

UDC 547.94

¹S.D. Fazylov, ¹O.A. Nurkenov, ¹M.K. Ibraev,
¹B.D. Zhumakaeva, ²A.N. Zhakupova, ²A. Нухулы, ³M.Zh. Zhurinov

¹Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the RK, Karaganda;

²Innovative University of Eurasia, Pavlodar, Kazakhstan;

³Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry named after D. V. Sokolsky, Almaty
iosu8990@mail.ru, ainura_khn@mail.ru

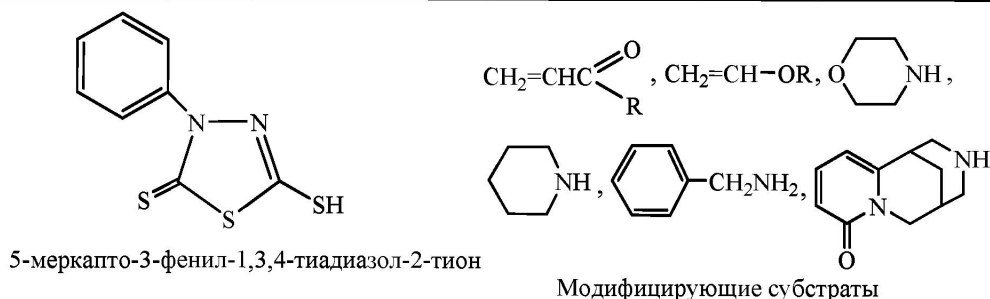
NEW DERIVATIVES OF 5-MERCAPTO-3-PHENYL-1,3,4-THIADIAZOL-2-TIONE. SYNTHESIS AND STRUCTURE

Annotation. The paper presents review of the past 10 years of research on preparative methods of synthesis of new derivatives of 1,3,4-thiadiazole. The data on the synthesis of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-tion by interaction of phenylhydrazine with carbon disulfide in an alkaline medium, followed by cyclization of the resulting dithiocarbamate in an acidic environment is presented. Reactions of synthesis of thioethers of 1,3,4-thiadiazol-2-thione via acylation by chlorine-anhydrides of acrylic acid were considered. Reactions of nucleophilic interaction of various amino compounds and S-(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)prop-2enethioate were studied. The conditions of reaction of the oxidative condensation of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-thione in aqueous-alcoholic medium of various mild oxidizing agents such as H₂O₂, J₂, NaNO₂ were described. The results of nucleophilic addition reactions of various reagents to the double bond S-(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)prop-2enethioate, and reactions of complexation 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-thione in aqueous solutions of metal salts were thoroughly investigated.

Keywords: 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione, thiol, S-(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)prop-2enethioate.

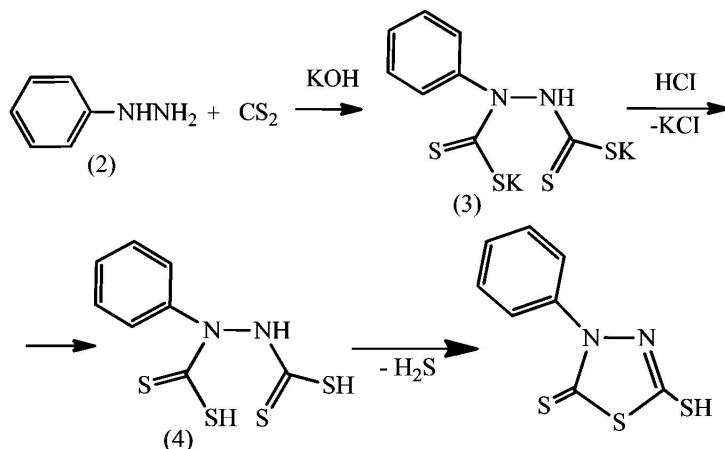
Introduction. When designing various molecules basic starting compounds with different functional groups may be useful. This is due to the fact that even small structural changes in the molecules of biologically active substances (BAS) can lead to new therapeutic effects. An important BAS group, which have become part of the arsenal of drugs in modern medicine as antimicrobial and other drugs, consists of compounds of 1,3,4-thiadiazole fragments [1]. Among the derivatives of 1,3,4-thiadiazole are well represented as fungicides, herbicides, aphicides, plant growth regulators, antibiotics, flotation and analytical reagents, and others. [2]. The interest to the thiadiazole compounds by many researchers, called, in due course, the emergence of a number of reviews, which to some extent reflected certain aspects of thiadiazoles chemistry, however, since their publication we have a lot of experimental data, requiring further generalization [3]. Further investigation of these structures-leaders for purposeful synthesis of new BASes is promising. This review summarizes data on the study of the synthesis and properties of new derivatives of 1,3,4-thiadiazole, that we have studied over the past 10 years.

5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione synthesis. As the starting core for administering different pharmacophoric fragments, we have taken 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione (1) and studied its reactivity in various reactions of nucleophilic and electrophilic addition to various substrates [4,5].



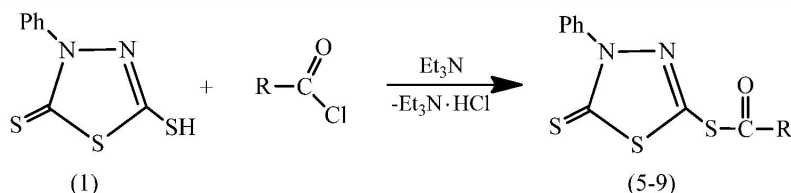
This choice of source objects is due to the fact that these compounds, possessing high biological activity, at the same time, will have a highly reactive active sites - carbonyl, aminothiol, ester and other groups [5-8].

Synthesis of the starting substrate, a new thiadiazole derivative of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione, was carried out by reacting a phenylhydrazine (1) with carbon disulfide in an alkaline medium, followed by acidification of the resulting dithiocarbamate (2) for its cyclization by the following scheme:



The first stage - phenylhydrazine reacting (1) with carbon disulfide in strongly alkaline medium is held by both nitrogen atoms. The resulting double potassium dithiocarbamate (2) was acidified with hydrochloric acid to pH 3-4, the resulting dithiocarbamic acid (3) is immediately destroyed with hydrogen sulphide and cyclization to the final product - 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole -2-thione (4). The desired product (4) is a crystalline yellow solid with a weak specific smell [4-6].

Acylation of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione by carboxylic acid chlorides. The presence in the molecule of multiple centers with lone electron pairs - nitrogen and sulfur ring atoms, as well as phenol, thiol and thione groups allows for different chemical modifications, 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione. Most of the reactions of thiols include the type of nucleophilic addition and nucleophilic substitution. The reaction S-alkylation depends on the ability of the thiol-SH groups to dissociation with formation of the thiolates-anions. To increase the nucleophilicity of thiols different alkali catalysts (sodium and potassium hydroxides, triethylamine, sodium ethoxide, pyridine) are often used or it is reacted with a reactive sodium thiolates. In the acylation reaction as acylating agents carboxylic acids, their anhydrides and acylase are used [5,9]. Below are our findings on the study of the reaction of acylation of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione by various chlorides [10-12].



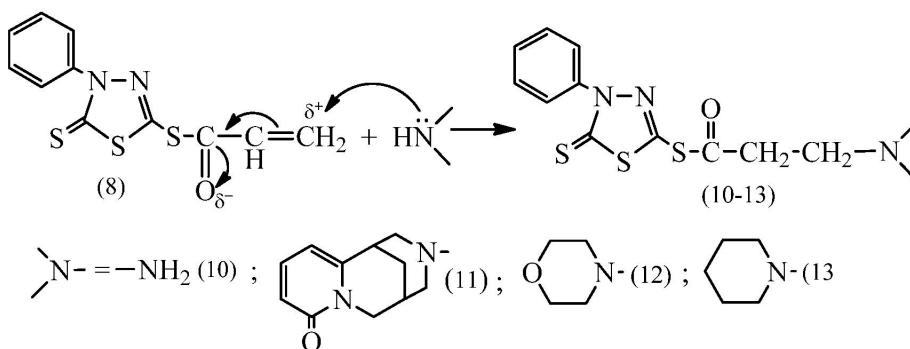
R(compound number, %): C₆H₅ (5, 89), *o*-BrC₆H₄ (5, 78), *n*-CH₃C₆H₅ (7, 82), CH₂=CH (8, 71), CH₂=C(CH₃) (9, 76).

The reactions proceed under mild conditions with exotherm at a temperature 0÷5°C in the presence of a base - triethylamine as an acceptor of evolved hydrogen chloride. The obtained carboxylic acid thiol esters (5-9) are white crystalline materials (7.5) and oils (8.9), soluble in most organic solvents.

In the IR spectra of compounds (5-9) there are observed the characteristic absorption bands of C=O group at 1730-1710 cm⁻¹, bands group at 1270-850 cm⁻¹ refers to fluctuations of thiadiazole cycle. In the NMR ¹H spectra all the protons of the compounds (5-9) are shown in weak fields, typical for compounds with phenyl and unsaturated groups, so phenyl protons appear as multiplets in areas 7.04-7.89 ppm, protons (CH₂=C) resonate as a doublet of doublets in 5.82-6.14 ppm

Reactions of nucleophilic addition to the double bond thione acyl derivatives. Acyl derivatives (5-9) are convenient synthons for further modification of their structure. Its structure is interesting because there are several reaction centers for the connection of nucleophilic reagents, as we used quinolizidine alkaloid cytisine, alkaloid pyridine anabasine and some heterocyclic secondary amines - piperidine and morpholine.

On the bases of 5 (acryloylthio)-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione (8), we studied its interaction with amines and alkaloids. Reactions were carried out in absolute benzene environment under slight heating [10-14].



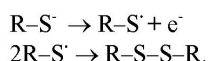
Using in this reaction of another acyl derivative - 5 (metacryloylthio)-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione (9) does not lead to the desired results (low yields, difficulty in isolating target substances) at the conditions we have studied. The synthesized compounds (10-13) are white crystalline substances soluble in polar organic solvents. The highest yields of desired products are observed in addition reactions of alkaloid cytisine and morpholine, 91% and 86% respectively.

The composition and structure of the obtained substances are confirmed by elemental analysis and IR and NMR-spectroscopy. The IR spectra of the compounds (8-13) showed absorption bands for C=O group in the 1730-1710 cm⁻¹, NH groups - 3270-3260 cm⁻¹. In the PMR spectra of compounds (10-13) protons (amine) of the alkaloid occur in areas specific to them [12-14]. Aromatic ring protons resonate in the weak region of the spectrum as a complex multiplet centered 7.14 ppm. Protons of two methylene groups NH-CH₂-CH₂, appear as triplets at area of 2.55 ppm and 3.85 ppm.

Oxidative condensation reaction of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with amines. Thiols, as alcohols, may easily undergo oxidation [5]. However, oxidation of thiols differs

sharply from the oxidation of alcohols. Bond dissociation energies in thiols are quite high, but these ties are less strong than that of the O-H and C-O in oxygen equivalents of thiols - alcohols. The structure alkyl groups in alkanethiols, linked to a sulfur atom, has virtually no effect on the bond strength S-H and C S. Depending on the nature of the oxidant, thiol oxidation products are disulphides R-S-S-R, sulfinic RSO₂H or sulfonic RSO₃H acids [5, 6, 15]. While the actions at mild oxidants such as iodine, bromine, hydrogen peroxide, MnO₃, thiols usually oxidize to disulfides. Strong oxidizers - nitric acid or potassium permanganate - can oxidize thiols to sulfonic acid and sulfates (products of exhaustive oxidation of organic sulfur compounds).

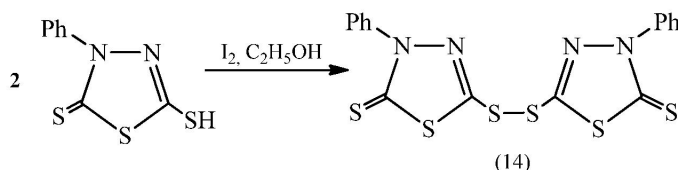
It is suggested that the oxidation of thiols occurs in two stages and leads to the formation of thiyl, sulfinyl radicals, from which the above mentioned compounds are formed [5-7]. With most ease thiols are oxidized to disulfides:



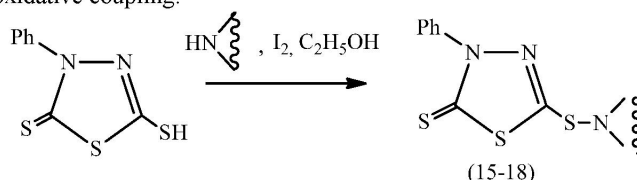
The rate of the first reaction depends on the concentration of mercaptide-ion R-S⁻, and, consequently, for characteristics of reducing properties of thiols, tends to dissociate of their SH-groups (pKSH) are of great importance. The speed of the second reaction-recombination of radicals depends on their structure. New features in the synthesis of heterocycles, containing dithiol group and, simultaneously, from two sides, the heterocyclic amine scaffolds, is opened by thiols oxidative condensation reaction with amines leading to form *bis*-carbothioisulfenamides.

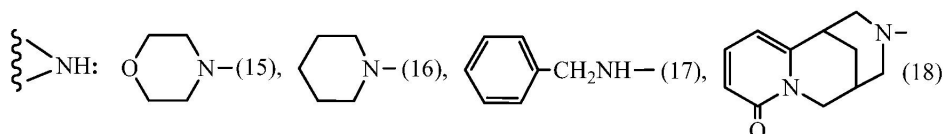
In the literature, there are few data on the oxidative condensation of thiols with various nucleophilic reagents. The first works of a similar nature were carried out in the late 50s, where the authors [5,7] described the synthesis of some 1,4-piperazine *bis*-carbo-thioisulfenamides, which proved to be effective sulfur vulcanization accelerators for natural and synthetic rubbers.

Due to high physiological properties of dithiols it seemed to us interesting to synthesize and comparative study of the biological properties change of character among the disulfide derivatives of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione [5]. To this end, we carried out the reaction of oxidative condensation of it with different reagents-substrates. Oxidative condensation reaction of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione was carried out in aqueous-alcoholic medium with various soft oxidant - H₂O₂ (3-30%), I₂ (5-15% alcohol solution) NaNO₂ et al. in a temperature range of 0-50 °C.



For optimization of conditions of the oxidative coupling we studied the reaction of the oxidation of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with alcohol solution of iodine. Alcohol solution of iodine dripped from the buret with vigorous stirring until slightly yellow color. The resulting disulfide was washed with ethanol and air dried several times, disulfide yield was 92%. Implementation of this reaction in the presence of amines in the reaction medium leads to the formation of molecules sulfenamides (102-105), as a result of oxidative coupling.



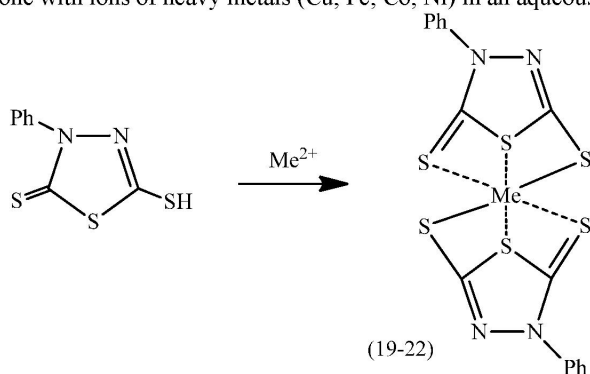


When studying the effect of the nature of the oxidant, it was found that the highest yields of the desired products are achieved during the process with a 10% alcohol solution of iodine at the temperature of the reaction mixture 5-15°C. The yield is also dependent on electronic and spatial features of attachable amine molecules. The highest yields are obtained with benzylamine sulfenamides and the lowest outputs - with pyridine. The synthesized compounds (14-18) are white or yellow tinge crystalline materials which are soluble in polar organic solvents.

In the IR spectra of all synthesized compounds (14-18) there is a moderate intensity band at 3250-3050 cm^{-1} , characteristic to the tertiary amine function, absorption bands in the areas at 1510, 1160 and 720 cm^{-1} refer to groups C=N, N-N, C-S-C, respectively, identifying thiadiazole cycle. The compounds (18) have an intense band at 1635 cm^{-1} , characteristic to an amide carbonyl group, and in (15) - medium intensity band at 1120 cm^{-1} , referred to vibrations of C-O-C-morpholino group cycle. In the NMR spectra of ^1H compounds (14-18) protons of the amine skeleton of alkaloids occur in areas specific to them [5-8]. Proton signals of heterocyclic skeleton of piperidine nucleus in the compound (16) appear as multiplets in the 1.8-2.6 ppm. Protons of morpholine moiety in (15) resonate as two multiplets in the areas of 2.6-2.85 ppm and 3.45-3.64 ppm with coupling constants of 6.3 Hz.

Obtaining complex salts based on 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione. Complex compound of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with transition metals remain unstudied and are of great interest in the possibility of using them as medicines possessing pesticidal, antidotal properties. For example, many salts and complexes of thiols are widely used for combating various fungal diseases of crop plants [2,4,5]. As fungicides, in a number of countries zinc ("Ziram"), iron ("Ferro"), and other complexes are quite widely used. Zinc complexes (e.g., drug "Zineb") are particularly effective against various crop pests [5,9, 14].

The high complexing ability of sulfur compounds is connected with the presence of several sulfur atoms, and, especially, its structure, that is, the presence of not shared electron pairs and donor properties. This leads to the possibility of formation due to the vacant sulfur d-orbitals of strong enough π -bonds, including dative with metal ions [15,16]. They form complexes with the elements, ions of which have partially unfilled d-orbitals or filled d-orbitals and low positive charge, or (18+2) electron configuration. These are mainly ions of the elements that form low-soluble sulfides (hydrogen sulfide and ammonium sulfide group). All this resulted in interest in the synthesis of metal complexes of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with ions of heavy metals (Cu, Fe, Co, Ni) in an aqueous medium as follows:



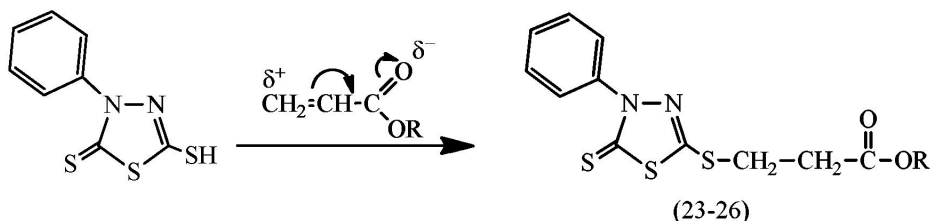
Me = Ni (19), Fe (20), Cu (21), Co (22)

During the reaction it was established that the studied 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione easily reacts with the heavy metal ions to form complexes. Compounds (19-22) are crystalline

compounds with high melting point. Outputs of metal complex (19-22) made up of 70 to 85%. The synthesized compounds are crystalline materials which are soluble in chloroform [14,15]. The structure of the synthesized compounds was proved by IR spectroscopy, their composition - by elemental analysis.

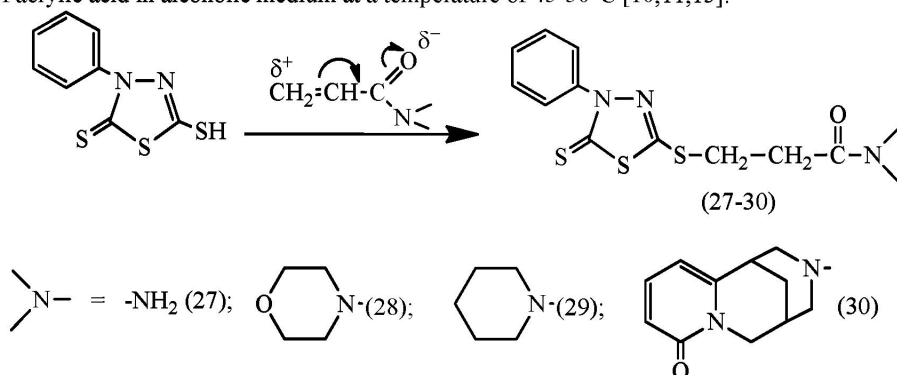
Reactions of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with α , β unsaturated compounds. Joining of thiols to compounds having the C=C bond, has long been known and has quite a big difference. In these reactions it may be involved a wide variety of unsaturated compound types - olefins, dienes and polyenes, reagents which activate the double bond substituents of different nature [2,5-9]. It was studied the attachment of thiols to acrylonitrile, unsaturated carboxylic acids and their esters, vinylpyridine, acrolein and other unsaturated compounds [5,16]. It is known [5,7] that the nature of the substituents in close proximity to the active centers of the molecule affect the reactivity and biological properties of the compounds. The interest, shown by us to reactions of this type, is due to the high practical relevance of received new sulphides, many of the substances of the same class are actively used in the practice of pesticides, antioxidants [5,9].

Reacting of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with esters and amides of acrylic acid. In order to study the effect of the substituent nature on the biological activity of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives and development of methods for obtaining thioethers formulations it was researched on reacting of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4 thiadiazole-2-thione with esters and amides of acrylic acid.



R = H (23); CH₃ (24); *i*-C₃H₇ (25); C₄H₉ (26)

Synthesis was carried out by Michael scheme in absolute ethyl alcohol environment and heating the reaction mixture to 40-50°C. The reaction proceeds by nucleophilic addition mechanism on β carbon atom of the double bond which is in conjugation with a carbonyl group. Reacting of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with acrylamides occurs under conditions similar to the connection of it to esters of acrylic acid in alcoholic medium at a temperature of 45-50°C [10,11,13].



The outputs of final products (27-30) in pointed range of amines are reduced due to the lowering of the reactivity of the N-substituted cyclic acrylamides. This is primarily an increase of electron-donor properties of the nitrogen lone pair, which significantly reduces the electron-withdrawing effect of carbonyl oxygen on the π -electrons of the double bond, and also the steric factors of the amide group are in progress. The synthesized compounds (27-30) are crystalline materials which are soluble in polar organic solvents.

Using X-ray diffraction studies it was established the spatial structure of the molecule of 3-(4-phenyl-5-thioxo-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)propanamide (27). The general form of the molecule (27) is shown in Fig.

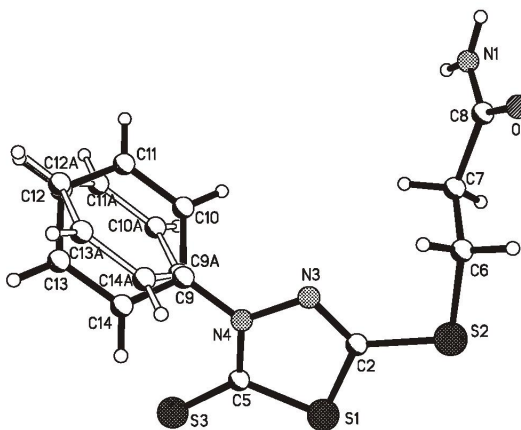
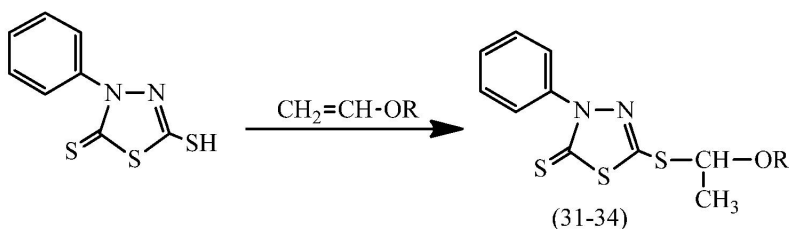


Figure - The spatial structure of the molecule (27)

In the IR spectra of compounds (14-30) it is observed the absorption band at $1640\text{--}1635\text{ cm}^{-1}$, characteristic for the amide carbonyl group. In the PMR spectra of all compounds (14-30), there is a proton triplet of S-CH₂ group at 3.13-3.28 ppm, protons of CH₂CO- group resonate at 2.78-2.83 ppm, and also as a triplet. When analyzing the PMR spectrum (27) the phenyl ring protons appear as multiplets with absorption area 7.13-7.26 ppm. SCH₂ methylene protons of the acid appear in the form of triplets in the area of 2.25 and H₁₀ 2.71 ppm with coupling constants $J_{H_{10}H_{11}} 7.5\text{ Hz}$.

Reacting of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione with vinyl ethers. Electrophilic addition of thiol compounds to unsaturated electrophilic compounds, the double bond of which is activated by electron-withdrawing substituents, is investigated rather poorly. Reaction with unsaturated acids, their esters, anhydrides, unsaturated ketones and other compounds with a multiple bond can be synthesized by a large number of S-substituted derivatives of thiols. Thiols electrophilic addition to the double bond is often carried out in an acidic medium or in the presence of acidic catalyst (HCl, AlCl₃, SO₂Cl₂) through step of carbocation formation [13,16].

Continuing research on the synthesis of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione and regularities of the addition reaction to α , β -unsaturated compounds, we have carried out reacting of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4 thiadiazol-2-thione with vinyl ethers. The reaction proceeds under mild conditions at equimolar ratio of the reactants in absolute alcohol with output of 62-70% of the target product.



R = C₂H₅ (31); C₃H₇ (32); C₄H₉ (33); C₆H₅ (34)

In contrast to derivatives of acrylic acid, in this case the connection of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione occurs at α -carbon atom of the vinyl group by electrophilic addition mechanism.

Formation of β -derivatives is observed. The resulting compounds are inactive yellow oils, soluble in polar organic solvents. The composition of synthesized new compounds was proved by elemental analysis, and the structure - by IR and NMR-spectroscopy. Currently, the resulting compounds are primary tested for different bioactive species.

Conclusion. In studying the problem of the relationship between molecular structure and their activity, different approaches are used, one of these methods is the chemical modification of the structure of known biologically active compounds with the introduction to the structure of certain pharmacophore fragments. This "symbiosis" of several pharmacophore groups with known activity in a single molecule, can contribute not only to multiple strengthening of their biological action, but also the emergence of new types of biological activity. Synthesis of new derivatives of 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione opens new possibilities for the synthesis of biologically active substances.

REFERENCES

- [1] Kulikov M.A., Vorobev Yu.G., Berezyna G.P., Berezyna G.P., Stepanenko V.A. *J.Gen.Chem.* **2004**. 74. 6. P.1031-1034 (in Russ).
- [2] Vashkovskiy M.D. Medicinal drugs. M.: Meditsina, **1993**. 1. 305-306 (in Russ).
- [3] Pandya D., Nair K.B. *Indian J.Chem.B.* **1996**. 35. 7. 745-747 (in Eng.)
- [4] Veygand-Chylgetag. Methods of experimental organic chemistry. M.: Chemistry, **1968**. 944s (in Eng.).
- [5] Zhurinov M.Zh., Gazaliev A.M., Fazylov S.D., Ibraev M.K. Thio derivatives of alkaloids: methods of synthesis, structure and properties. Almaty, **2006**. 220p (in Russ).
- [6] Petrov M.L., Dechain B., Abramov M.A., Abramova I.P., Androsov D.A. *J.Org. Chem.* **2002**. 38. 10. 1563-1571 (in Russ).
- [7] Ibraev M.K., Gazaliev A.M., Nuchuly A., Boldachevskiy A.V. *Vestnik KazNU*. **2005**. 2(38). 22-24 (in Russ).
- [8] Zhivotova T.S., Gazaliev A.M., Fazylov S.D., Druk O.V., Rakhmadieva S.B. Abstracts. VIII scientific. school-Conf. in organic chemistry. Казань. **2005**. 316 (in Russ).
- [9] Koval I.V. *Uspechy Khimii*. **1993**. 62. 8. 813-826 (in Russ).
- [10] Zhumakaeva B.D. *Science and modernity*. **2015**. 36. 178-182 (in Russ).
- [11] Gazaliev A.M., Fazylov S.D., Ibraev M.K., Nuchuly A., Boldachevskiy A.V. Collection of International scientific-pract. Conf. "Modern problems of organic synthesis, electrochemistry, and catalysis. Karaganda. **2006**. 299-303 (in Russ).
- [12] Zhumakaeva B.D., Bekenova G.S. Collection of it. nauchno-prakt konf. Conf. "Russia in the XXI century: Factors and mechanisms of sustainable development. Penza. **2016**. 12-16 (in Russ).
- [13] Zhumakaeva B.D. *Vestnik PSU*. **2015**. 2. 68-72 (in Russ).
- [14] Zhumakaeva B.D. *Journal of Chemical science*. **2015**. 5(36). 41-43 (in Russ).
- [15] Kudaibergenova S.Zh., Bitenov S.E., Gazaliev A.M., Blasova L.M. *Vestnik KazNSU*. – **2004**. 2(34). 37-39.
- [16] Chemistry of organic sulfur compounds / Under the editorship of L. I. Belenkov. M.: Chimya. **1998**. 258p (in Russ).

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 2224-5227

Volume 2, Number 312 (2017)

УДК 547.94

¹С.Д. Фазылов, ¹О.А. Нуркенов, ¹М.К. Ибраев, ¹Б. Д. Жумакаева,
²А.Н. Жакупова, ²А. Нухулы, ³М.Ж. Журинов

¹Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда;

²Инновационный Евразийский университет, Павлодар, Казахстан;

³Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д.В.Сокольского, Алматы

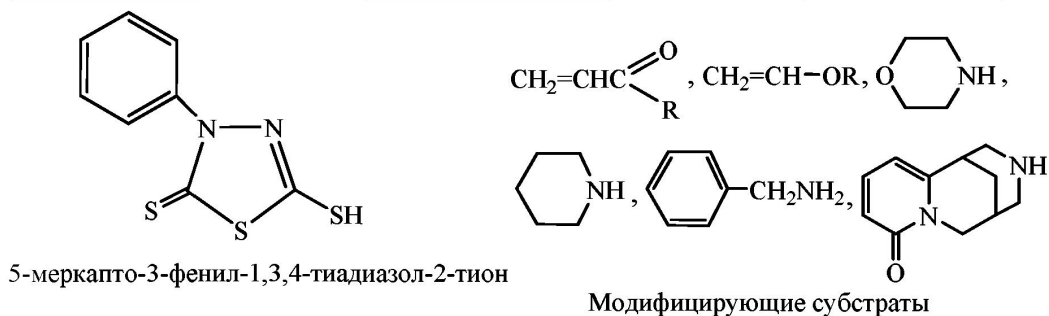
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 5-МЕРКАПТО-3-ФЕНИЛ-1,3,4- ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ

Аннотация. В работе представлены в обобщенном виде результаты исследования препаративно удобных способов синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола, полученные за последние 10 лет. Приведены данные по синтезу 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона взаимодействием фенилгидразина с сероуглеродом в щелочной среде с последующей циклизацией образующегося дитиокарбамата в кислой среде. Рассмотрены реакции синтеза тиоэфиров 1,3,4-тиадиазол-2-тиона путем ацилирования хлорангидридами акриловой кислоты. Изучены реакции нуклеофильного взаимодействия различных аминосоединений и 5-(акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона. Описаны оптимальные условия реакции окислительной конденсации 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в водно-спиртовой среде различными мягкими окислителями H_2O_2 , J_2 , $NaNO_2$ в водно-спиртовых средах. Рассмотрены результаты реакции нуклеофильного присоединения различных реагентов по двойной связи 5-(акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, а также реакции комплексообразования 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в водных растворах солей металлов.

Ключевые слова: 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион, тиол, 5-(акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион.

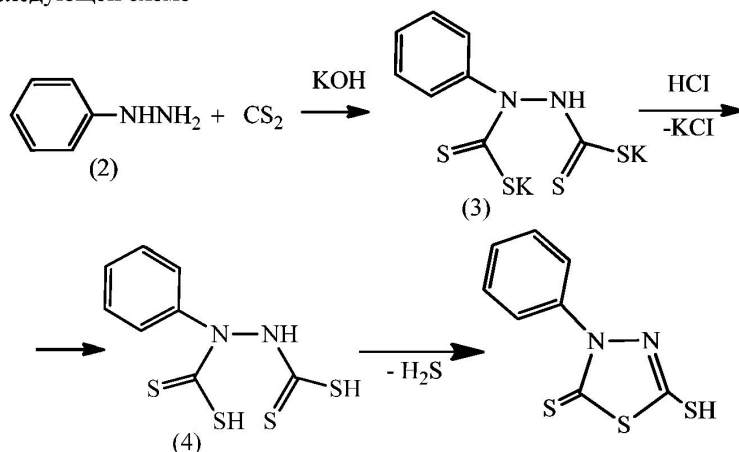
Введение. При конструировании разнообразных молекул могут оказаться полезными базисные исходные соединения с различными функциональными группами. Это связано с тем, что даже небольшие структурные изменения в молекулах биологически активных веществ (БАВ) могут привести к новым терапевтическим эффектам. Важную группу БАВ, которые прочно вошли в арсенал лекарственных средств современной медицины в качестве антимикробных и других препаратов, составляют соединения с 1,3,4-тиадиазоловыми фрагментами [1]. Среди производных 1,3,4-тиадиазола широко представлены также фунгициды, гербициды, афициды, регуляторы роста растений, антибактериальные препараты, флотационные и аналитические реагенты и др. [2]. Интерес, проявляемый к тиадиазоловым соединениям со стороны многих исследователей, вызвал в свое время появление ряда обзорных работ, которые в той или иной степени отражали отдельные аспекты химии тиадиазолов, однако, со времени их опубликования накопилось много экспериментальных данных, требующих дальнейшего обобщения [3]. Дальнейшие исследования таких структур-лидеров для целенаправленного синтеза новых БАВ является перспективным. В настоящем обзоре обобщены данные по изучению синтеза и свойств новых производных 1,3,4-тиадиазола, изученные нами за последние 10 лет.

Синтез 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона. В качестве исходного остова для введения различных фармакофорных фрагментов нами взят 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (1) и изучена его реакционная способность в различных реакциях нуклеофильного и электрофильного присоединения с различными субстратами [4,5].



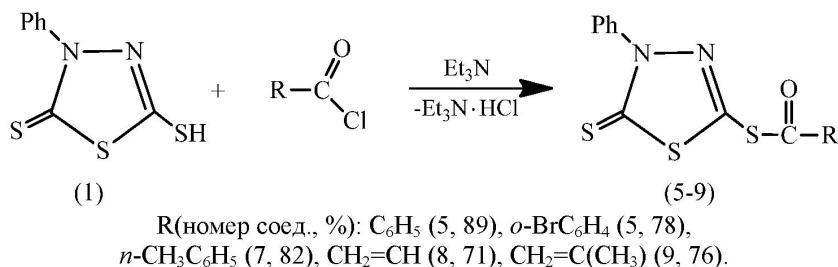
Такой выбор исходных объектов объясняется тем, что данные соединения, обладая высокой биологической активностью, в то же время будут иметь высокореакционные активные центры – карбонильные, аминотиольные, сложноэфирные и другие группы [5-8].

Синтез исходного субстрата, нового тиадиазолового производного – 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, осуществлялся взаимодействием фенилгидразина (1) с сероуглеродом в щелочной среде, с последующим подкислением, образующегося дитиокарбамата (2) для его циклизации по следующей схеме



Первая стадия – взаимодействие фенилгидразина (1) с сероуглеродом проходит в сильнощелочной среде по обоим атомам азота. Полученный двойной дитиокарбамат калия (2) подкисляли соляной кислотой до pH 3-4, образующаяся при этом дитиокарбаминовая кислота (3) сразу же разрушается с выделением сероводорода и циклизацией до конечного продукта – 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (4). Целевой продукт (4) представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета со слабым специфическим запахом [4-6].

Ацилирование 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона хлорангидридами карбоновых кислот. Присутствие в молекуле нескольких центров с неподеленными электронными парами – атомов азота и серы в цикле, а также фенольной, тионной и тиольной групп, позволяет проводить различную химическую модификацию, 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона. Большая часть реакций тиолов относится к типу нуклеофильного присоединения и нуклеофильного замещения. Протекание реакции S-алкилирования зависит от способности тиольной SH-группы к диссоциации с образованием тиолят-анионов. Для увеличения нуклеофильности тиолов часто используют различные щелочные катализаторы (гидроксиды натрия и калия, триэтиламин, этилат натрия, пиридин), либо проводят реакцию с более реакционно-способными тиолатами натрия. В реакциях ацилирования в качестве ацилирующих агентов используют карбоновые кислоты, их ангидриды и ацилазы [5,9]. Ниже представлены полученные нами данные по изученным реакциям ацилирования 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона различными хлорангидридами [10-12].

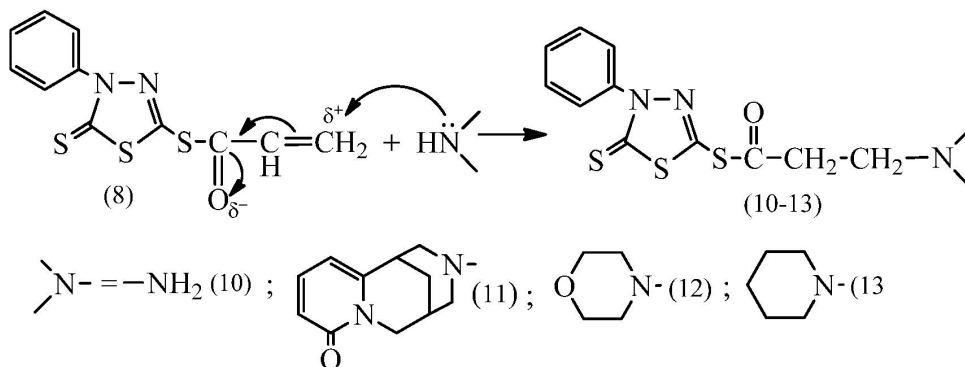


Реакции протекают в мягких условиях с экзотермическим эффектом при температуре $-5 \pm 0^\circ\text{C}$ в присутствии основания – триэтиламина, в качестве акцептора выделяющегося хлороводорода. Полученные тиоловые эфиры карбоновых кислот (5-9) представляют собой белые кристаллические вещества (5-7) или масла (8,9), растворимые в большинстве органических растворителей.

В ИК-спектрах соединений (5-9) наблюдаются характерные полосы поглощения для C=O-группы при $1730\text{--}1710\text{ см}^{-1}$, группа полос при $1270\text{--}850\text{ см}^{-1}$ относится к колебаниям тиадiazолового цикла. В спектрах ЯМР ^1H все протоны соединений (5-9) проявляются в области слабых полей, характерных для соединений с фенильными и непредельными группами, так фенильные протоны проявляются в виде мультиплетов в областях 7,04–7,89 м.д., протоны ($\text{CH}_2=\text{C}$) резонируют в виде дублета дублетов в области 5,82–6,14 м.д.

Реакции нуклеофильного присоединения по двойной связи ацилпроизводных тиона. Ацилпроизводные (5-9) являются удобными синтонами для дальнейшей модификации их структуры. Его структура интересна тем, что имеется несколько реакционных центров для присоединения нуклеофильных реагентов, в качестве которых мы использовали хинолизиновый алкалоид цитизин, пиридиновый алкалоид анабазин, а также некоторые гетероциклические вторичные амины – пиперидин и морфолин.

На примере 5-(акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадiazол-2-тиона (8) нами изучено его взаимодействие с алкалоидами и аминами. Реакции проводились в среде абсолютного бензола при слабом нагревании [10–14].



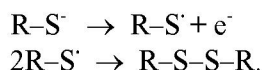
Использование в этой реакции другого ацилпроизводного – 5-(метакрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадiazол-2-тиона (9) не приводило к желаемым результатам (низкие выходы, трудность выделения целевых веществ) в изученных нами условиях. Синтезированные соединения (10–13) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях. Наибольшие выходы целевых продуктов наблюдаются в реакциях присоединения алкалоида цитизина и морфолина, 91% и 86% соответственно.

Состав и строение полученных веществ подтверждены данными элементного анализа и ИК- и ПМР-спектроскопии. В ИК спектрах соединений (8–13) наблюдаются полосы поглощения для C=O группы в области $1730\text{--}1710\text{ см}^{-1}$, NH группы – $3270\text{--}3260\text{ см}^{-1}$. В спектрах ПМР соединений (10–13)

протоны (аминной) алкалоидной части проявляются в характерных для них областях [12-14]. Протоны ароматического кольца резонируют в слабой области спектра в виде сложного мультиплета с центром 7,14 м.д. Протоны двух метиленовых групп $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, проявляются в виде триплетов в области 2,55 м.д. и 3,85 м.д.

Реакции окислительной конденсации 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с аминами. Тиолы, как и спирты могут легко подвергаться окислению [5]. Однако окисление тиолов резко отличается от окисления спиртов. Энергии диссоциации связей в тиолах достаточно высоки, однако эти связи менее прочны, чем связи О-Н и С-О в кислородных аналогах тиолов – спиртов. В алкантиолах строение алкильных групп, связанных с атомом серы, практически не влияет на прочность связей S-H и C-S. В зависимости от природы окислителя продуктами окисления тиолов являются дисульфиды R-S-S-R , сульфинового RSO_2H или сульфоновые RSO_3H кислоты [5, 6, 15]. При действии мягких окислителей, таких как йод, бром, пероксид водорода, MnO_3 , тиолы обычно окисляются до дисульфидов. Сильные окислители – азотная кислота или перманганат калия – могут окислять тиолы до сульфоновых кислот и сульфатов (продуктов исчерпывающего окисления органических соединений серы).

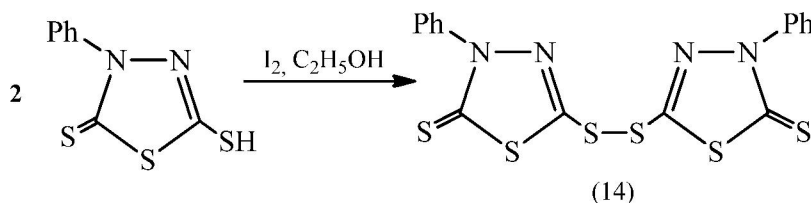
Высказано предположение, что окисление тиолов протекает в две стадии и приводит к образованию тиильных, сульфинильных радикалов, из которых и образуются выше- указанные соединения [5-7]. С наибольшей легкостью тиолы окисляются до дисульфидов:



Скорость первой реакции зависит от концентрации меркапид-иона $\text{R-S}^\cdot$ и, следовательно, для характеристики восстановительных свойств тиолов большое значение имеет склонность к диссоциации их SH-групп (pK_{SH}). Скорость второй реакции -рекомбинации радикалов, зависит от их строения. Новые возможности в синтезе гетероциклов, содержащих дитиовую группу и одновременно с двух сторон аминные гетероциклические каркасы, открывает реакция окислительной конденсации тиолов с аминами, приводящая к образованию бис-карботиосульфенамидов.

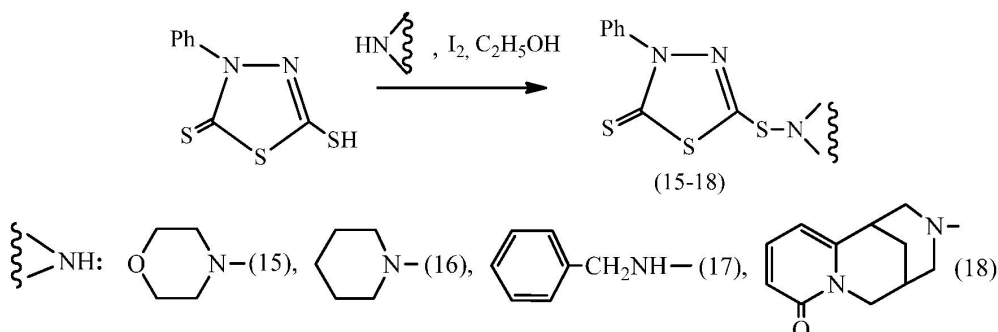
В литературе мало данных по окислительной конденсации тиолов с различными нуклеофильными реагентами. Первые работы аналогичного характера проведены в конце 50-х годов, где авторами [5, 7] описаны синтезы некоторых 1,4-пиперазин-бис-карботиосульфенамидов, которые оказались эффективными ускорителями серной вулканизации для натурального и синтетического каучуков.

В связи с высокими физиологическими свойствами дитиолов нам представлялось интересным осуществить синтез и сравнительное изучение характера изменения биологических свойств среди дисульфидных производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона [5]. С этой целью нами осуществлена реакция окислительной конденсации его с различными реагентами-субстратами. Реакцию окислительной конденсации 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона проводили в водно-спиртовой среде различными мягкими окислителями – H_2O_2 (3-30%), I_2 (5-15% спиртовой раствор), NaNO_2 и др. в интервале температур 0-50 °С.



Для отработки условий окислительного сочетания нами изучена реакция окисления 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона спиртовым раствором йода. Спиртовый раствор йода прокапывался из бюретки при интенсивном перемешивании до появления слабо желтого окрашивания. Образовавшийся дисульфид промывался несколько раз этанолом и высушили на воздухе, выход дисульфида составил 92%. Осуществление данной реакции в присутствии в

реакционной среде молекул аминов приводит к образованию сульфенамидов (102-105) в результате их окислительного сочетания.

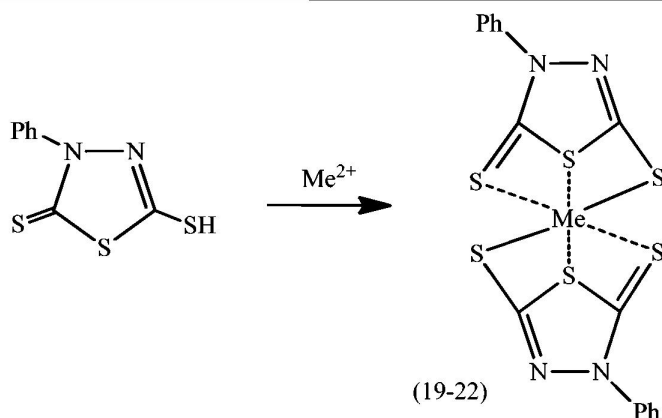


При изучении влияния природы окислителя установлено, что наиболее высокие выходы целевых продуктов достигается при проведении процесса 10%-ным спиртовым раствором йода при температуре реакционной смеси 5-15°C. Выходы конечных продуктов зависят также от электронных и пространственных особенностей присоединяемой молекулы амина. Наибольшие выходы сульфенамидов получены с бензиламином, а наименьшие выходы – с пиридином. Синтезированные соединения (14-18) представляют собой белые или с желтым оттенком кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях.

В ИК-спектрах всех синтезированных соединений (14-18) присутствует полоса средней интенсивности при 3250-3050 см⁻¹, характерная третичной аминофункции, полосы поглощения в областях при 1510, 1160 и 720 см⁻¹ относятся к группам C=N, N-N, C-S-C соответственно, идентифицирующие тиадiazоловый цикл. В соединении (18) имеется интенсивная полоса при 1635 см⁻¹, характерная для карбонильной амидной группы, а в (15) – полоса средней интенсивности при 1120 см⁻¹, отнесенная к колебаниям C-O-C-группы морфолинового цикла. В спектрах ЯМР ¹H соединений (14-18) протоны аминного каркаса алкалоидов проявляются в характерных для них областях [5-8]. Сигналы протонов гетероциклического каркаса пиперидинового ядра в соединении (16) проявляются в виде мультиплета в области 1,8-2,6 м.д. Протоны морфолинового фрагмента в (15) резонируют в виде двух мультиплетов в областях 2,6-2,85 м.д. и 3,45-3,64 м.д. с КССВ 6,3 Гц.

Получение комплексных солей на основе 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадiazол-2-тиона. Комплексные соединения 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадiazол-2-тиона с переходными металлами до сих пор остаются неизученными и представляют большой интерес возможностью использования их в качестве препаратов, обладающих пестицидными, антидотными свойствами. Например, многие соли и комплексы тиолов широко применяются для борьбы с различными грибковыми болезнями сельскохозяйственных растений [2,4,5]. В качестве фунгицидных средств достаточно широкое применение в ряде стран нашли цинковая («цирам»), железная («феррам») и др. комплексы. Особенно эффективны в отношении различных вредителей сельскохозяйственных культур цинковые комплексы (например, препарат «циннеб») [5,9, 14].

Высокая комплексообразующая способность серосодержащих соединений связана с наличием нескольких атомов серы и особенностью ее строения, то есть наличием неподеленных электронных пар и донорными свойствами. Это обуславливает возможность образования ими за счет вакантных d-орбиталей серы достаточно прочных π-связей, в том числе и дативных с ионами металлов [15,16]. Они образуют комплексы с элементами, ионы которых имеют частично незаполненные d-орбитали или заполненные d-орбитали и низкий положительный заряд, или (18+2)-электронную конфигурацию. Это, главным образом, ионы элементов, образующие малорастворимые сульфиды (группа сероводорода и сульфида аммония). Все это обусловило интерес к синтезу металлокомплексов 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадiazол-2-тиона с ионами тяжелых металлов (Cu, Fe, Co, Ni) в водной среде по следующей схеме:

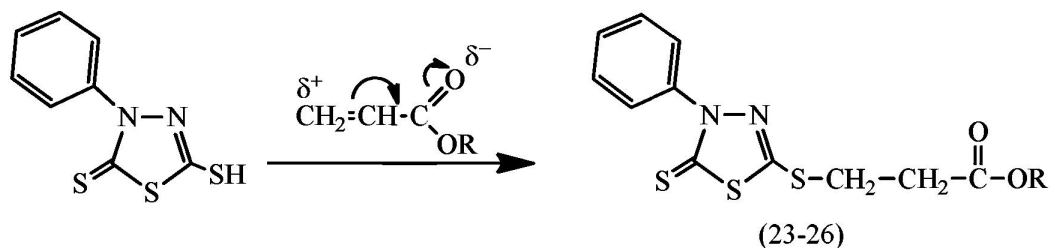


Me = Ni (19), Fe (20), Cu (21), Co (22)

В ходе реакции установлено, что изучаемый 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион легко вступает в реакции с ионами тяжелых металлов, с образованием комплексных соединений. Соединения (19-22) представляют собой кристаллические соединения с высокой температурой плавления. Выходы металлокомплексов (19-22) составили от 70 до 85 %. Синтезированные соединения представляют собой кристаллические вещества, растворимые в хлороформе [14,15]. Строение синтезированных соединений доказаны данными ИК-спектроскопии, их состав – элементным анализом.

Реакции 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с α,β -непредельными соединениями. Присоединение тиолов к соединениям, имеющим связь $C=C$, известно давно и имеют довольно большое значение. В эти реакции могут быть вовлечены непредельные соединения самых разнообразных типов – олефины, диены и полиены, реагенты, в которых двойная связь активирована заместителями различной природы [2,5-9]. Изучено присоединение тиолов к акрилонитрилу ненасыщенным карбоновым кислотам и их эфирам, винилпиридином, акролеину и др. непредельным соединениям [5,16]. Известно [5,7] также, что на реакционную способность и биологические свойства соединений влияет природа заместителей, находящихся в непосредственной близости с активными центрами молекулы. Интерес, проявляемый нами к реакциям этого типа, объясняется большой практической значимостью получаемых новых сульфидов, многие из веществ аналогичного класса являются активно используемыми в практике пестицидами, антиоксидантами [5,9].

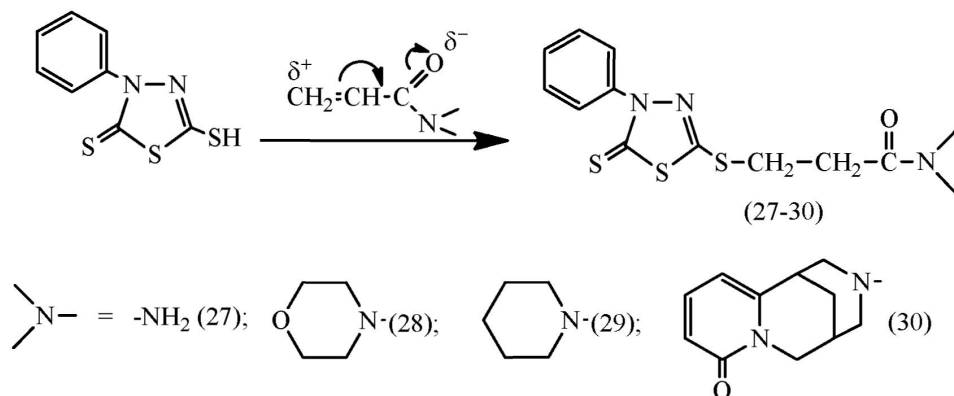
Взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с эфирами и амидами акриловой кислоты. С целью изучения влияния природы заместителя на изменение биологической активности производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и разработки препаративных методов получения тиоэфиров изучено взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с эфирами и амидами акриловой кислоты.



R = H (23); CH₃ (24); *i*-C₃H₇ (25); C₄H₉ (26)

Синтез проводили по схеме Михаэля в среде абсолютного этилового спирта и нагревании реакционной смеси до 40-50°C. Реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения

по β -углеродному атому двойной связи, находящегося в сопряжении с карбонильной группой. Взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с акриламидами протекает в условиях, аналогичных присоединению его к эфирам акриловой кислоты в спиртовой среде при температуре 45-50°C [10,11,13].



Выходы конечных продуктов (27-30) в указанном ряду аминов снижаются, что связано с понижением реакционной способности N-замещенных циклических акриламидов. Это прежде всего повышение электронодонорных свойств неподеленной пары азота, которая существенно понижает электроакцепторное влияние карбонильного кислорода на π -электроны двойной связи, а также имеет место стерические факторы объемной амидной группы. Синтезированные соединения (27-30) представляют собой кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях.

С помощью рентгеноструктурного исследования установлено пространственное строение молекулы 3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропанамид (27). Общий вид молекулы (27) приведен на рисунке.

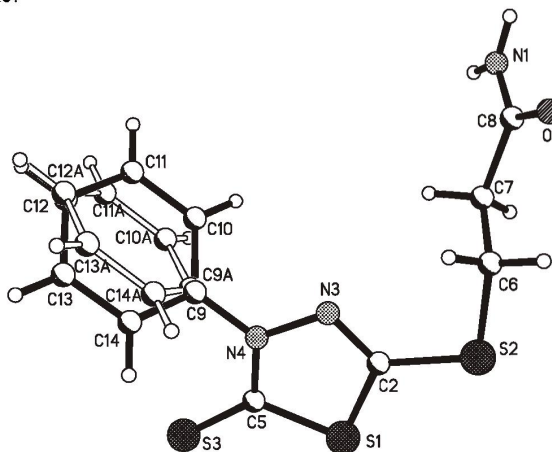


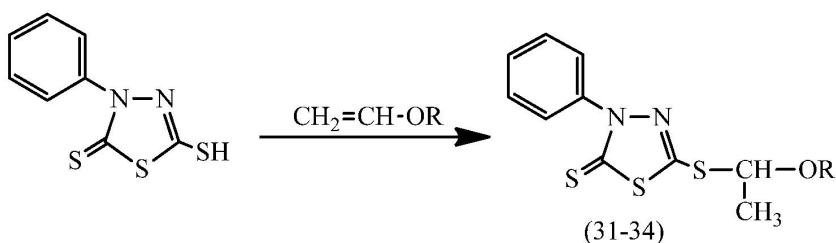
Рисунок - Пространственное строение молекулы (27)

В ИК-спектрах соединений (14-30) наблюдается полоса поглощения в области 1640-1635 см^{-1} , характерная для амидной карбонильной группы. В спектрах ПМР всех соединений (14-30) имеется триплет протонов $\text{S}-\text{CH}_2$ группы при 3,13-3,28 м.д., протоны CH_2CO -группы резонируют при 2,78-2,83 м.д. также в виде триплета. При анализе спектра ПМР (27) протоны фенильного кольца проявляются в виде мультиплета с областью поглощения 7,13-7,26 м.д. Метиленовые протоны

SCH_2 кислотной части проявляются в виде триплетов в области 2,25 и H_{10} 2,71 м.д. с КССВ $\text{J}_{\text{H}_{10}\text{H}_{11}}$ 7,5 Гц.

Взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с простыми виниловыми эфирами. Электрофильное присоединение тиоловых соединений к непредельным электрофильным соединениям, двойная связь которых активирована электроноакцепторными заместителями, изучена довольно слабо. Взаимодействием с непредельными кислотами, их эфирами, ангидридами, непредельными кетонами и с др. соединениями с кратной связью, можно синтезировать большое число S-замещенных производных тиолов. Электрофильное присоединение тиолов к двойной связи часто осуществляется в кислой среде или в присутствии кислотных катализаторов (HCl , AlCl_3 , SO_2Cl_2) через стадию образования карбкатиона [13,16].

Продолжая исследования синтеза производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и закономерностей протекания реакции присоединения к α,β -непредельным соединениям, нами осуществлено взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с виниловыми эфирами. Реакция протекает в мягких условиях при эквимольном соотношении реагирующих веществ в абсолютном спирте с выходом целевого продукта 62-70%.



$\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ (31); C_3H_7 (32); C_4H_9 (33); C_6H_5 (34)

В отличие от производных акриловой кислоты в данном случае присоединение 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона происходит по α -углеродному атому винильной группы по механизму электрофильного присоединения. Образование β -производных не наблюдается. Полученные соединения представляют собой малоподвижные желтые масла, растворимые в полярных органических растворителях. Состав синтезированных новых соединений доказаны данными элементного анализа, а строение - методами ИК- и ПМР-спектроскопии. В настоящее время полученные соединения проходят первичные испытания на различные виды биоактивностей.

Вывод. В изучении проблемы взаимосвязи между молекулярным строением и их активностью применяют различные подходы, одним из таких методов является химическая модификация структуры известных биологически активных соединений с внедрением в их структуру определенных фармакофорных фрагментов. Такой «симбиоз» нескольких фармакофорных групп с известной активностью в одной молекуле может способствовать не только многократному усилению их биологического действия, но и появлению новых видов биологической активности. Синтез новых производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона раскрывает новые возможности в синтезе биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Куликов М.А., Воробьев Ю.Г., Березина Г.Р., Степаненко В.А. Макрогетероциклические соединения с фрагментами 2,3-пиридино (пиразино)пиррола и 1,3,4-тиадиазола // ЖОХ, 2004. –Т. 74. – Вып. 6. –С.1031-1034.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – Т.1. – С. 305-306.
- [3] Pandya D., Nair K.B. Синтез и противобактериальная активность 6-арил-3-(2'-метил-1',8'-нафтиридин-3'-ил)1,2,4-тиазола[3,4-в][1,3,4]тиадиазолов // Indian J.Chem.B. – 1996. – V.35. – №7. – P.745-747.
- [4] Вейганд-Хильгетаг. Методы экспериментальной органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944с.
- [5] Журинов М.Ж., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Ибраев М.К. Тиопроизводные алкалоидов: методы синтеза, строение и свойства. – Алматы, 2006. – 220с.
- [6] Петров М.Л., Дехаин В., Абрамов М.А., Абрамова И.П., Андросов Д.А. 4-(2-гидроксинарил)-1,2,3-тиадиазолы как источники 2-бензофурантиолов //ЖОргХ. –2002. –Т.38, Вып.10. – С.1563-1571.

- [7] Ибраев М.К., Газалиев А.М., Нухулы А., Болдашевский А.В. Взаимодействие п-нитрофенилоксирана с дитиокарбаматами и 2,5-демеркапто-1,3,4-тиадиазолом // Вестник КазНУ им. Аль-Фараби. – 2005. – №2(38). – С.22-24.
- [8] Животова Т.С., Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Дрюк О.В., Рахмадиева С.Б. Взаимодействие 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола с N-акрилоилзамещенными алкалоидов и вторичных аминов // Тезисы докл. VIII науч. школы-конф. по органической химии. – Казань, 2005. – С. 316.
- [9] Коваль И.В. Тиолы как синтоны // Успехи химии. – 1993. – Т.62, №8. – С.813-826.
- [10] Жумакаева Б.Д. Синтез 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и его ацилирование различными хлорангидридами // Наука и современность. – 2015. №36. – С.178-182.
- [11] Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Ибраев М.К., Нухулы А., Болдашевский А.В. О синтезе монозамещенных алкильных производных 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола // Сб. Межд. научно-практ. конф. «Современные проблемы органического синтеза, электрохимии и катализа». – Караганда, 2006. – С.299-303.
- [12] Жумакаева Б.Д., Бекенова Г.С. Ацилирование 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона хлорангидридами карбоновых кислот // Сборник межд. научно-практ. конф. «Россия в XXI веке: Факторы и механизмы устойчивого развития». – Пенза, 2016. – С.12-16.
- [13] Жумакаева Б. Д. Реакции 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с α, β – непредельными соединениями // Вестник ПГУ серия химико-биологическая. – 2015. № 2. – С.68-72.
- [14] Жумакаева Б.Д. Получение комплексных солей на основе 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона // Журнал Химические науки. – 2015. – №5(36). – С.41-43.
- [15] Кудайбергенова С.Ж., Битенов С.Е., Газалиев А.М., Власова Л.М. Синтез дитиокарбаматов щелочных и тяжелых металлов на основе некоторых гетероциклических аминов // Вестник КазНУ. – 2004. – №2(34). – С.37-39.
- [16] Химия органических соединений серы. / Под ред. Л.И.Беленькова. – М.: Химия, 1998. – 258с.

ӨОЖ: 547.94

¹С.Д. Фазылов, ²О.А. Нүркенев, ³М.К. Ибраев,
⁴Б.Д. Жумакаева, ⁵А.Н. Жакыпова, ⁶А. Нұхулы, ⁷М.Ж. Жұрынов

^{1,2,3,4}ҚР Органикалық синтез және көмірхимиясы институты, Қарағанды қ., Қазақстан;

^{5,6}Инновациялық Евразия университеті, Павлодар қ., Қазақстан;

⁷Д.В. Сокольский атындағы Жанармай, катализ және электрохимия институты, Алматы қ., Қазақстан

5-МЕРКАПТО-3-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОННЫҢ ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫ. СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ҚҰРЫЛЫМЫ

Аннотация. Мақалада қорытындылық түрде 1,3,4-тиадиазолдың жаңа туындыларының соңғы 10 жыл ішіндегі жұмыстарының препаративті ыңғайлы синтездеу әдістемелерін зерттеу нәтижелері қарастырылған. Фенилгидразин мен күкіртті көміртектің негіздік ортада әрекеттесуі арқылы алынатын 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионды синтездеу жолдары және осы дитиокарбаматты қышқылдық ортада ары қарай циклдеу нәтижелері келтірілген. 1,3,4-Тиадиазол-2-тионды акрил қышқылының хлорангидридтерімен ацилдеу арқылы оның жаңа тиоэфирлерін алу реакциялары қарастырылған. 5-(Акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның әртүрлі аминді заттармен нуклеофильді қосылу реакциялары зерттелген. 5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның сулы-спиртті ортада әртүрлі H_2O_2 , J_2 , $NaNO_2$ жұмсақ әсерлі тотықтырғыштармен тотығулық конденсациялану реакциялары сипатталған. 5-(Акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның қос байланысына әртүрлі реагенттердің нуклеофильді қосылу реакциялары мен 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның әртүрлі металл тұздарының сулы ортадағы ерітінділерінде комплекс түзу реакциялары қарастырылған.

Түйін сөздер: 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион, тиол, 5-(акрилоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион.