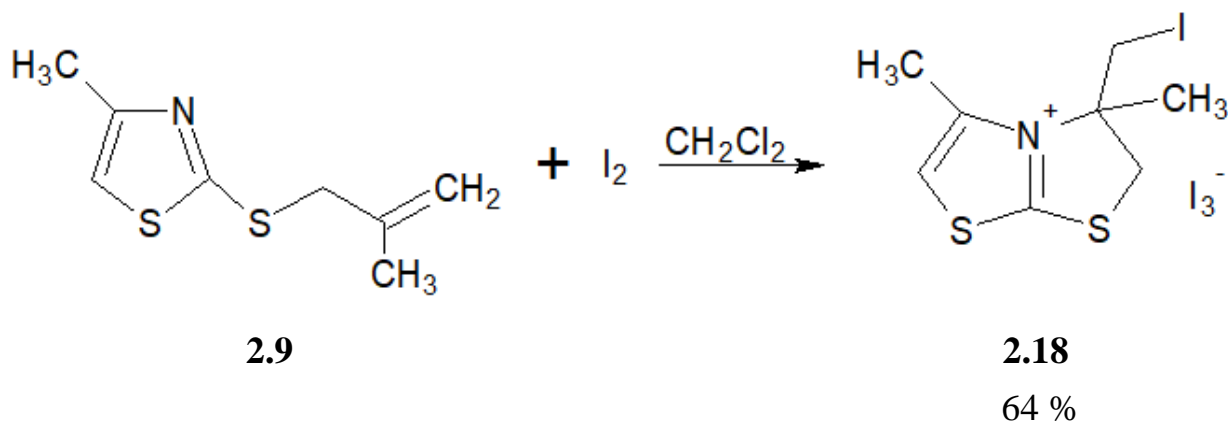


Схема 2.11 – Синтез иодида

3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия **2.18**

Структура соединения **2.18** исследована методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , а так же методом рентгеноструктурного анализа.

Согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2.18** (рисунок 2.12), протонам  $\text{CH}_2\text{I}$  группы соответствует дублет дублетов в области 4,08 м.д. Протонам  $\text{SCH}_2$  группы соответствует синглет, расположенный в области 3,98 м.д. Протонам  $\text{CH}_3$  группы при тиазольном кольце соответствует синглет, расположенный при 2,53 м.д.

Согласно данным ЯМР  $^{13}\text{C}$  (рисунок 2.13), в слабом поле находятся сигналы атомов  $\text{C}$  при двойной связи, углероды  $\text{CH}_3$  групп дают сигналы в сильном поле при 12,1 и 13,3 м.д.

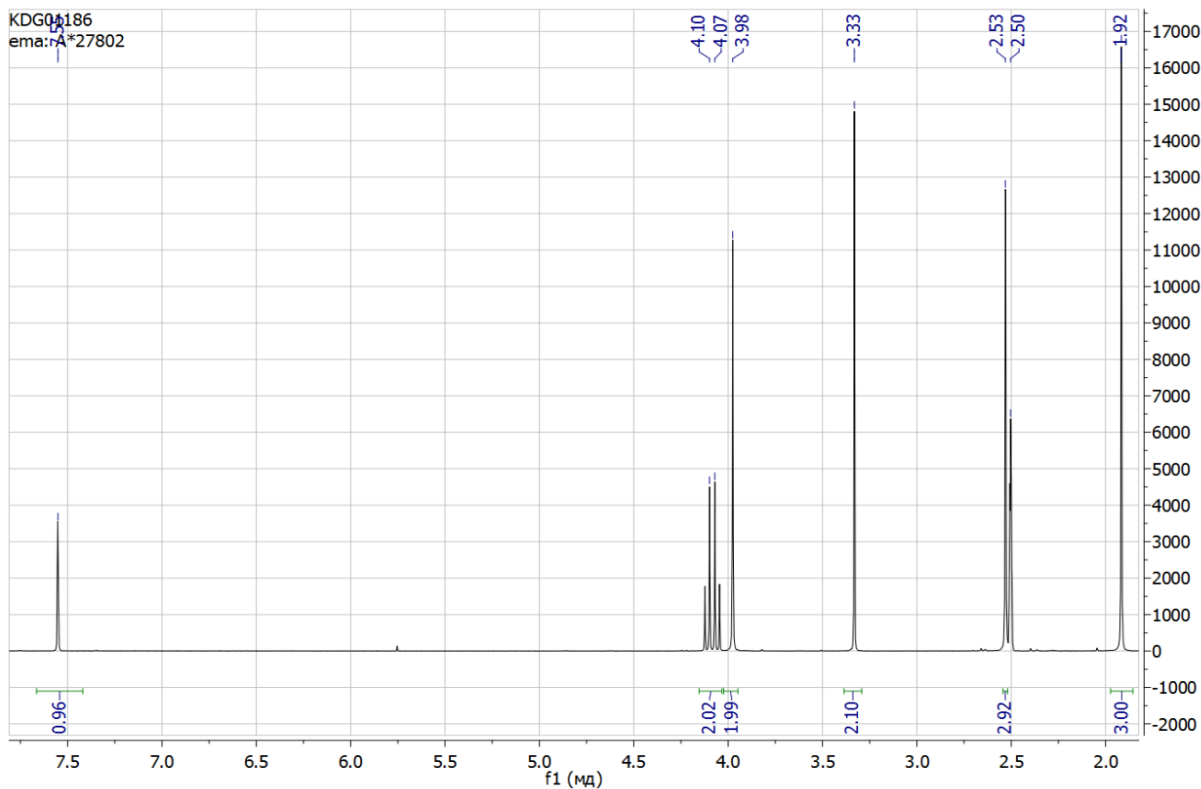


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида  
3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидроthiazоло-[2,3-*b*][1,3]thiazолия **2.18**

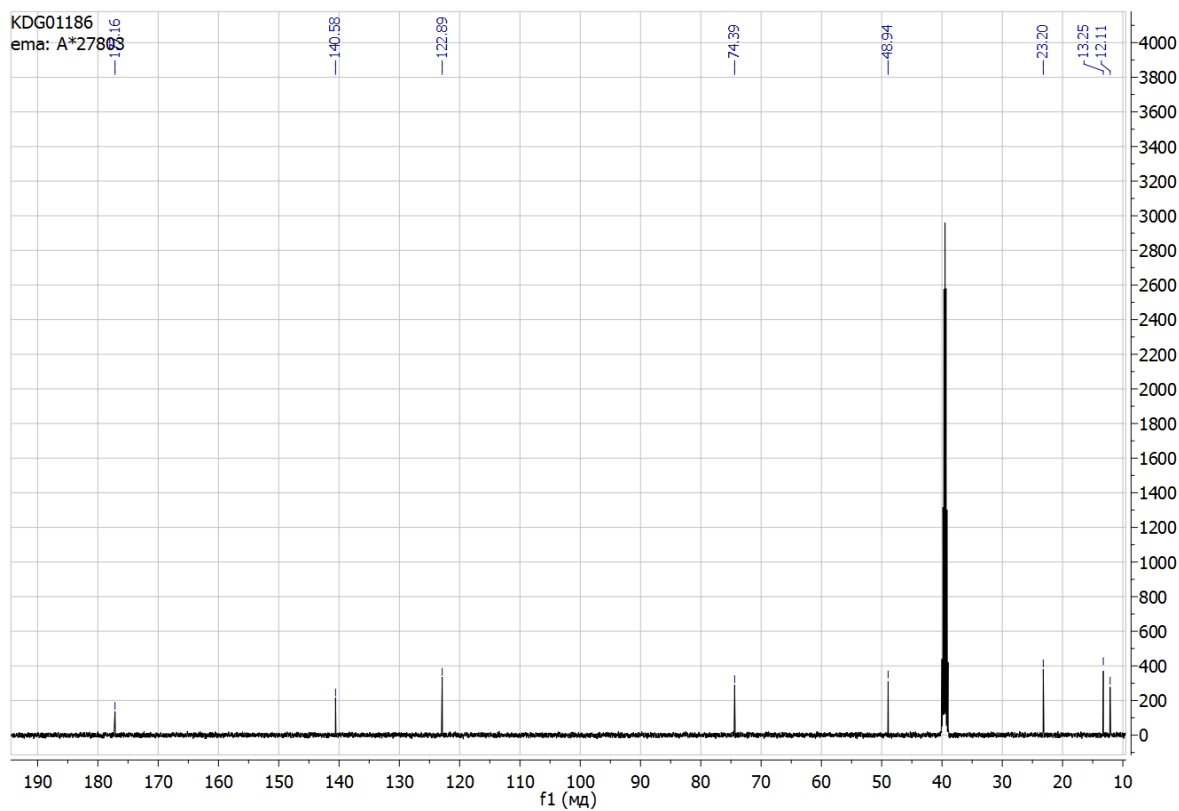


Рисунок 2.13 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   
3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидроthiazоло-[2,3-*b*][1,3]thiazолия **2.18**

Рентгеноструктурный анализ – один из дифракционных методов исследования структуры вещества. В основе данного метода лежит явление дифракции рентгеновских лучей на трёхмерной кристаллической решётке. Метод позволяет определять атомную структуру вещества, включающую в себя пространственную группу элементарной ячейки, её размеры и форму, а также определить группу симметрии кристалла.

В результате рентгеноструктурного анализа мы получили следующие структурные данные (Таблица 1). Конденсированная система **2.18** кристаллизуется в виде трииодида в моноклинной кристаллической решетке. Циклы лежат практически в одной плоскости небольшие отклонения от плоскости наблюдаются в тиазолиниевом цикле (рисунок 2.14). Элементарная ячейка состоит из четырех пар анионов и катионов. Кристаллическая структура соединения **2.18** формируется за счет внутри- и межмолекулярных водородных связей S1–H8, I3–H7A, I4–H4 и близких контактов S1–C8, S1–I3, I3–I4 (рисунок 2.15).

Таблица 1 – Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структур для иодида 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия **2.18**

Параметры	Данные
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	P21/c
Брутто формула	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NS <sub>2</sub> I <sub>4</sub>
Молекулярная масса	692,90
<i>a</i> /Å	10,754(5)
<i>b</i> /Å	12,823(5)
<i>c</i> /Å	12,825(5)
$\alpha$ /°	90,00
$\beta$ /°	112,486(16)
$\gamma$ /°	90,00
Объем ячейки/Å <sup>3</sup>	1634,2(11)
Z	4
D <sub>выч</sub> г/см <sup>3</sup>	2,816
$\mu$ /мм <sup>-1</sup>	7,858
Размер кристалла /мм <sup>3</sup>	0,85 × 0,5 × 0,2
Излучение	MoK $\alpha$ ( $\lambda$ = 0,71073)
Область сбора данных по 2 $\theta$ , град.	6,36 to 93,34
Интервалы индексов отражений	-21 ≤ h ≤ 21, -25 ≤ k ≤ 25, -25 ≤ l ≤ 25
Измерено отражений	86508
Независимых отражений	13130 [R <sub>int</sub> = 0,0571, R <sub>sigma</sub> =

	0,0449]
Переменных уточнения	13130/0/138
<i>GOOF</i>	1,008
R-факторы по $F_2 > 2\sigma$ ( $F_2$ )	$R_1 = 0,0567$ , $wR_2 = 0,1207$
R-факторы по всем отражениям	$R_1 = 0,1317$ , $wR_2 = 0,1501$
Остаточная электронная плотность (min/max), $e/\text{Å}^3$	2,97/-3,38

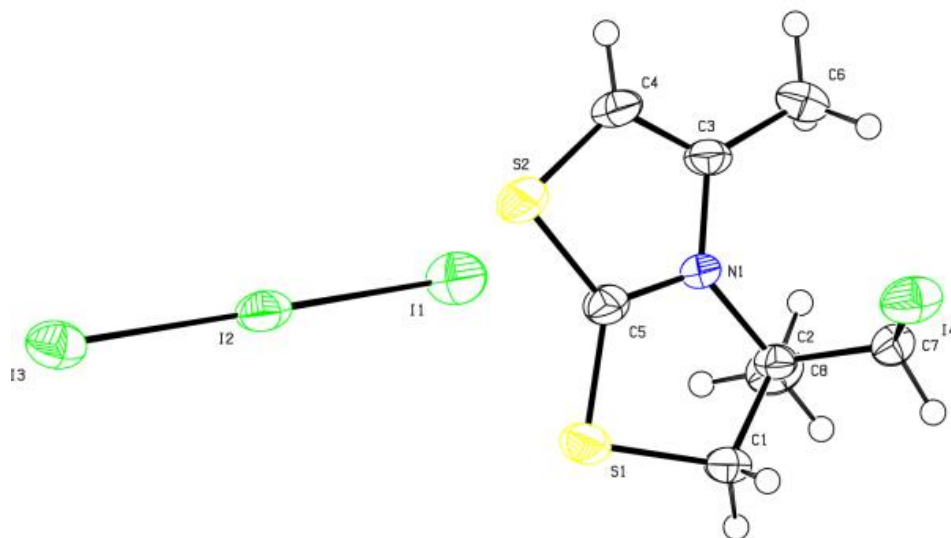


Рисунок 2.14 – Общий вид соединения **2.18** по данным метода РСА

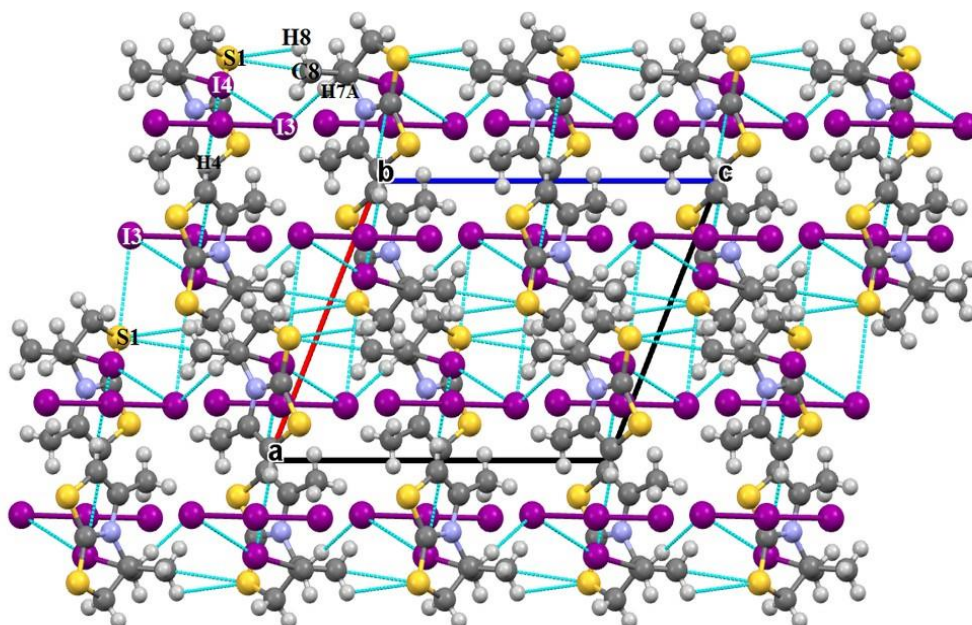


Рисунок 2.15 – Вид кристаллической упаковки соединения **2.18** вдоль оси *b* по данным метода РСА

На примере 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5**, показано, что хлорирование алкенилсульфанилпроизводных тиазолов при температуре около 0 °С идет не по пути гетероциклизации, а в направлении присоединения хлора по кратной связи с последующим отщеплением молекулы HCl. Таким образом, конечным продуктом реакции является 2-(3-фенил-2-хлорпроп-2-енил)сульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**2.19**) (схема 2.12).

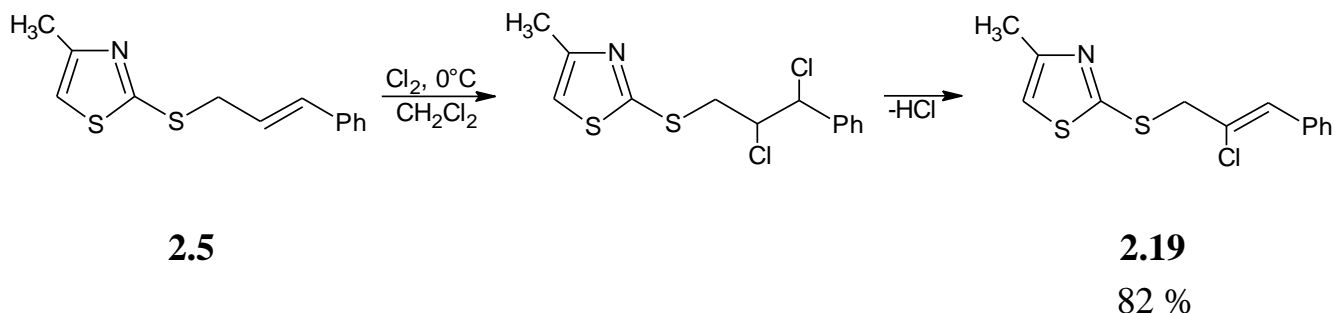


Схема 2.12 – Синтез  
2-(3-фенил-2-хлорпроп-2-енил)сульфанил-4-метил-1,3-тиазола

Строение соединения **2.19** исследовано методом ЯМР <sup>1</sup>H (рисунок 2.16).

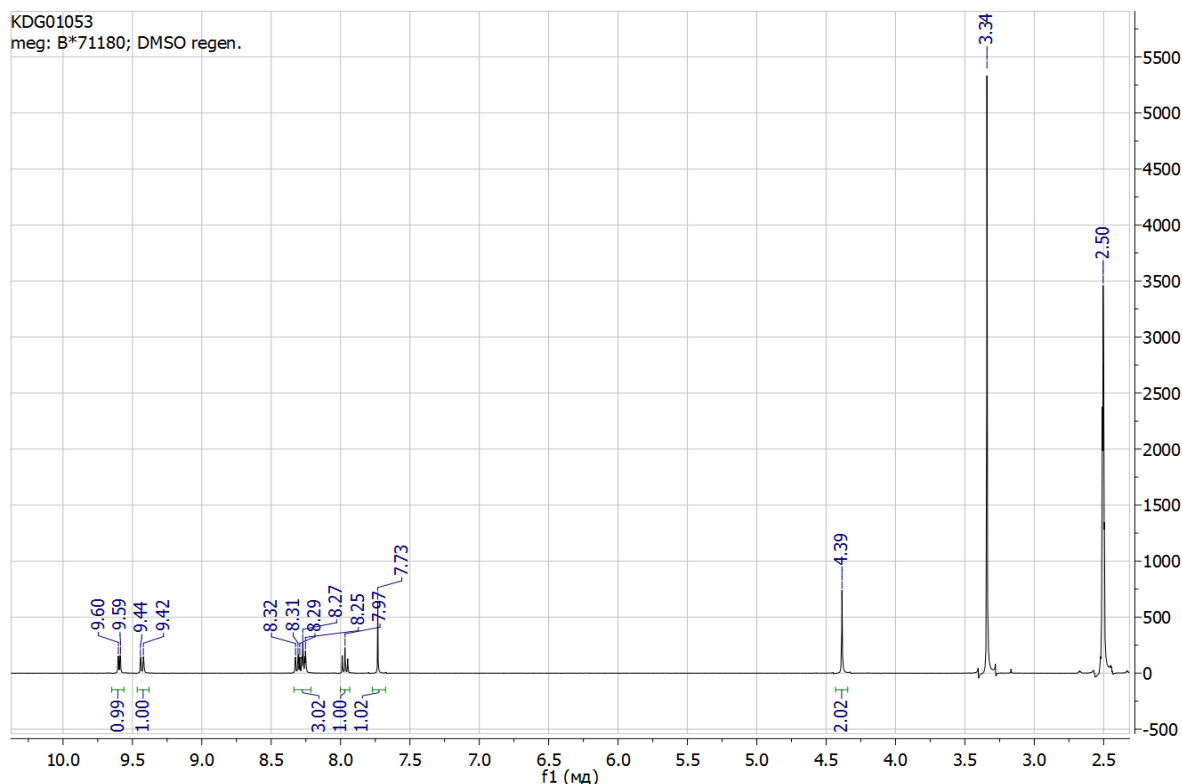


Рисунок 2.16 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H  
2-(3-фенил-2-хлорпроп-2-енил)сульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.19**

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H соединения **2.19**, протонам SCH<sub>2</sub> группы соответствует синглет, расположенный в области 4,39 м.д. Протону при двойной связи в тиазоле соответствует сигнал, расположенный при 7,73 м.д.

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимались 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  $^{13}\text{C}$  снимались на спектрометре Bruker Avance-500 (125 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Температура плавления измерялась на приборе с электрическим обогревом типа ПТП-М, для определения температуры плавления с диапазоном измерений в пределах от 20 до 340 °С.

Оборудование: круглодонные колбы со шлифами, плоскодонные колбы, стеклянные стаканы (100 мл, 50 мл, 25 мл), мерные пипетки (25 мл, 10 мл, 5 мл, 2 мл, 1 мл), стеклянные палочки, колба Бунзена, воронка Шотта, делительная воронка цилиндрическая, стеклянные воронки, фильтры, чашки Петри, шпатель, пинцет, электрическая мешалка, ступка с пестиком, электрические весы (ВЛТЭ-2100), капилляры, штатив с держателями.

Реактивы: метанол ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), гидроксид калия (KOH), циннамил хлорид, металлилхлорид, пренилбромид, 1,3-тиазолин-2-тиол, дихлорметан ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4-метил-1,3-тиазол-2-тиол, гидроксид натрия (NaOH), ацетон ( $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ), этанол ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), изопропиловый спирт (*i*-PrOH), бензотиазол-2-тиол, *транс*-1,4-дибром-2-бутен, сухой лёд ( $\text{CO}_2$ ), насыщенный раствор йода ( $\text{I}_2$ ) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , бром ( $\text{Br}_2$ ), иодид натрия (NaI).

#### ***3.1 Алкилирование бензотиазол-2(3H)-тиона и тиазол-2(3H)-тиона аллилгалогенидами***

##### **Синтез 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина**

В 20 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяем 0,47 г гидроксида калия KOH, прибавляем 1,28 г (8,40 ммоль) 1,3-тиазолин-2-тиола **2.1**, затем при перемешивании прибавляем 1,17 мл (8,40 ммоль) циннамил хлорида **2.2**. Перемешиваем в течении 10 ч. Отфильтровываем от образовавшегося осадка. Испаряем метанол. Проводим экстракцию  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , двумя порциями (5,00 + 5,00 мл). Фильтруем, после испарения растворителя из экстракта 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолин **2.3** выделяем в виде масла ярко-желтого цвета. Выход 1,71 г (87 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,39 – 7,33 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,32 – 7,28 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,26 – 7,20 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 6,65 – 6,59 (1H, м,  $J = 15,7$ , =CH–); 6,34 – 6,24 (1H, м, =CH–); 4,25 (2H, т,  $J = 8,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3,98 (2H, д.,  $J = 8,2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3,42 (2H, т,  $J = 8,0$ ,  $\text{SCH}_2$ ).

##### **Синтез 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола**

В 20 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяем 0,84 г гидроксида калия KOH, прибавляем 2,00 г (15,0 ммоль) 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола **2.4**, затем при перемешивании прибавляем 2,09 мл (15,0 ммоль) циннамил хлорида **2.2**. Перемешиваем в течении

10 ч. Отфильтровываем от образовавшегося осадка. Испаряем метанол. Проводим экстракцию  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , двумя порциями (3,50 + 3,50 мл). Фильтруем, после испарения растворителя из экстракта 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (**2.5**) выделяем в виде масла коричневого цвета. Выход 2,61 г (70 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,36 – 7,28 (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,26 – 7,21 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 6,61 (1H, с,  $J = 15,7$ , =CH–); 6,34 – 6,23 (1H, м, =CH–); 4,02 (2H, д,  $J = 7,3$ , SCH<sub>2</sub>); 2,45 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 163,72; 152,31; 136,28; 134,34; 128,56; 127,90; 126,45; 123,32; 114,11; 37,72; 16,70 (CH<sub>3</sub>).

### Синтез 2-металлилсульфанил -4-метил-1,3-тиазола

В 15 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяем 0,31 г гидроксида натрия NaOH, прибавляем 1,00 г (7,62 ммоль) 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола **2.4**, затем при перемешивании прибавляем 0,73 мл (7,62 ммоль) металлилхлорида **2.6**. Перемешиваем в течении 10 часов. Отфильтровываем от осадка, промываем. Испаряем спирт. Проводим экстракцию  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , двумя порциями (5,00 мл + 5,00 мл). Фильтруем, после испарения растворителя из экстракта 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол **2.7** выделяем в виде в виде масла оранжевого цвета. Выход 0,87 г (62 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,19 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 4,98 (1H, с, =CH<sub>2</sub>); 4,89 (1H, с, =CH<sub>2</sub>); 3,83 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 2,31 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,79 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 162,14; 152,25; 139,90; 114,84; 114,71; 40,78; 20,81 (CH<sub>3</sub>); 16,77 (CH<sub>3</sub>).

### Синтез 2-пренилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола

В 20 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяем 0,43 г гидроксида калия KOH, прибавляем 1,00 г (7,62 ммоль) 4-метил-1,3-тиазол-2-тиола **2.4**, затем при перемешивании прибавляем 0,88 мл (7,62 ммоль) пренилбромид **2.8**. Перемешиваем в течении 10 ч. Отфильтровываем от осадка. Испаряем спирт. Проводим экстракцию  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , двумя порциями (5,00 + 5,00 мл). Фильтруем, после испарения растворителя из экстракта 2-пренилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол **2.9** выделяем в виде масла оранжевого цвета. Выход 1,54 г (95 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 6,95 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 5,34 (1H, т,  $J = 7,8$ , =CH–); 3,97 – 3,96 (2H, д,  $J = 7,73$ , SCH<sub>2</sub>); 2,58 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,76 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,74 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 169,41; 148,79; 140,91; 116,01; 114,16; 34,43; 25,69 (CH<sub>3</sub>); 18,13 (CH<sub>3</sub>); 15,24 (CH<sub>3</sub>).

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

В 20 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  растворяем 0,34 г гидроксида калия KOH, прибавляем 1,00 г (5,98 ммоль) бензотиазол-2-тиона **2.10**, затем при перемешивании прибавляем 0,70 мл (5,98 ммоль) пренилбромид **2.8**. Перемешиваем в течении 10 ч. Отфильтровываем от осадка. Испаряем спирт. Проводим экстракцию  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,



двумя порциями (5,00 + 5,00 мл). Фильтруем, после испарения растворителя из экстракта 2-пренилсульфанил-1,3-бензотиазол **2.11** выделяем в виде масла темно-зеленого цвета. Выход 1,33 г (91 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 8,02 – 7,11 (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 5,40 (1H, м, =CH–); 4,02 (2H, д,  $J = 7,73$ , SCH $_2$ ); 1,75 (3H, с, CH $_3$ ); 1,71 (3H, с, CH $_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 140,01; 126,91; 125,04; 124,35; 121,16; 121,16; 120,36; 116,56; 112,68; 32,98; 25,70 (CH $_3$ ); 18,80 (CH $_3$ ).

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

В 10 мл CH $_3$ OH растворяем 0,28 г гидроксида калия KOH, прибавляем 1,00 г (4,68 ммоль) *транс*-1,4-дибром-2-бутена **2.12**, затем при перемешивании прибавляем 0,84 г (4,68 ммоль) бензотиазол-2-тиона **2.10**. Перемешиваем в течении 10 ч. Фильтруем, промываем 5 мл CH $_3$ OH на фильтре, просушиваем. Получаем 2-бромбутенсульфанил-1,3-бензотиазол в виде порошка белого цвета (**2.13**). Выход 1,03 г (72 %).  $T_{\text{пл}} = 73 - 75$  °C.

### Синтез 2-циннамилсульфанилбензотиазола

В 20 мл изопропилового спирта *i*-PrOH растворяем при нагревании 0,28 г натрия Na, прибавляем 2,00 г (1,19 ммоль) бензотиазол-2-тиона **2.10**, охлаждаем до комнатной температуры, при перемешивании прибавляем 1,75 мл (1,19 ммоль) циннамил хлорида **2.2**. Перемешиваем в течении 12 часов. Добавляем 50 мл воды, проводим экстракцию CH $_2$ Cl $_2$  двумя порциями (50,0 + 25,0 мл), промываем 20 мл 5%-го раствора гидроксида калия KOH и 15 мл дистиллированной воды. Экстракт сушим над хлористым кальцием CaCl $_2$ . После испарения растворителя из экстракта, соединение 2-циннамилсульфанилбензотиазол **2.14** выделяем в виде желтого масла. Выход 3,21 г (94 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,91 – 7,89 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,75 – 7,73 (1H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,41 – 7,35 (3H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,29 – 7,22 (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 6,71 – 6,68 (1H, м, =CH–); 6,39 (1H, м, =CH–); 4,17 (2H, д, SCH $_2$ ).

## 3.2 Галогенициклизация циннамил- и метилсульфанилтиазолов

### Синтез иодида

#### 3-метил-6-иод-5-фенил-6,7-дигидро-5H-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

В колбу помещаем 0,50 г (2,00 ммоль) 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5** растворённого в 1,00 мл CH $_2$ Cl $_2$  прибавляем 10,1 мл насыщенного раствора йода (2,00 ммоль) в CH $_2$ Cl $_2$  ( $C = 50,5$  мг/мл) при постоянном перемешивании. К образовавшемуся триоиду, маслу оранжевого цвета, прибавляем избыток NaI и приливаем 3,00 мл ацетона. Через 72 ч,

отфильтровываем иодид 3-метил-6-иод-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло [2,3-*b*][1,3]тиазиния **2.15** оранжевого цвета, затем сушим. Выход 0,54 г (54 %).  $T_{пл} = 85 - 87\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  Гц): 7,98 (1H, с, 2-H); 7,47 – 7,43 (3H, м,  $N_{аром}$ ); 7,20 – 7,15 (2H, м,  $N_{аром}$ ); 6,53 (1H, д,  $J = 2,3$ , 5-H); 5,57 – 5,55 (1H, м, 3-H); 3,61 (1H, д.д.,  $J = 14,4$ ,  $J = 2,9$ , 7-H); 3,22 (1H, д.д.,  $J = 14,4$ ,  $J = 2,8$ , 7-H).

### Синтез бромида

#### 3-метил-6-бром-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

К раствору 0,50 г (2,00 ммоль) 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5** в 5,00 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , при охлаждении льдом прибавляем раствор 0,26 мл брома (5,00 ммоль) в 3,00 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:2,5) при постоянном перемешивании. Через 72 ч отфильтровываем белый осадок бромида 3-метил-6-бром-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния **2.16**, затем сушим. Выход 0,19 г (23 %).  $T_{пл} = 130 - 132\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Синтез иодида

#### 6-иод-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния

В колбу помещаем 0,50 г (2,10 ммоль) 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина **2.3** растворённого в 1,00 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляем 10,50 мл насыщенного раствора йода (2,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $C = 50,5$  мг/мл) при постоянном перемешивании. К образовавшемуся трийодиду, маслу желтого цвета, прибавляем избыток NaI и приливаем 3,00 мл ацетона. Через 72 ч, отфильтровываем иодид 6-иод-5-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-2*H*-тиазоло [2,3-*b*][1,3]тиазиния **2.17** желто-оранжевого цвета, сушим. Выход 0,28 г (27 %).  $T_{пл} = 72 - 74\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,51 – 7,46 (3H, м,  $N_{аром}$ ); 7,43 – 7,38 (2H, м,  $N_{аром}$ ); 5,76 (1H, д,  $J = 5,1$ , 5-H); 5,23 – 5,17 (1H, м, 6-H); 4,42 – 4,33 (1H, м, 3-H); 4,24 – 4,14 (1H, м, 3-H); 3,85 – 3,72 (3H, м, 2-H + 7-H); 3,46 (1H, д.д.,  $J = 14,0$ ,  $J = 3,0$ , 7-H).

### Синтез иодида

#### 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия

В колбу помещаем 0,20 г (1,10 ммоль) 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.7** растворённого в 1,00 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляем 11,30 мл насыщенного раствора йода (1,10 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:2,  $C = 50,5$  мг/мл) при постоянном перемешивании. Через 72 ч, отфильтровываем иодид 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло [2,3-*b*][1,3]тиазолия **2.18** в виде темно-коричневых игольчатых кристаллов, затем сушим. Выход 0,62 г (64 %).  $T_{пл} = 48 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 7,55 (1H, с,  $N_{аром}$ ); 4,08 (2H, д.д.,  $J = 12,3$ ,  $J = 12,3$ ,  $\text{CH}_2\text{I}$ ); 3,98 (2H, с, 2-H); 2,53 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1,92 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 177,16; 140,58; 122,89; 74,39; 48,94; 23,20; 13,25 ( $\text{CH}_3$ ); 12,11 ( $\text{CH}_3$ ).

### Синтез

#### 2-(3-фенил-2-хлорпроп-2-енил)сульфанил-4-метил-1,3-тиазола

В колбу помещаем 0,22 г (0,87 ммоль) 2-циннамилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола **2.5** растворённого в 5,00 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Пропускаем ток  $\text{Cl}_2$  до насыщения раствора (появления зелёной окраски). Через 48 ч, после испарения растворителя из экстракта, 2-(3-фенил-2-хлорпроп-2-енил)сульфанил-4-метил-1,3-тиазол **2.19** выделяем в виде масла зелёного цвета. Выход 0,23 г (82 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  Гц): 9,59 (1H, д.д.,  $J = 5,9$ ,  $J = 1,4$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 9,44 (1H, д.д.,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,3$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,32 (3H, д.д.,  $J = 8,2$ ,  $J = 1,1$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,25 – 7,97 (1H, м, 3-H); 7,73 (1H, с, =CH); 4,39 (2H, с,  $\text{SCH}_2$ ); 2,50 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам работы были сформулированы следующие выводы:

- 1) в результате взаимодействия 1,3-тиазолин-2-тиона, 4-метил-1,3-тиазол-2-тиона и бензотиазол-2-тиона с металлilhлоридом, циннамил хлоридом и пренилбромидом получена серия новых S-алкенилпроизводных тиазолов;
- 2) показано, что гетероциклизация 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола под действием йода и брома и 2-циннамилсульфанил-1,3-тиазолина под действием йода протекает с анированием тиазиниевого цикла и образованием галогенидов тиазоло[2,3-*b*]тиазиниевой системы;
- 3) гетероциклизацией 2-металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазола под действием йода впервые получен и структурно охарактеризован иодид 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия;
- 4) на примере 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола показано, что гетероциклизация подобных систем под действием хлора не протекает, хлорирование при охлаждении до 0 °С приводит к присоединению молекулы хлора по двойной связи и, в случае 4-метил-2-циннамилсульфанил-1,3-тиазола, к последующему отщеплению хлороводорода.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Эльдерфильд, Р. Гетероциклические соединения: в 8 т. / Р. Эльдерфильд; пер. с англ. И.Ф. Луценко, О.А. Реутова, Н.К. Кочеткова, под ред. Ю.К. Юрьевой. – М: ИИЛ, 1961. – Т. 5, 584 с.
- 2 Тарасова, Н.М. Синтез и строение новых конденсированных гетероциклических систем на основе тиadiaзол- и тиазол-2-тионов: автореферат дис. ... канд. хим. наук / Н.М. Тарасова. – Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2017. – 23 с.
- 3 Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист, пер. с англ. А.В. Карчава, Ф.В. Зайцева, под ред. М.А. Юровской. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
- 4 Ким, Д.Г. Исследование галогенциклизации *S*- и *N*-аллильных производных 2-бензотиазолтиона / Д.Г. Ким, Н.М. Судолова, П.А. Слепухин // ХГС. – 2011. – №5. – С. 760–765.
- 5 Судолова, Н.М. Синтез новых *S*-производных 2-меркаптобензотиазола / Н.М. Судолова, Д.Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ. Сер. «Химия». – 2010. – Вып. 5. – № 31. – С. 23–28.
- 6 Джоуль, Дж., Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, пер. с англ. Ф.В. Зайцева, А.В. Карчава, под ред. М.А. Юровской. – М.: Мир, 2004. – 728 с.
- 7 Ким, Д.Г. Синтез и свойства тиазоло- и оксазоло[3,2-*a*]хинолиниевых систем и их гидрированных производных / Д.Г. Ким, Е.А. Вершинина // ХГС – 2014. – № 7. – С. 992–1012.
- 8 Лабораторные работы по органической химии: учебное пособие / Д.Г. Ким, Е.А. Вершинина, А.В. Рыбакова, Т.В. Фролова. – Челябинск: Издательский центр ЮУрГУ, 2010. – 230 с.
- 9 Щербина, А.Э. Органическая химия. Лабораторный практикум по органическому синтезу: учебное пособие / А.Э. Щербина, Л.Г. Матусевич, И.В. Сенько. – Минск: БГТУ, 2006. – 415 с.
- 10 Леонтьев, Т.Н. Синтез и изучение спектральных свойств стироловых красителей на основе бензотиазола и пиридина / Т.Н. Леонтьев, А.Ю. Лебедева, О.А. Федорова // Начинаящий учёный – 2015. – № 7. – С. 114–115.
- 11 Deligeorgiev, T. Styryl Dyes – Synthesis and Applications During the Last 15 Years / T. Deligeorgiev, A. Casilev, S. Kaloyanova // Color. Technol. – 2010. – V. 126, № 10. – P. 55–80.
- 12 New Direction in Sulfenylation of Dimethyl *Endo*, *Endo*-Bicyclo[2.2.2]Oct-5-Ene-2,3-Dicarboxylate / V.K. Osmanov, G.N. Borisova, G.V. Zatonskii et al. // Russ. Chem. Bull., International Edition. – 2008. – V. 57, № 12. – P. 2605–2606.
- 13 Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик – М.: Химия. – 2001. – 192 с.
- 14 Bradsher, C.K. The 5,6-Dihydrothiazolo[2,3-*b*]Thiazolium System / C.K. Bradsher, W.J. Jones Jr. // RECUEIL. 1968. – V. 87. – P. 274–278.

15 Bradsher, C.K. The Thiazolo[2,3-*b*]Thiazolium Cation – New Aromatic System / C.K. Bradsher, D.F. Lohr, Jr., W.J. Jones, Jr. // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – № 22. – P. 1725.

16 Katritzky, A.R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.: Five-Membered Rings with Two Heteroatoms and Fused Carbocyclic Derivatives* / A.R. Katritzky, Ch.W. Rees, E.F.V. Scriven. – Elsevier Ltd. – 1996. – V. 3. – P. 932.

17 SKLB-163, New Benzothiazole-2-Thiol Derivative, Exhibits Potent Anticancer Activity by Affecting RhoGDI/JNK-1 Signaling Pathway / X. Peng, G. Xie, Z. Wang et al. // *Citation: Cell Death and Disease.* – 2014. – P. 1143.

18 Ziyaei-Halimehjani, A. One-Pot, Three-Component Synthesis of Thiazolidine-2-Thiones / A. Ziyaei-Halimehjani, K. Marjani, A. Ashouri. // *Univ. Tarbiat Modarres.* – 2014. – P. 3490–3492.

19 Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis and Fluorescence Spectral Characteristics of Some Monomethine Cyanine Dyes / H.H. Alganzory, M.H. Arief, M.S. Amine et al. // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2014. – V. 6 – P. 143–161.

20 Metzger, J.V. *Thiazole and Its Derivatives* / J. V. Metzger. – N. Y.: An Interscience, 1979. – V. 1. – P. 1–3.

21 Kuznetsova, E.A. Synthesis in the 2-Mercaptobenzothiazole Series / E.A. Kuznetsova, S.V. Zhuravlev, T.N. Stepanova // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1967. – V. 3. – P. 197–199.

22 Characterization of a Novel Pyridinium Bromide Surface Confined Ionic Liquid Stationary Phase for High-Performance Liquid Chromatography Under Normal Phase Conditions via Linear Solvation Energy Relationships / D.S. Van Meter, O.D. Stuart, A.B. Carle et al. // *Journal of Chromatography A.* – 2008. – V. 3. – P. 67–71.

23 Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса: методические указания / Сост. И.Э. Нифантьев, П.В. Ивченко. – М: МГУ, 2006. – 200 с.

24 Преч, Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер – М.: Мир, 2006. – 439 с.

25 Вегман, Е.Ф. Кристаллография, минералогия, петрография и рентгенография: учебное пособие / Е.Ф. Вегман. – М.: Metallurgia, 1990. – 264 с.