

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

ШИРОКОВ
Александр Владимирович

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ТИОГИДРАЗИДОВ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

02.00.03 — органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва-2005

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук
Владимир Николаевич Яровенко

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, профессор
Виктор Петрович Литвинов

доктор химических наук, профессор
Владимир Григорьевич Граник

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова,
Химический факультет

Защита диссертации состоится 13 мая 2005 года в 10 часов на заседании
диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата
химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу.
Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 8 апреля 2005 года

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



Родиновская Людмила Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Первые тиогидразиды оксаминовых кислот были синтезированы относительно недавно, в конце 80-х годов прошлого века и до последнего времени, в основном, из-за отсутствия удобных методов их получения, оставались менее изученными, чем хорошо известные тиогидразиды органических кислот. За прошедший период в немногочисленных статьях описано лишь получение на их основе ряда гетероциклических соединений, в основном 1,3,4-тиадиазолов, обладающих различной биологической активностью и показано, что сами тиогидразиды оксаминовых кислот проявляют противогрибковую активность.

Вместе с тем, тиогидразиды оксаминовых кислот, содержащие в одной молекуле тиогидразидную и амидную группы, обладают большими потенциальными синтетическими возможностями и представляют значительный интерес в синтезе различных комплексообразующих структур и биологически активных соединений. Вследствие легкой поляризуемости л-связи тиокарбонильная группа значительно легче, чем карбонильная, взаимодействует с нуклеофильными реагентами, а также вступает в электрофильные реакции, что дает возможность проводить региоселективные превращения, максимально использовать и последовательно модифицировать амидную и тиогидразидную группы для создания самых разнообразных продуктов. Исследование строения, реакционной способности и физико-химических свойств этих слабо изученных полифункциональных соединений, содержащих максимально сближенные тиогидразидную и амидную группы, представляет несомненную теоретическую значимость.

Цель исследования заключалась в разработке удобных способов получения тиогидразидов оксаминовых кислот и исследовании их реакционной способности, в частности, в определении их комплексообразующих свойства и возможности создания на их основе близких аналогов продуктов, обладающих потенциальной биологической активностью.

Научная новизна. В работе впервые исследована возможность получения тиогидразидов оксаминовых кислот (ТГОК) и различных гетероциклических соединений с помощью реакций S-функционализации хлорацетамидов в присутствии гидразинов и переамидирования монотиооксамидов. Разработан новый общий подход к созданию ТГОК, заключающийся во взаимодействии доступных α-хлорацетамидов с

предварительно приготовленным раствором элементарной серы и гидразинов в диметилформамиде. Предложен удобный метод получения незамещенных тиогидразидов оксиминовых кислот, основанный на взаимодействии монотиооксамидов с гидразингидратом. Исследованы превращения полученных ТГОК в гетероциклические соединения. Предложены методы получения широкого ряда различных производных карбамоил-1,3,4-тиадиазола с разнообразными заместителями. Синтезированы незамещенные 1,3,4-тиадиазолы с использованием нового циклизующего реагента - диэтилхлорфосфата. Получены 3-карбамоил-1,2,4-триазолы реакцией монотиооксамидов с гидразидами и 2-карбамоил-5-анилин-1,3,4-тиадиазы взаимодействием изотиоамидов с фенилтиосемикарбазидами. Впервые синтезированы гидразоны ТГОК и превращены в ранее не описанные 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамиды и 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксиды. Исследованы комплексообразующие свойства гидразонов тиогидразидов оксиминовых кислот и разработаны методы получения комплексов на их основе с дополнительными лигандами. Предложены способы синтеза широкого ряда аналогов лекарственных препаратов "метисазон", "тиоацетазон" и "фарингосепт".

Практическая ценность. Разработаны новые общие методы синтеза различных тиогидразидов оксиминовых кислот из доступных α -хлорацетамидов. Получены ранее не описанные производные 1,2,4-триазола на основе монотиооксамидов. Синтезирован широкий ряд новых карбамоилсодержащих 1,3,4-тиадиазолов гетероциклизацией тиогидразидов оксиминовых кислот, направленная модификация которых позволила получить вещества определенной структуры для биологических испытаний в рамках скрининговых программ. Разработаны способы получения дигидро-1,3,4-тиадиазолов и дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксидов. Впервые показана возможность использования гидразонов тиогидразидов оксиминовых кислот в качестве тридентатных лигандов. Синтезированные на основе ТГОК аналоги лекарственного препарата "метисазон" проявили высокую противовирусную и антибактериальную активность, как к ДНК-, так и к РНК-содержащим вирусам при низкой токсичности. Полученные аналоги лекарственного препарата "тиоацетазон" проявили противомикробную активность в отношении культур *E. coli* и *St. aureus*, также показали ингибирующее действие относительно культуры *St. aureus*.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 6 статей в отечественных и зарубежных журналах. Основные результаты научного исследования представлялись на V Молодёжной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), VII Молодёжной научной школе конференции

по органической химии. (Екатеринбург 2004) и I Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва, 2005).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 109 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена способам получения и реакционной способности тиогидразидов. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 103 наименования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

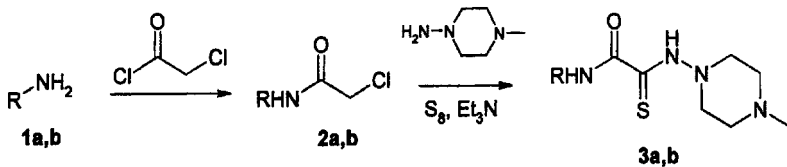
1. Разработка новых методов получения тиогидразидов оксаминовых кислот

Нами исследовалась возможность получения тиогидразидов оксаминовых кислот на основе реакции S-функционализации α-хлорацетамидов элементарной серой в присутствии гидразинов и реакций переамидирования монотиооксамидов под действием гидразинов или гидразидов кислот. Основными достоинствами этих подходов является использование доступных соединений и простота проведения эксперимента, несмотря на сложный характер протекания реакций S-функционализации. Ранее для синтеза тиогидразидов оксаминовых кислот эти методы не использовались.

1.2. Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот реакцией

α-хлорацетамидов с гидразинами

Исследовалось взаимодействие α-хлорацетамидов 2, легко получаемых из соответствующих аминов 1 и хлорацетилхлорида, с элементарной серой в присутствии гидразинов. Оказалось, что при одновременном добавлении гидразинов, элементарной серы и триэтиламина к раствору α-хлорацетамидов 2 в ДМФА соответствующие ТГОК 3 образуются с выходами не более 20-30%.



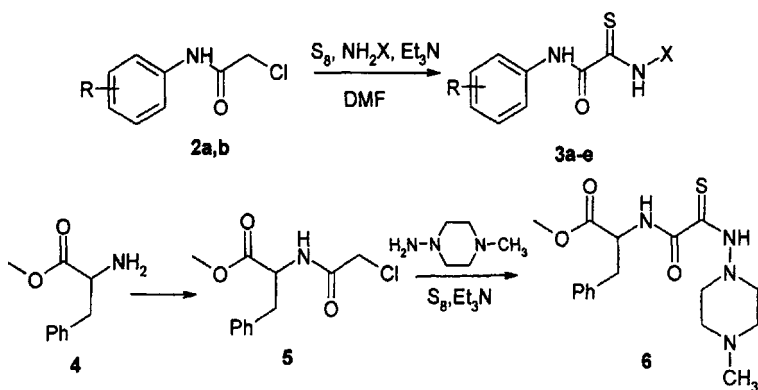
1-3: а) R=Ph; б) R=4-ClC₆H₄

Схема 1

На наш взгляд, побочным процессом, снижающим выход тиогидразидов, могло быть алкилирование гидразинов хлорацетамидами. Известно, что при достаточно длительном взаимодействии аминов с элементарной серой в растворе накапливается значительное количество полисульфид-анионов, получающихся при расщеплении восьмичленной циклической молекулы элементарной серы под действием аминов. По-видимому, гидразины аналогично реагируют с серой, также образуя полисульфид-анионы.

Можно было предположить, что в условиях реакции, приводящих к высокой концентрации полисульфид-анионов, именно они, а не гидразины могли предпочтительно взаимодействовать с хлорацетамидами, в связи с чем, представлялось целесообразным использовать предварительно приготовленные растворы элементарной серы в гидразинах.

Исследовалось влияние времени выдержки предварительно приготовленного раствора элементарной серы, моно- и дизамещенных гидразинов и триэтиламина в ДМФА на выходы тиогидразидов оксаминовых кислот. Оказалось, что при использовании раствора, выдержанного в течение 20-30 мин., выходы ТГОК увеличились до 60-70%. Метод позволяет получать разнообразные тиогидразиды оксаминовых кислот 3а-е, в том числе содержащие α -аминокислотные фрагменты 6 (схема 2).



3: c) R=H, X=NMe₂; d) R=4-Cl, X=NMe₂; e) R=H, X=NHPh

Схема 2

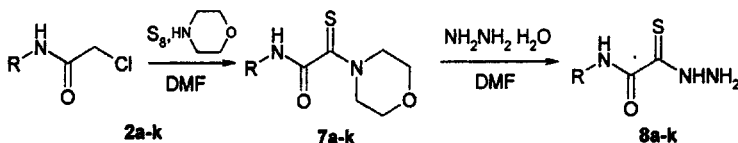
При этом следует отметить, что получить незамещенный гидразид 3 (X = NH₂) взаимодействием хлорацетамидов с гидразин-гидратом не удалось. По-видимому,

гидразин активно взаимодействует с элементарной серой, а также восстанавливает полисульфидные связи в анионах, образующихся в системе сера - гидразин, окисляясь при этом до газообразного азота. Также не удалось провести реакцию хлорацетамидов с гидразидами кислот, по-видимому, из-за пониженной нуклеофильности последних по сравнению с гидразинами.

Обе эти задачи мы попытались решить с помощью переамидирования монотиооксамидов под действием гидразингидрата или гидразидов кислот. При этом мы отдавали себе отчет в том, что в ряде случаев процессы не остановятся на стадии образования ТГОК, а приведут к гетероциклическим продуктам.

1.3. Взаимодействие монотиооксамидов с гидразинами и гидразидами.

В реакцию с гидразингидратом вводились доступные *N(S)*-морфолино-*N(O)*-*R*-тиооксамиды **7** и *N*-арилзамещенные монотиооксамиды **9**, которые получают легко и с высокими выходами взаимодействием соответствующих α -хлорацетамидов **1** с предварительно приготовленными растворами элементарной серы в морфолине или анилинах. Оказалось, что взаимодействие *N(S)*-морфолино-*N(O)*-*R*-тиооксамидов **7** с гидразингидратом приводит к образованию различных незамещенных тиогидразидов оксаминовых кислот **8a-k** с хорошими выходами.



2,7,8: a) R= Ph; **b)** R= 4-ClC₆H₄; **c)** R= 4-MeOC₆H₄; **d)** R= 4-BrC₆H₄; **e)** R= 4-FC₆H₄;
f) R= 2,3-Cl₂C₆H₃; **g)** R= 2,3-Me₂C₆H₃; **h)** R= 3-MeC₆H₄; **l)** R=4-MeC₆H₄; **j)** R=2-HOOC₆H₄;

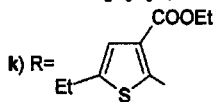


Схема 3

Структура полученных незамещенных тиогидразидов оксаминовых кислот была подтверждена также методом РСА.

В диссертации показано, что взаимодействие гидразина с *N*-арилзамещенными монотиооксимидами **9**, в отличие от их морфолиновых аналогов, протекает по другому

пути - с замещением не аминного фрагмента, а тиокарбонильного атома серы, в результате чего получаются амидразоны 10.

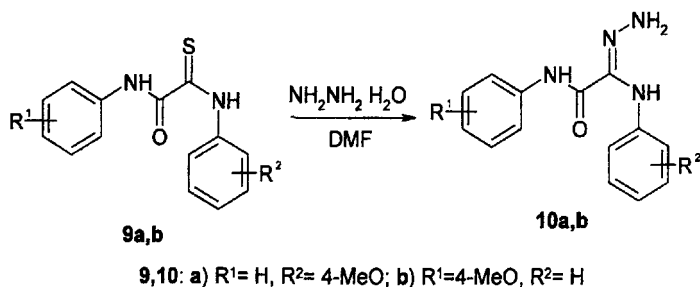
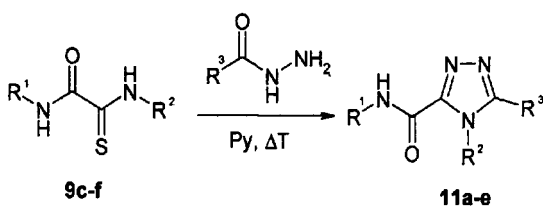


Схема 4

Естественным казалось предположение о том, что образование амидразонного фрагмента при взаимодействии *N*-арилзамещенных монотиооксамидов с гидразидами кислот приведет к образованию триазолов. Действительно, после кипячения монотиооксамидов в пиридине с гидразидами ароматических и гетероциклических кислот получились 3-карбамоил-1,2,4-триазолы 11 с хорошими выходами.



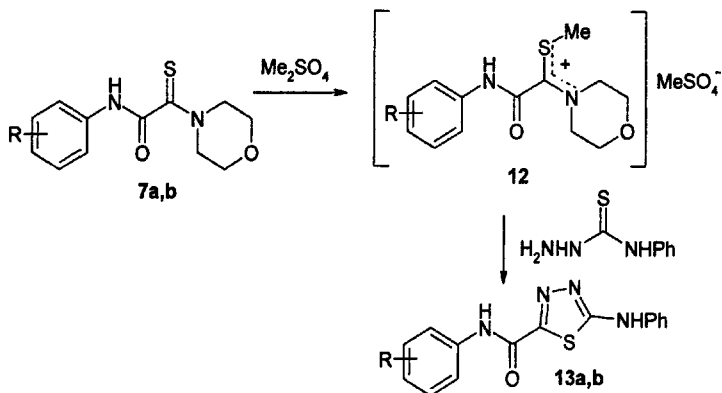
9: c) R¹=R²=Ph; d) R¹=Ph, R²=2-Py; e) R¹=4-ClC₆H₄, R²=Ph; f) R¹=3,4-Cl₂C₆H₃, R²=Ph
11: a) R¹=R²=R³=Ph; b) R¹=R³=Ph, R²=2-Py; c) R¹=R²=Ph, R³=4-O₂NC₆H₄;
d) R¹=4-ClC₆H₄, R²=Ph, R³=4-O₂NC₆H₄; e) R¹=3,4-Cl₂C₆H₃, R²=R³=Ph

Схема 5

Однако оказалось, что при взаимодействии *N(S)*-морфолино-*N(O)*-*R*-тиооксамидов 7 с тиосемикарбазидом или гидразидом бензойной кислоты не удалось получить ни соответствующие тиогидразиды, ни 1,3,4-оксадиазолы, а были возвращены лишь исходные соединения. Введение электроакцепторного заместителя в монотиооксамиды не способствует, как ожидалось, протеканию процесса. Следовательно, реакции монотиооксамидов с гидразидами проходят успешно только в том случае, если есть возможность гетероциклизации с участием атома азота тиамидной группы.

С целью увеличения реакционной способности монотиооксамидов 7, по схеме 6

были синтезированы изотиоамиды 12. Действительно, оказалось, что их взаимодействие с фенилтиосемикарбазидом успешно проходит уже при комнатной температуре, однако реакция не останавливается на стадии тиогидразидов, а образуются ранее не описанные 2-карбамоил-5-анилин-1,3,4-тиадиазолы 13.



13: a) R= H; b) R= 4-Cl

Схема 6

Таким образом, в результате проведенного исследования были разработаны удобные методы получения тиогидразидов оксаминовых кислот и показано, что в ряде случаев процесс сопровождается образованием триазолов и тиадиазолов.

2. Исследование реакционной способности тиогидразидов оксаминовых кислот

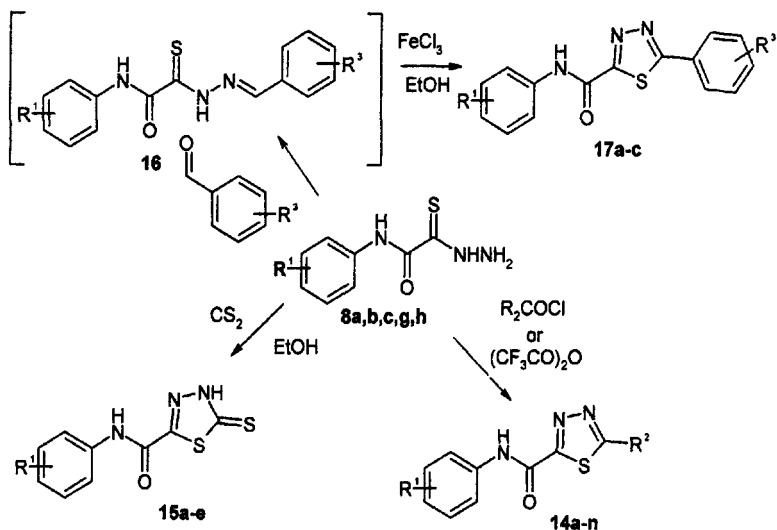
Изучалась возможность проведения реакций, как по атому азота гидразинового фрагмента, так и с участием тиокарбонильной группы и гидразиновой функции, приводящих к образованию новых карбамоилсодержащих гетероциклических структур.

2.1. Синтез производных карбамоил-1,3,4-тиадиазола

В разделе описывается синтез различных производных карбамоил-1,3,4-тиадиазола, представляющих интерес при создании физиологически активных соединений.

Взаимодействием тиогидразидов оксаминовых кислот с хлорангидридами галогенуксусных кислот или хлорангидридом моноэфира шавелевой кислоты получены 1,3,4-тиадиазолы 14, имеющие галогенметильные группы или сложноэфирные группы

соответственно. При взаимодействии тиогидразидов оксаминовых кислот 8 с сероуглеродом образуются соответствующие меркапто-1,3,4-тиадиазолы 15, содержащие, судя по спектральным данным, тиокарбонильную группу. Для синтеза 5-арилзамещенных тиадиазолов 17 успешным оказался подход, заключающийся в предварительном получении *in situ* тиогидразонов 16 из ароматических альдегидов и их последующим окислении с помощью FeCl_3 .

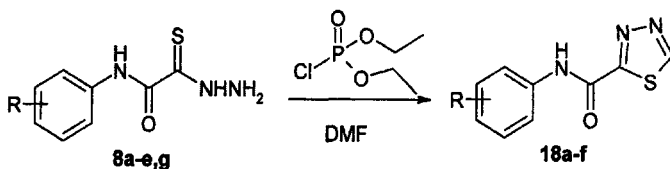


- 14:** a) R¹= H, R²= CF₃; b) R¹= 4-Cl, R²= CF₃; c) R¹= 4-MeO, R²= CF₃; d) R¹= 4-Br, R²= CF₃;
e) R¹= H, R²= CCl₃; f) R¹= 4-Cl, R²= CCl₃; g) R¹= 4-MeO, R²= CCl₃; h) R¹= 2,3-Me₂, R²= CCl₃;
i) R¹= 4-MeO, R²= CHCl₂; j) R¹= H, R²= CH₂Cl; k) R¹= 4-MeO, R²= CH₂Cl; l) R₁= H R₂= COOEt;
m) R¹= 4-MeO, R²= COOEt; n) R¹= 4-MeO, R²= COOt-Bu
15: a) R¹= H; b) R¹= 4-MeO; c) R¹= 3-Me; d) R¹= 2,3-Me₂; e) R¹= 4-Cl
17: a) R¹= H, R³= H; b) R¹= H, R³= 4-NO₂; c) R¹= 4-MeO, R³= H

Схема 7

В настоящей работе предложен новый циклизующий агент для синтеза 5-незамещенных карбамоил-1,3,4-тиадиазолов 18. Наши попытки получить эти соединения под действием этилортоформиата или этилформиата, которые обычно применяют для такого типа реакций, оказались безуспешными. Исследовалась возможность получения незамещенных карбамоил-1,3,4-тиадиазолов под действием реагента Вильсмайера, однако, оказалось, что после взаимодействия тиогидразида 8a с хлорокисью фосфора в ДМФА удается выделить 5-незамещенный карбамоил-1,3,4-тиадиазол 18a лишь с 30% выходом.

Нам удалось повысить выходы 5-незамещенных карбамоил-1,3,4-тиадиазолов 18a-f до 50-90% при использовании нового циклизирующего агента - раствора диэтилхлорфосфата в ДМФА. Нужно отметить, что ранее диэтилхлорфосфат в ДМФА не только не использовался в синтезе незамещенных 1,3,4-тиадиазолов, но и не применялся в качестве циклизирующего реагента для получения не содержащих фосфор гетероциклических веществ.



18: a) R=H; b) R=4-Cl; c) R=4-Br; d) R=4-F; e) R=4-MeO; f) R=2,3-Me₂

Схема 8

Реакция носит общий характер: мы продемонстрировали, что диэтилхлорфосфат в ДМФА эффективен в реакциях с тиогидразидами 19.

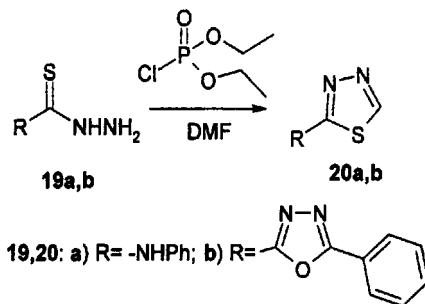


Схема 9

Диэтилхлорфосфат является менее реакционноспособным соединением, чем POCl_3 и, по-видимому, при его использовании уменьшается вероятность протекания побочных процессов, например, хлорирования тиогидразидного фрагмента. Диэтилхлорфосфат с ДМФА не образует соль иминиевого катиона, а скорее всего дает комплекс с ДМФА с переносом заряда. В ЯМР ^{31}P спектрах смеси POCl_3 в ДМФА сигнал атома ^{31}P с хим. сдвигом $\delta = 2.54$, принадлежащий POCl_3 , исчезает быстро и полностью, в то время как в ДМФА сигнал атома ^{31}P с хим. сдвигом $\delta = 3.90$, принадлежащий диэтилхлорфосфату, практически не уменьшается со временем, зато появляется малоинтенсивный новый

сигнал в области $\delta = -12.46$, который, по-видимому, можно отнести к комплексу А (схема 10). В процессе реакции с тиогидразидом этот сигнал пропадает, а сигнал, принадлежащий диэтилхлорфосфату уменьшаются.

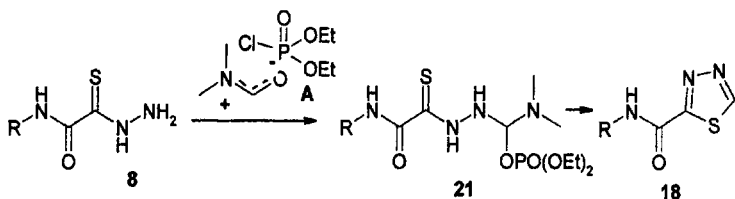
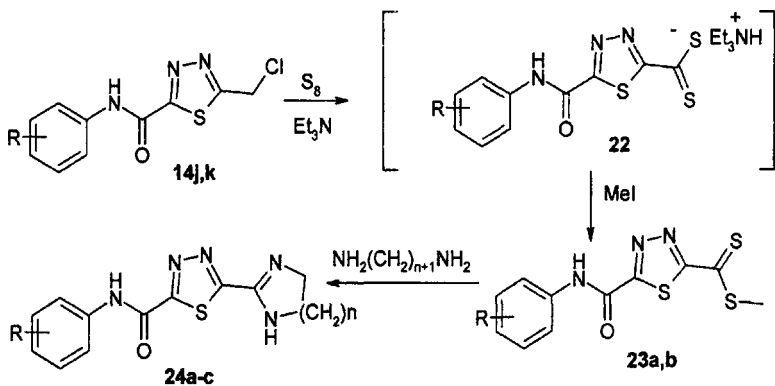


Схема 10

Синтезированные дизамещенные производные 1,3,4-тиадиазолов содержат реакционноспособные заместители, модификацией которых можно получить группы, трансформирующиеся в гетероциклы. Нами показано, что такие превращения проходят региоселективно, не затрагивая карбамоильный фрагмент.

Так, хлорметильная группа продуктов **14j,k** под действием серы и триэтиламина превращается в соль дитиокарбоновой кислоты **22**, которую затем алкилировали йодистым метилом. Образовавшийся эфир дитиокарбоновой кислоты **23** гладко взаимодействует с этилендиамином и 1,3-диаминопропаном, образуя дигидроимидазолы **24a,b** и тетрагидропиримидин **24c** соответственно.



23: a) R= H; b) R= 4-MeO;

24: a) R= H, n=1; b) R= 4-MeO, n=1; c) R= 4-MeO, n=2

Схема 11

При взаимодействии соединения 14i с диметилгидразином получается соответствующий гидразон 25.

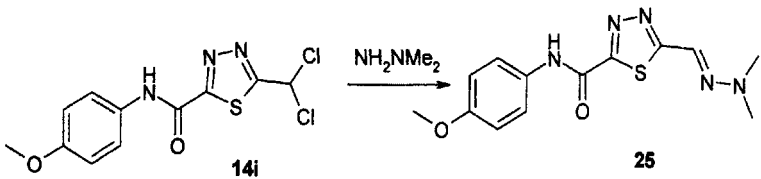
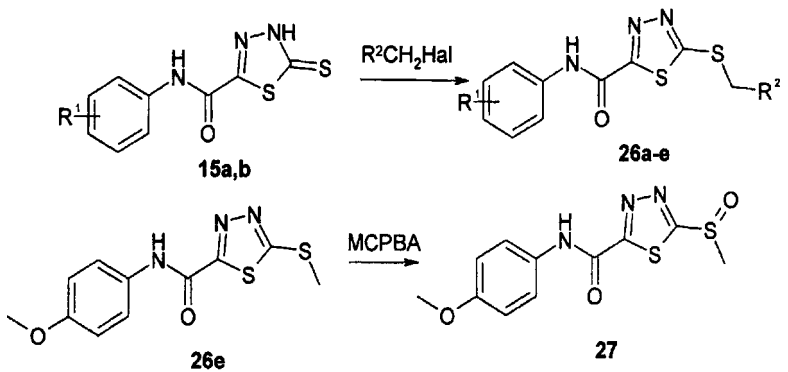


Схема 12

Соединения 15 вступают в реакции по тиокарбонильной группе, характерные для этого фрагмента (схема 13).

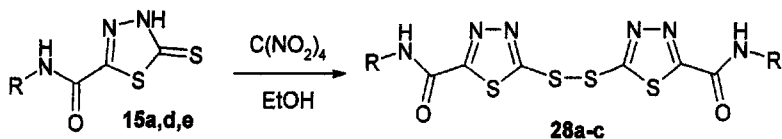
S-Метильный фрагмент окисляется *meta*-хлорнадбензойной кислотой, образуя соответствующую сульфоксидную группировку, представляющую интерес в качестве уходящей группы в реакциях с нуклеофилами.



26: a) R¹ = H, R² = CONHPh, Hal = Cl; b) R¹ = H, R² = CONH-4-Cl-C₆H₄, Hal = Cl; c) R¹ = 4-MeO, R² = CONHPh, Hal = Cl; d) R¹ = 4-MeO, R² = 4-NO₂-C₆H₄, Hal = Br; e) R¹ = 4-MeO, R² = H, Hal = I

Схема 13

При окислении тиоамидной группы в триазиолах 15 под действием C(NO₂)₄ при комнатной температуре гладко образуются соответствующие дисульфиды 28.



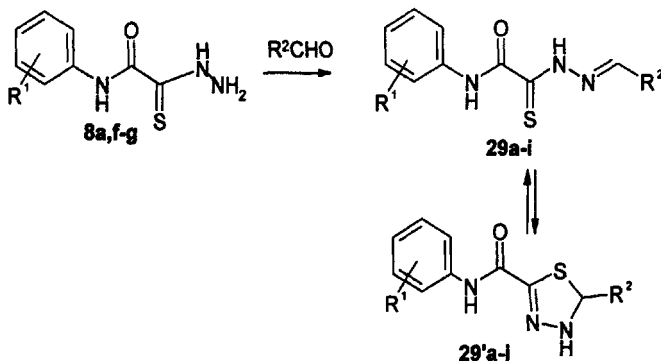
28: a) R= Ph; b) R= 2,3-Me₂C₆H₃; c) R=4-ClC₆H₄

Схема 14

Значительный интерес в синтезе новых соединений, обладающих потенциальной биоактивностью, могли представить гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот. Ранее синтез этих соединений не был описан.

2.2 Синтез гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот

В настоящей работе впервые синтезированы гидразоны 29 реакцией тиогидразидов оксаминовых кислот с альдегидами. Интересной особенностью полученных гидразонов является то, что они находятся в растворе в виде двух таутомерных форм (линейная 29 и циклическая 29').







29: a) R¹=H, R²=Ph; b) R¹=3,4-Cl₂, R²=Ph; c) R¹=H, R²= ; d) R¹=H, R²=4-NO₂C₆H₄;
 e) R¹=3,4-Cl₂C₆H₃, R²=2-NO₂C₆H₄; f) R¹=3,4-Cl₂C₆H₃, R²=4-NO₂C₆H₄;
 g) R¹=2,3-Me₂, R²= ; h) R¹=3-Me, R²= ; i) R¹=H, R²=

Схема 15

В спектрах ЯМР¹H гидразонов 29a-i, которые в растворах в основном находятся в циклической форме, присутствуют сигналы протонов, находящихся в положении 5 тиadiaзольного кольца (-S-CHR'-N-) (циклическая форма 29') в области $\delta = 6.5-7.1$ и сигналы протонов гидразонового фрагмента линейной формы (N=CH-R), наблюдающиеся в области $\delta = 8.7-9.1$.

На соотношение таутомеров гидразонов оказывают влияние заместители, находящиеся как в "альдегидном", так и в "тиогидразидном" фрагментах молекулы (табл. 1).

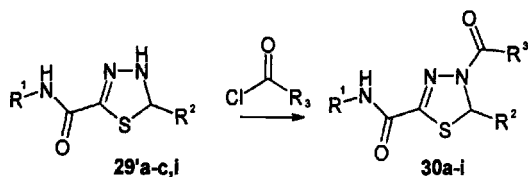
Табл. 1 Влияние заместителей на соотношение таутомерных форм гидразонов.

Соединение*	R	R'	29' (%)	29 (%)
29a	H	Ph	90	10
29b	3,4-Cl ₂	Ph	100	0
29c	H		70	30
29d	H	4-NO ₂ -Ph	100	0
29e	3,4-Cl ₂	4-NO ₂ -Ph	80	20
29f	3,4-Cl ₂	2-NO ₂ -Ph	100	0
29g	2,3-Me ₂		60	40
29h	3-Me		50	50
29i	H		50	50

* Спектры ¹H ЯМР сняты в DMSO-d₆ при T=297 K

Из таблицы видно, что введение электроноакцепторного заместителя в альдегидный фрагмент сдвигает равновесие в сторону образования циклического продукта (соединения 29a и 29d), в то время как электроноакцепторные заместители в тиогидразидном фрагменте влияют противоположным образом (соединения 29d и 29e).

Гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот гладко взаимодействуют с хлорангидридами алифатических, ароматических и гетероароматических кислот, образуя при этом соответствующие 2-карбамоил- 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы 30a-i. В процессе реакции, по-видимому, происходит взаимодействие циклической формы гидразонов с хлорангидридами кислот.

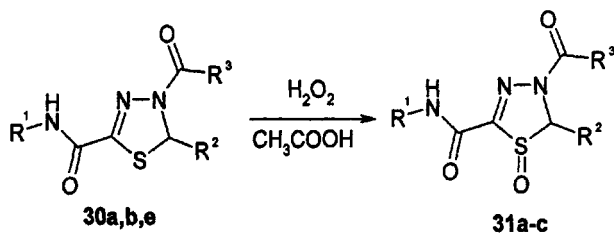


- 30: a)** $R^1=R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_3$; **b)** $R^1=3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_3$; **c)** $R^1=R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_2\text{CH}_3$;
d) $R^1=3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_2\text{CH}_3$; **e)** $R^1=R^2=R^3=\text{Ph}$; **f)** $R^1=\text{Ph}$, $R^2=R^3=$;
g) $R^1=R^3=\text{Ph}$, $R^2=$; **h)** $R^1=\text{Ph}$, $R^2=$, $R^3=\text{CH}_3$; **i)** $R^1=\text{Ph}$, $R^2=$, $R^3=\text{CH}_2\text{Cl}$

Схема 16

Реакцию можно проводить *in one pot*, добавляя последовательно в раствор тиогидразида оксаминовой кислоты **8** в диметилформамид альдегид и затем хлорангидрид соответствующей кислоты.

Окисление 2-карбамоил 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов **30**, имеющих в положениях 4 и 5 цикла различные заместители, перекисью водорода в уксусной кислоте приводит к образованию 2-карбамоил 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксидов **31a-c** с хорошими выходами.



- 31: a)** $R^1=R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_3$; **b)** $R^1=3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2=\text{Ph}$, $R^3=\text{CH}_3$; **c)** $R^1=R^2=R^3=\text{Ph}$

Схема 17

2.3. Синтез комплексов на основе гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот

Известно, что гидразоны тиогидразидов обладают хорошими комплексообразующими свойствами и успешно используются в качестве лигандов в синтезе различных комплексов, в том числе и пролекарств. Например, комплексы,

полученные взаимодействием NiCl_2 с гидразонами тиогидразида и сульфамидными препаратами ("стрептоцид", "этазол"), не только сохранили эффективность против грамположительных бактерий, характерную для этих дополнительных лигандов, но столь же успешно подавляют штаммы грам-отрицательных микроорганизмов.

Исследовалась возможность использования тиогидразидов оксаминовых кислот в качестве серосодержащих тридентатных лигандов в синтезе комплексных соединений. Следует отметить, что комплексообразующие свойства ТГОК ранее не изучались.

Оказалось, что при взаимодействии гидразона 8a, полученного реакцией тиогидразида оксаминовой кислоты 8a с салициловым альдегидом, с NiCl_2 в присутствии пиридина образуется комплексное соединение 33 состава $[\text{Ni}(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S})(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})]$.

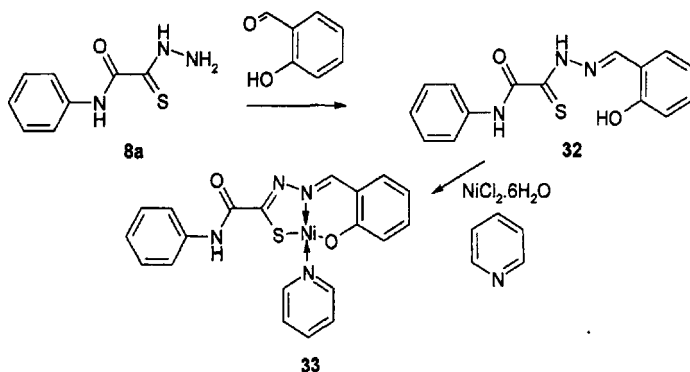


Схема 18

Методом рентгеноструктурного анализа исследованы геометрические параметры полученного комплекса. По данным РСА, координационный узел в комплексе представляет собой плоский тридентатный фрагмент, в котором тиогидразид оксаминовой кислоты координирован с металлом атомами кислорода, азота и серы. Четвертое координационное место катиона металла занято молекулой пиридина. Интересно отметить, что плоско-квадратная координация никеля дополняется двумя атомами S и O соседних молекул с формированием искаженного октаэдра, который в свою очередь связан бесконечной цепью.

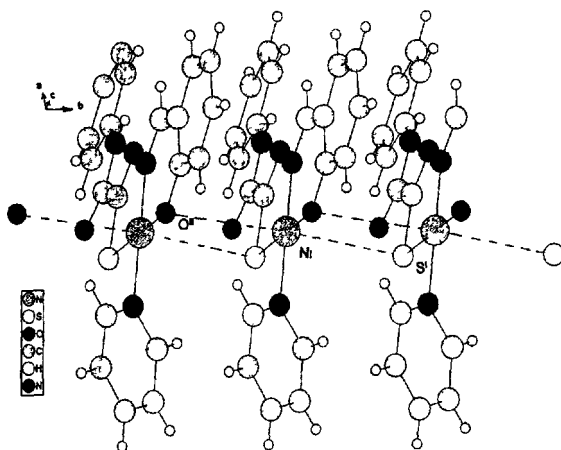


Рис.1

С целью изучения возможности создания пролекарств, синтезировано также комплексное соединение, содержащее в качестве дополнительного лиганда препарат "мидантан" (1-аминоадамantan). Кипячение соединения 32 с аминоадамantanом и NiCl_2 в присутствии триэтиламина в ацетонитриле привело к образованию комплекса 34. На основании данных о строении описанного выше пиридинового комплекса 33, ЯМР спектров и элементного анализа, полученному комплексу была приписана структура 34.

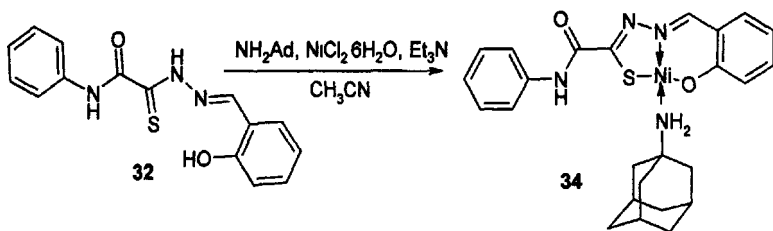
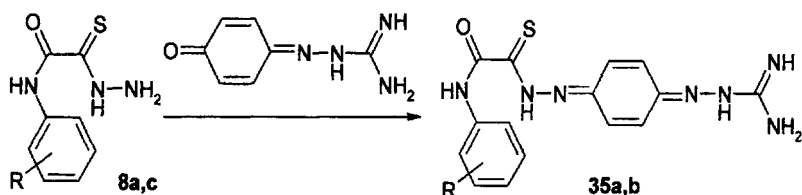


Схема 19

На основе гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот синтезировали широкий ряд аналогов лекарственных препаратов "метисазон", "тиоацетазон" и "фарингосепт".

2.4. Синтез аналогов лекарственных препаратов на основе тиогидразидов оксаминовых кислот

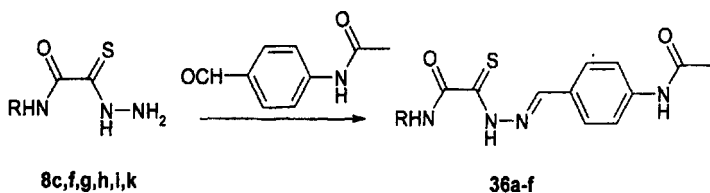
При взаимодействии гуанидина 1,4-бензохинонимина с тиогидразидами оксаминовых кислот получают аналоги лекарственного препарата "фарингосепт" **35a,b**.



35: а) R= H; б) R=4-MeO

Схема 20

Кипячение в этаноле тиогидразидов оксаминовых кислот с 4-ацетиламинобезальдегидом приводит к образованию аналогов лекарственного препарата "тиоацетазон" **36a-e**.



36: а) R=4-MeOC₆H₄; б) R=3-MeC₆H₄; в) R=2,3-Me₂C₆H₃; д) R=3,4-Cl₂C₆H₃; е) R=4-MeC₆H₄;

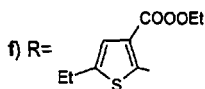


Схема 21

Ряд полученных производных 4-ацетиламинобезальдегида **36с-е** были переданы на биологические испытания в Межвузовскую зональную лабораторию биологически активных веществ Естественнонаучного Института при ПермГУ на двух штаммах условно-патогенных культур *E. coli* и *St. aureus* по методу двукратных серийных разведений. Данные соединения проявили противомикробную в отношении культур *E.*

coli и *St. Aureus*, также показали ингибирующее действие относительно культуры *St. aureus*

Взаимодействие различных изатинов с тиогидразидами оксаминовых кислот приводит к образованию аналогов лекарственного препарата "метисазон" 37a-i.

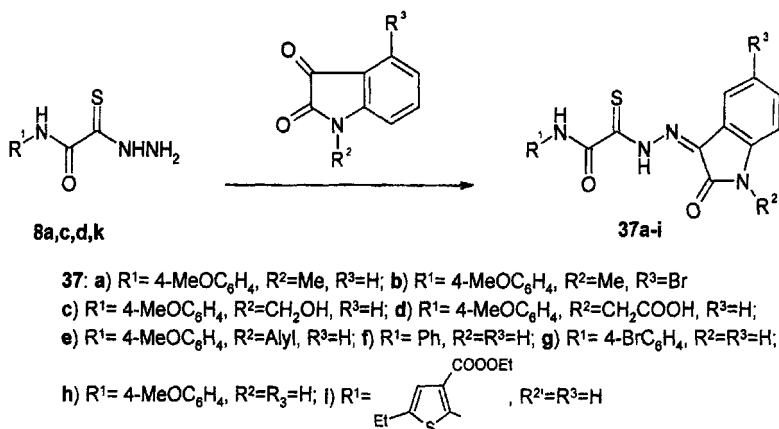


Схема 22

Синтезированы также водорастворимые формы производных изатина 38a-с.

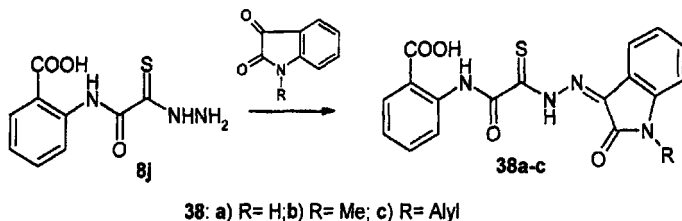


Схема 23

Полученные производные изатина были переданы в НИИ Ветеринарной Вирусологии г. Покров. В Институте Вирусологии проведены испытания на противовирусную активность по отношению к ДНК-содержащим вирусам (вирус болезни Анески), РНК-вирусам (вирус гастроэнтерита свиней), а также на антибактериальную активность против листериоза и бактерий сибирской язвы. В результате первичных испытаний для всех изучаемых соединений была зафиксирована антивирусная и

антибактериальная активность как к ДНК-, так и к РНК-содержащим вирусам, они также проявили активность против бактерий листериоза и сибирской язвы. Показано, что токсичность соединений 37 не превышает токсичности "метисазона".

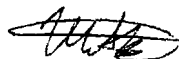
Выводы

1. Разработаны новые общие методы получения тиогидразидов оксаминовых кислот, заключающиеся во взаимодействии α -хлорацетамидов с элементарной серой в присутствии гидразинов и реакции переамидирования монотиооксамидов под действием гидразингидрата.
2. Предложен одностадийный метод синтеза 3-карбамоил-1,2,4-триазолов реакцией *N*-арилзамещенных монотиооксамидов с гидразидами.
3. На основе полученных тиогидразидов оксаминовых кислот синтезирован широкий ряд производных 2-карбамоил-1,3,4-тиадиазола.
4. Разработан общий метод получения незамещенных 1,3,4-тиадиазолов с использованием нового циклизующего агента - диэтилхлорфосфата.
5. Впервые синтезированы гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот и на их основе получены ранее не описанные 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамиды и 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксиды.
6. Проведено исследование комплексообразующих свойств тиогидразидов оксаминовых кислот. Получен ряд комплексных соединений на основе гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот и аминов.
7. Синтезированы аналоги лекарственных препаратов, которые показали высокую противовирусную и антибактериальную активность.

Содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. В.Н. Яровенко, С.А. Косарев, А.В. Широков, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, *Синтез 3-карбамоил-1,2,4-триазолов*, Изв. РАН, сер. хим. 2000, 8, 1487
2. В.Н. Яровенко, А.В. Широков, О.Н. Крупинова, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, *Синтез тиогидразидов оксаминовых кислот и карбамоил-1,3,4-тиадиазолов*, ЖОрХ 2003, 39 (8), 1204-1210

3. В.Н. Яровенко, А.В. Широков, О.Н. Крупинова, И.В. Заварзин, М.М. Краюшош, *Синтез производных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов и 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксида на основе гидразонов тиогидразидов оксамидных кислот*, ХГС, 2003, 12, 1855
4. Igor V. Zavarzin, Vladimir N. Yarovenko, Aleksander V. Shirokov, Nataliya G. Smirnova, Andrey A. Es'kov and Michael M. Krayushkin, *Synthesis and reactivity of monothiooxamides*, ARKIVOC, 2003 (xiii), 205-223
5. Vladimir N. Yarovenko, Aleksandr V. Shirokov, Igor V. Zavarzin, Oksana N. Krupinova, Anatolii V. Ignatenko, and Mikhail M. Krayushkin. *New cyclizing reagent for the synthesis of 1,3,4-thiadiazoles*, Synthesis, 2004, 1, 17
6. V.N. Yarovenko, A.V. Shirokov, P.A. Kondrashov, V.B. Rybakov, I.V. Zavarzin, M.M. Krayushkin, *Synthesis of (pyridine)(2-aniline-N-[(2-oxophenyl)methylene]-2-oxoethanehydrazonethionic acid)Ni(II)*, Acta Crystallographica Section E, 2005, in press
7. А.В. Широков, В.Н. Яровенко, О.Н. Крупинова, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, *Синтез тиогидразидов оксамидных кислот и карбамоил 1,3,4-тиадиазолов*, V Молодёжная научная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 2002), P-372
8. А. В. Широков, В. Н. Яровенко, И. В. Заварзин, О. Н. Крупинова, А. В. Игнатенко, М. М. Краюшкин, *Синтез производных 5-тиенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов*, VII Молодёжная научная школа-конференция по органической химии. (Екатеринбург 2004), P-076
9. Е.А. Корпусов, А.В. Широков, В.Н. Яровенко, И.В. Заварзин, М.М. Краюшкин, *Синтез (1-аминоадамтан)(2-анилин-[(2-оксифенил)метил]-2-оксоэтангидразонтионовой кислоты)Ni(II)*, I Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2005), с. 70
10. А.В. Широков, В.Н. Яровенко, И.В. Заварзин, О.Н. Крупинова, М.М. Краюшкин, *Синтез производных 5-тиоксо-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамидов*, I Молодёжная конференция ИОХ РАН (Москва, 2005), с. 139



Принято к исполнению 06/04/2005
Исполнено 08/04/2005

Заказ № 739
Тираж: 110 экз..

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93
(095) 747-64-70
(095) 318-40-68
www.autoreferat.ru

02.00



22 АПР 2005