

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 а-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  $\alpha$ -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

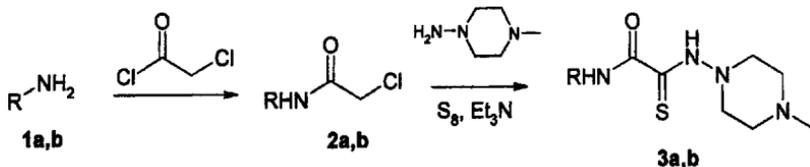
### 1. Разработка новых методов получения тиогидразидов оксаминовых кислот

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%.



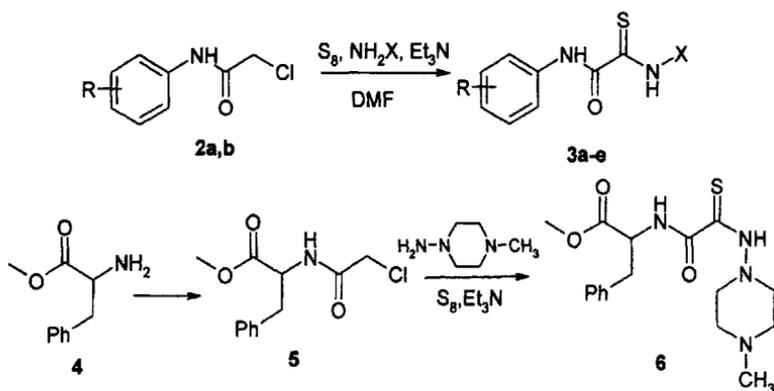
1-3: а) R=Ph; б) R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

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  $\alpha$ -аминокислотные фрагменты 6 (схема 2).



3: c) R=H, X=NMe<sub>2</sub>; d) R=4-Cl, X=NMe<sub>2</sub>; e) R=H, X=NHPh

Схема 2

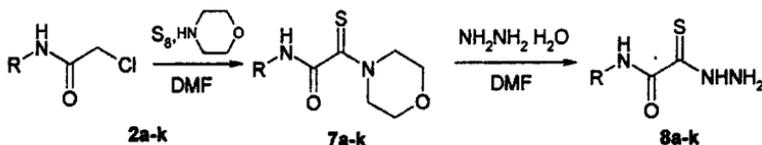
При этом следует отметить, что получить незамещенный гидразид 3 (X = NH<sub>2</sub>) взаимодействием хлорацетамидов с гидразин-гидратом не удалось. По-видимому,

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  $\alpha$ -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-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c)** R= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d)** R= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e)** R= 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**f)** R= 2,3-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **g)** R= 2,3-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **h)** R= 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l)** R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j)** R=2-HOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

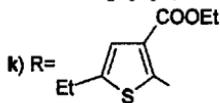


Схема 3

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.

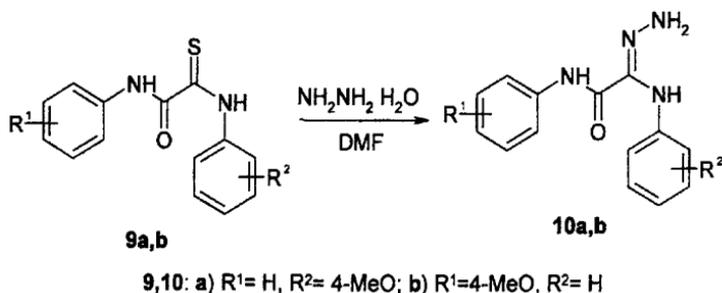
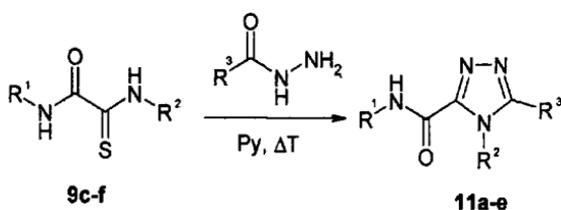


Схема 4

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) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Ph; d) R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=2-Py; e) R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Ph; f) R<sup>1</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=Ph**  
**11: a) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Ph; b) R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=2-Py; c) R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;**  
**d) R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Ph, R<sup>3</sup>=4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; e) R<sup>1</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Ph**

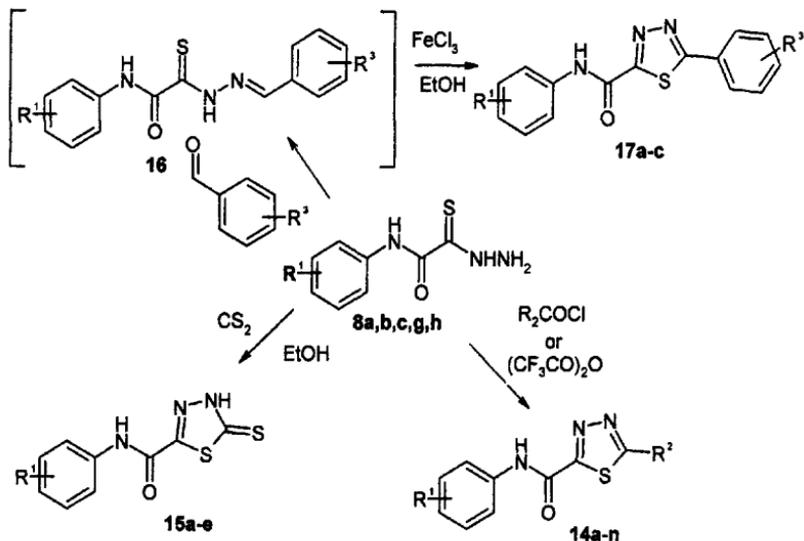
Схема 5

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



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  $\text{FeCl}_3$ .

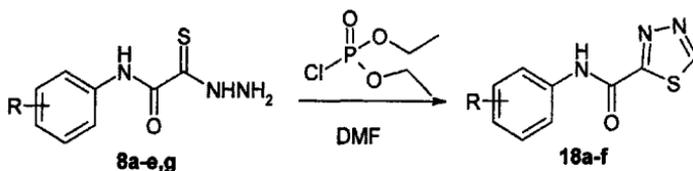


- 14:** a) R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= CF<sub>3</sub>; b) R<sup>1</sup>= 4-Cl, R<sup>2</sup>= CF<sub>3</sub>; c) R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= CF<sub>3</sub>; d) R<sup>1</sup>= 4-Br, R<sup>2</sup>= CF<sub>3</sub>;  
**e)** R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= CCl<sub>3</sub>; f) R<sup>1</sup>= 4-Cl, R<sup>2</sup>= CCl<sub>3</sub>; g) R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= CCl<sub>3</sub>; h) R<sup>1</sup>= 2,3-Me<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= CCl<sub>3</sub>;  
**i)** R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= CHCl<sub>2</sub>; j) R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>Cl; k) R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>Cl; l) R<sub>1</sub>= H R<sub>2</sub>= COOEt;  
**m)** R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= COOEt; n) R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>2</sup>= COOt-Bu  
**15:** a) R<sup>1</sup>= H; b) R<sup>1</sup>= 4-MeO; c) R<sup>1</sup>= 3-Me; d) R<sup>1</sup>= 2,3-Me<sub>2</sub>; e) R<sup>1</sup>= 4-Cl  
**17:** a) R<sup>1</sup>= H, R<sup>3</sup>= H; b) R<sup>1</sup>= H, R<sup>3</sup>= 4-NO<sub>2</sub>; c) R<sup>1</sup>= 4-MeO, R<sup>3</sup>= 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 8а с хлорокисью фосфора в ДМФА удается выделить 5-незамещенный карбамоил-1,3,4-тиадиазол 18а 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-Me<sub>2</sub>

Схема 8

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

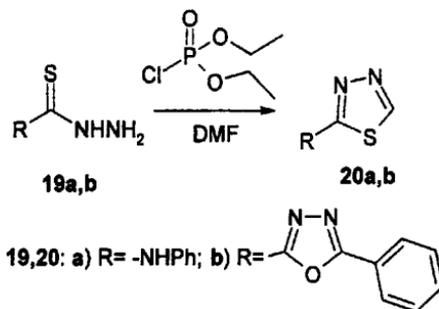


Схема 9

Диэтилхлорфосфат является менее реакционноспособным соединением, чем  $\text{POCl}_3$  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  $^{31}\text{P}$  спектрах смеси  $\text{POCl}_3$  в ДМФА сигнал атома  $^{31}\text{P}$  с хим. сдвигом  $\delta = 2.54$ , принадлежащий  $\text{POCl}_3$ , исчезает быстро и полностью, в то время как в ДМФА сигнал атома  $^{31}\text{P}$  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.

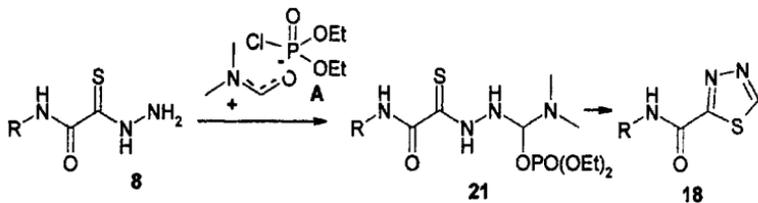
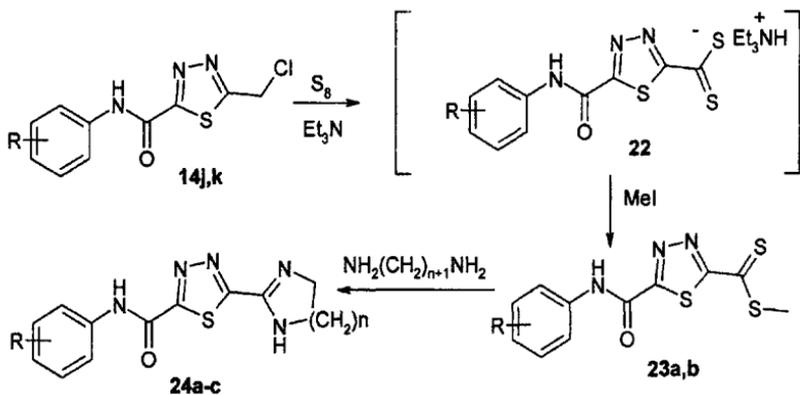


Схема 10

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.

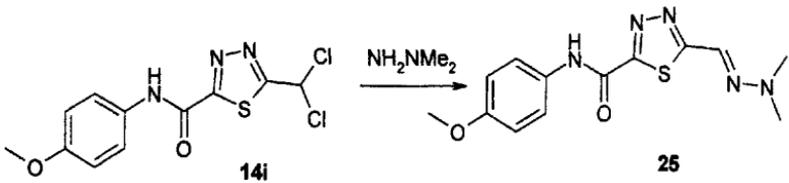
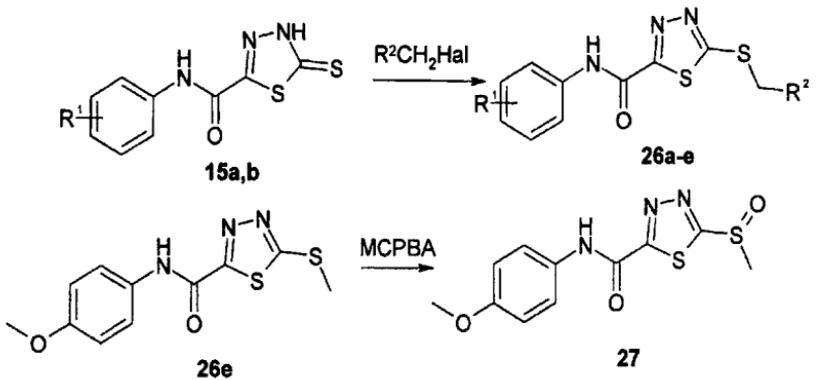


Схема 12

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) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CONHPh, Hal = Cl; b) R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CONH-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Hal = Cl; c) R<sup>1</sup> = 4-MeO, R<sup>2</sup> = CONHPh, Hal = Cl; d) R<sup>1</sup> = 4-MeO, R<sup>2</sup> = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Hal = Br; e) R<sup>1</sup> = 4-MeO, R<sup>2</sup> = H, Hal = I

Схема 13

При окислении тиоамидной группы в триазиолах 15 под действием C(NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub> при комнатной температуре гладко образуются соответствующие дисульфиды 28.

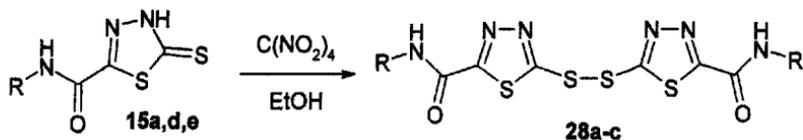
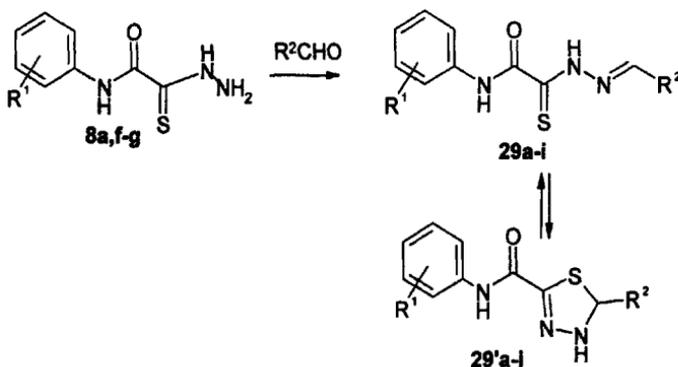


Схема 14

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) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph; b) R<sup>1</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=Ph; c) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>= ; d) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 e) R<sup>1</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; f) R<sup>1</sup>=3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 g) R<sup>1</sup>=2,3-Me<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>= ; h) R<sup>1</sup>=3-Me, R<sup>2</sup>= ; i) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=**

Схема 15

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H 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).

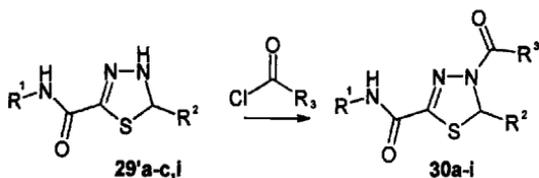
Табл. 1 Влияние заместителей на соотношение таутомерных форм гидразонов.

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

\* Спектры <sup>1</sup>H ЯМР сняты в DMSO-d<sub>6</sub> 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.

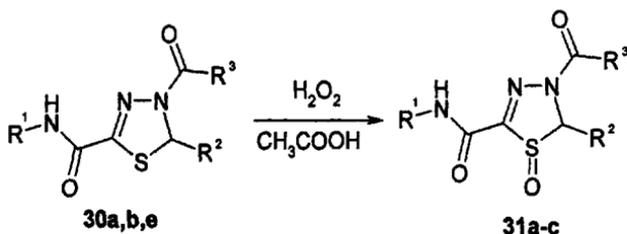


- 30: a)**  $R^1=R^2=\text{Ph}$ ,  $R^3= \text{CH}_3$ ; **b)**  $R^1=3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $R^2=\text{Ph}$ ,  $R^3= \text{CH}_3$ ; **c)**  $R^1=R^2=\text{Ph}$ ,  $R^3= \text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  
**d)**  $R^1=3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $R^2=\text{Ph}$ ,  $R^3= \text{CH}_2\text{CH}_3$ ; **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  $\text{NiCl}_2$  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  $\text{NiCl}_2$  в присутствии пиридина образуется комплексное соединение 33 состава  $[\text{Ni}(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S})(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})]$ .

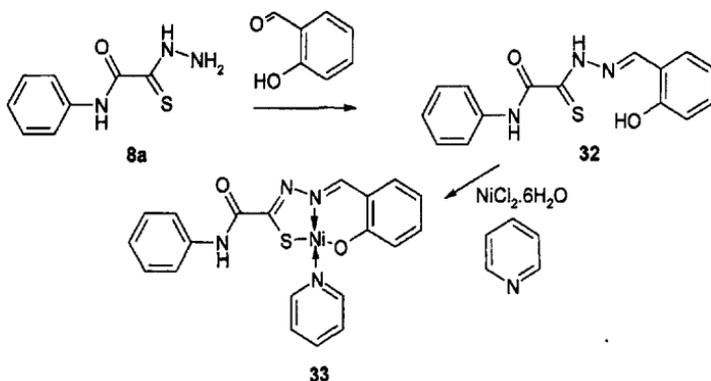


Схема 18

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.

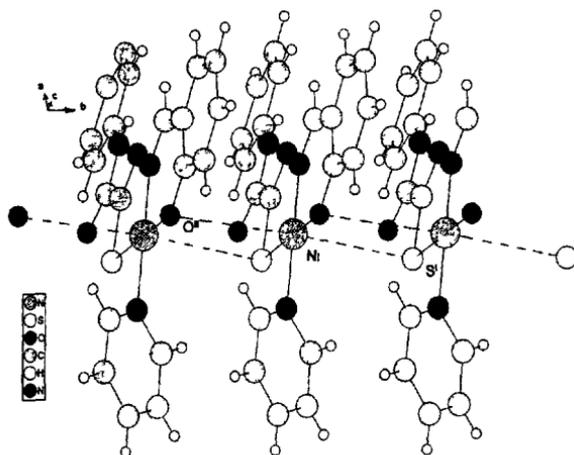


Рис.1

С целью изучения возможности создания пролекарств, синтезировано также комплексное соединение, содержащее в качестве дополнительного лиганда препарат "мидантан" (1-аминоадамантан). Кипячение соединения 32 с аминоадамантаном и  $\text{NiCl}_2$  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.

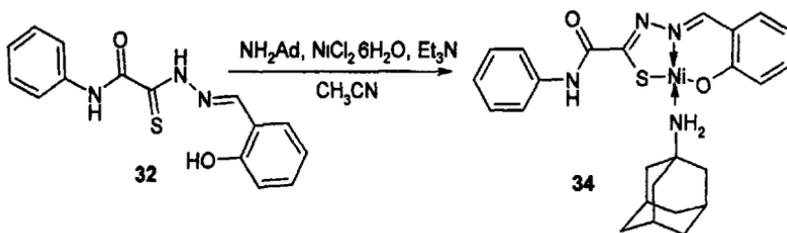


Схема 19

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**.

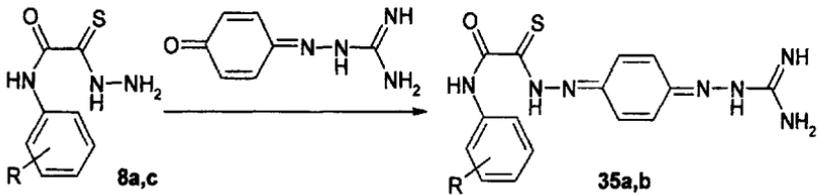
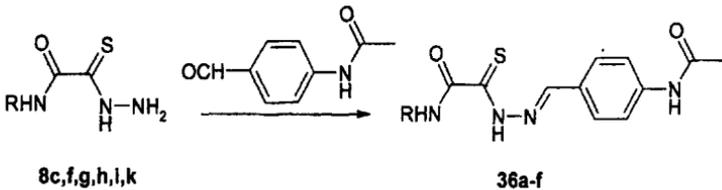


Схема 20

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



**36: a) R=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; b) R=3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c) R=2,3-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; d) R=3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; e) R=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;**

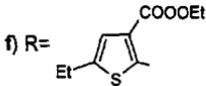


Схема 21

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.

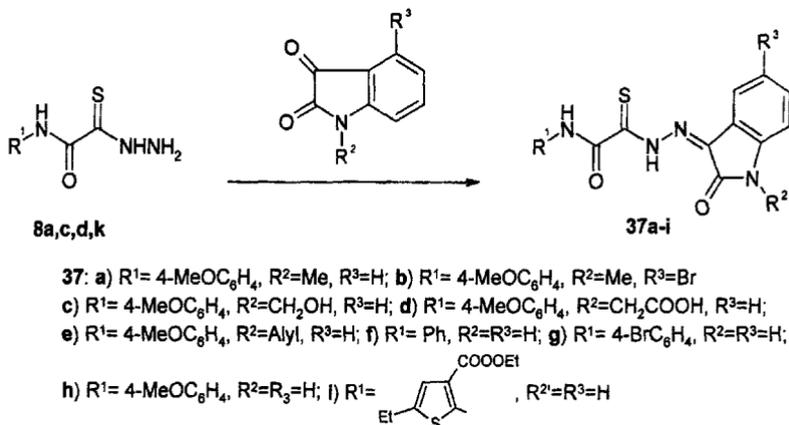


Схема 22

Синтезированы также водорастворимые формы производных изатина 38a-с.

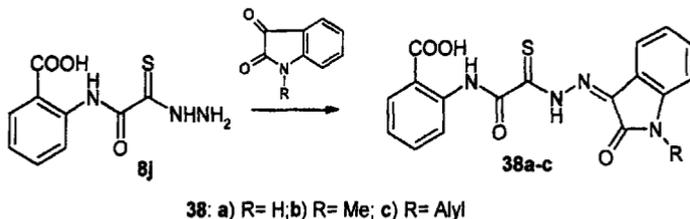


Схема 23

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".

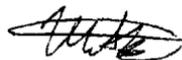
### **Выводы**

1. Разработаны новые общие методы получения тиогидразидов оксиминовых кислот, заключающиеся во взаимодействии  $\alpha$ -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 оксиминовых 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 оксиминовых 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 оксиминовых кислот. Получен ряд комплексных соединений на основе гидразонов тиогидразидов оксиминовых 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 оксиминовых 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)метиле]-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..

000 «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900  
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93  
(095) 747-64-70  
(095) 318-40-68  
[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

02.00



22 АПР 2005