Реакция окисления моно- и бис(гидразонотиоамидов)

Ю.А. Береговская*, Н.В. Барыкин, Н.П. Бельская

ФГАОУ ВПО УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина
620062, Екатеринбург, ул. Мира, д. 28. E-mail: yulechka.beregovskaya@mail.ru

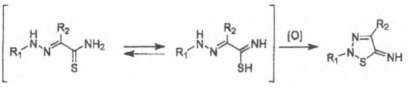
Исследована реакция окисления моно- и бис(гидразонов), содержащих первичную тиоамидную группу, синтезирован ряд моно- и бис(2,5-дигидротиадиазолов), изучены особенности строения полученных соединений спектральными методами.

Введение

Производные 1,2,3-тиадиазолов проявляют антикоагулянтные, антибактериальные, анти-микробные, противогрибковые, противо-воспалительные, противовирусные, противо-астматические свойства, применяются в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, фунгицидов, биоцидов, микробиоцидов, гербицидов, дефолиантов[1]. Широкий спектр направлений их практического использования делает актуальной разработку новых методов конструирования и получения новых моноциклических и полициклических производных этого гетероцикла, содержащих различные структурные фрагменты, которые способны моделировать физические и биологические свойства новых соединений.

Анализ литературных данных по методам синтеза 1,2,3-тиадиазолов и их химическим свойствам показал, что методы построения классической ароматической 1,2,3-тиадиазольной системы давно и широко изучены[2,3]. В то же время, в литературе присутствуют лишь единичные примеры синтеза гидрированных или частично гидрированных 1,2,3-тиадиазолов[4].

Особый интерес для получения 2,5-дигидропроизводных 1,2,3-тиадиазолов представляет реакция окислительной циклизации гидразонов с тиоамидной группой.



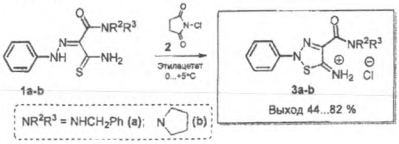
Важным преимуществом этого метода является использование простых и легкодоступных предшественников – гидразонов с тиоамидной группой, структура которых позволяет вводить в тиадиазольный цикл различные по электронным и пространственным эффектам заместители.

Результаты и обсуждение

Согласно литературным данным, удобными окисляющими агентами для гидразонотиоамидов являются галогены и галогенпроизводные, такие как: бром, йод, *N*-хлорсукцинимид (*NCS*), *N*-бромсукцинимид (*NBS*), и т.д. Использование окислителей на основе металлов не желательно, поскольку в этом случае происходит превращение исходных тиоамидов в карбоксамиды.

Окисление гидразонотиоамидов **1** *N*-хлорсукцинимидом **2** привело к образованию 2,5-дигидротиадиазолов **3** с умеренными и хорошими выходами (схема 1).

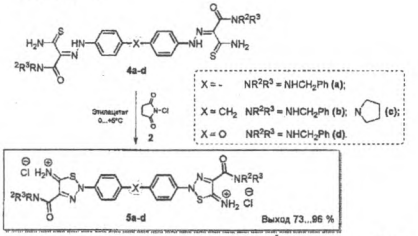
Схема 1



Данные элементного анализа указывают на то, что соединения **3** были выделены в виде 2,5-тиадиазолиминий хлоридов.

В результате реакции окисления бис(гидразонотиоамидов) **4** проведённой в аналогичных условиях (схема 2), были получены гидрохлориды бис(2,5-дигидротиадиазолов) **5**.

Схема 2



В спектрах ЯМР ^{1}H бис(2,5-дигидротиадиазолов) **5** наблюдается смещение сигналов протонсодержащих групп в слабое поле на 0.1...0.6 м.д. по сравнению со спектрами моно(2,5-дигидротиадиазолов) **3** (рис. 1).

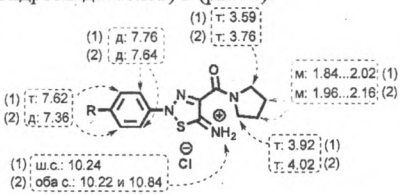


Рис.1. Сравнение положений сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H соединений 3b (1) и 5c (2)

Это может быть связано с увеличением системы сопряжения в молекулах бис-производных **5**.

В результате проведённого исследования было установлено, что окислительные превращения моно- и бис(гидразонотиоамидов) эффективно протекают в присутствии *N*-хлорсукцинимида с образованием моно- и бис(2,5-дигидротиадиазолиминий) хлоридов.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil Uf-254 в системах:

1) ацетон:хлороформ:гексан (1:2:1);
2) ацетон:хлороформ:гексан (1:2:2);
3) ацетон:этилацетат (1:2).

Спектры ЯМР ^{1}H получены на спектрометре «Bruker DRX–400» (400.00 МГц для ^{1}H), внутренний стандарт ТМС. Масс–спектры зарегистрированы на спектрометре SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra, энергия ионизирующих электронов 70 эВ с прямым вводом образца в источник.

Окисление моно(гидразонотиоамидов) 3

Общая методика. К раствору 1 ммоль гидразона в 10 мл этилацетата добавляют 400 мг *N*-хлорсукцинимида (3 ммоль) при охлаждении (5 °С). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. По завершению реакции (ТСХ, система №2,3), осадок фильтруют, промывают этилацетатом.

4-(Бензилкарбамоил)-2-фенил-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий хлорид. 3a. Получено 153 мг, выход 44%. Оранжевый порошок, $t_{пл.}$ 202-204 °С. R_f=0.49 (система №2). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 4.69 (шир. с, 2H, CH_2); 7.15 (с, 1H, CONH); 7.37-7.42 (м, 5H, CH_2-C_6H_5); 7.45-7.52 (м, 3H, NH-C_6H_5); 7.67 (шир. с, 2H, N-C_6H_5); 9.66 и 10.63 (с, 2H, NH^+_2). Для $C_{16}H_{15}ClN_4OS$ найдено, %: C 56.02; H 4.69; N 16.71; S 9.63. Вычислено, %: C 55.41; H 4.36; Cl 10.22; N 16.15; S 9.24; O 4.61.

2-Фенил-4-(пирролидин-1-карбонил)-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий хлорид. 3b. Получено 224 мг, выход 72%. Желтый порошок, $t_{пл.}$ 252-254°С. R_f=0.66(система №1). Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d_6, δ, м.д., *J*/Гц): 1.84-2.02 (м, 4H, CH_2); 3.59 и 3.92 (т, 4H, J_1=8 Гц, J_2=8 Гц, N-CH_2); 7.51 (т, 1H, *J*=7.4 Гц, H_{Ar}); 7.61 (т, 2H, *J*=7.52 Гц, H_{Ar});7.76 (д, 2H, *J*=8.36 Гц, H_{Ar});10.02-10.46 (м, 2H, NH^+_2). Для $C_{13}H_{15}ClN_4OS$ найдено, %: C 50.91; H 5.35; N 18.87; S 9.79. Вычислено, %: C 50.24; H 4.86; Cl 11.41; N 18.03; S 10.32; O 5.15.

Окисление бис(гидразонотиоамидов) 5

Общая методика. К раствору 1 ммоль гидразона в 10 мл этилацетата добавляют 800 мг *N*-хлорсукцинимида (6 ммоль) при охлаждении (5 °С). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. По завершению реакции (ТСХ, система

№3), осадок фильтруют, промывают этилацетатом.

2,2'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(4-(бензил-карбамоил)-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий) хлорид. 5a. Получено 153 мг, выход 61%. Чёрные кристаллы, $t_{пл.}$ 266-268 °C. R_f=0.36 (система №3). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 4.72 (д, 4H, *J*=5.8 Гц, CONHCH_2); 7.30-7.81 (м, 18H, H_{Ar}); 9.61 (т, 2H, *J*=5.8 Гц, CONH) 9.73 и 10.67 (с, 4H, NH^+_2). Для $C_{32}H_{28}Cl_2N_8O_2S_2$ найдено, %: C 55.1; H 4.4; N 16.7; S 9.6. Вычислено, %: C 55.57; H 4.08; Cl 10.25; N 16.20; O 4.63; S 9.27.

2,2'-(Метиленбис(4,1-фенилен))бис(4-(бензилкарбамоил)-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий) хлорид. 5b. Получено 292 мг, выход 96%. Оранжевые кристаллы, $t_{пл.}$ 195-197 °C. R_f=0.41 (система №3). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 4.04 и 4.14 (с, 2H, Ar-CH_2-Ar); 4.54 (д, 4H, *J*=6.2 Гц, CONHCH_2); 7.24-7.41 (м, 10H, H_{Ar}); 7.51 и 7.84 (AA'BB', 8H, *J*=8.6 Гц, H_{Ar}); 9.54 (т, 2H, *J*=6.2 Гц, CONH) 9.87 и 10.28 (с, 4H, NH^+_2). Для $C_{33}H_{30}Cl_2N_8O_2S_2$ найдено, %: C 55.6; H 4.6; N 15.1; S 9.2. Вычислено, %: C 56.17; H 4.29; Cl 10.05; N 15.88; O 4.53; S 9.09.

2,2'-(Метиленбис(4,1-фенилен))бис(4-(пирролидин-1-карбонил)-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий) хлорид. 5c. Получено 224 мг, выход 87%. Красно-коричневые кристаллы, $t_{пл.}$ 214-216°C. R_f=0.40 (система №3). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 1.96-2.16 (м, 8H, CH_2); 3.76 и 3.02 (т, 8H, J_1=7 Гц, J_2=7.1 Гц, N-CH_2); 4.07 и 4.14 (с, 2H, Ar-CH_2-Ar); 7.36 и 7.64 (AA'BB', 8H, *J*=8.3 Гц, H_{Ar}); 10.02 и 10.22 и 10.84 (с, 2H, NH^+_2). Для $C_{27}H_{30}Cl_2N_8O_2S_2$ найдено, %: C 50.9; H 5.0; N 17.8; S 9.8. Вычислено, %: C 51.18; H 4.77; Cl 11.19; N 17.69; O 5.05; S 10.12.

2,2'-(Оксибис(4,1-фенилен))бис(4-(бензил-карбамоил)-1,2,3-тиадиазол-5(2*H*)-иминий) хлорид. 5d. Получено 224 мг, выход 67%. Красно-коричневые кристаллы, $t_{пл.}$ 260-262°C. R_f=0.38 (система №3). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д., *J*/Гц): 4.70 (д, 4H, *J*=5.2 Гц, CH_2); 7.5 (шир. с, 1H, CONH); 7.12-7.21 (м, 4H, H_{Ar}); 7.32-7.45 (м, 10H, H_{Ar}); 7.67-7.74 (м, 4H, H_{Ar}); 9.72 и 10.60 (с, 4H, NH^+_2). Для $C_{32}H_{28}Cl_2N_8O_3S_2$ найдено, %: C 54.5; H 4.2; N 15.6; S 9.7. Вычислено, %: C 54.31; H 3.99; Cl 11.02; N 15.83; O 6.78; S 9.06.

Библиографический список:

1. *The chemistry of 1,2,3-thiadiazoles*, V.A. Bakulev, W. Dehaen. *John Wiley & Sons*, Chichester, **2004**, 241 pp;
2. M. Al-Smadi, S. Ratrout // *Molecules*, **2004**, *9*, 957-967.
3. H.P. Braun, H. Meier. // *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 637-641.
4. A.I. Bolgova, K.I. Lugovik, J.O. Subbotina, P.A. Slepukhin, V.A. Bakulev, N.P. Belskaya. // *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7423-7429.