

СИНТЕЗ 5-МЕРКАПТО-3-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА И ЕГО АЦИЛИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫМИ ХЛОРАНГИДРИДАМИ

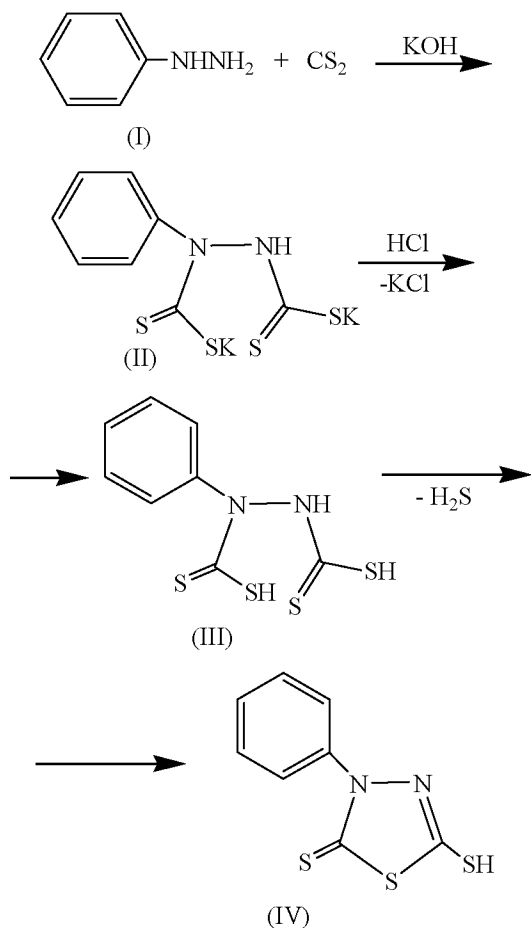
Синтезировано новое гетероциклическое производное – 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион. Взаимодействием с различными хлорангидридами получены его ацилпроизводные, являющиеся потенциально биологически активными веществами.

Поиск новых лекарственных препаратов с привлечением тиоловых соединений теоретически оправдан. Тиолы – один из простейших классов сераорганических соединений, играющих важную роль во многих химических превращениях. Это обусловлено прежде всего наличием атома серы – активного реакционного центра с переменной валентностью, а также высокой лабильностью связи S–H, расщепление которой в зависимости от условий может приводить к генерированию тиольных радикалов, тиолят-анионов и сульфенил-катионов, представляющих собой относительно стабильные и высокореакционные интермедиаты.

Важную роль играют тиолы и во многих биохимических процессах. Известно, что S–H и S–S связи белков участвуют во многих физиологи-

ческих процессах. Изучение механизма действия ряда противоопухолевых препаратов показало, что их активность обусловлена участием тканевых SH-групп опухолей в реакциях алкилирования с вводимыми препаратами. Во многих работах установлена прямая корреляция между степенью снижения тканевых SH-групп опухолей и выраженностью противоопухолевого эффекта. Из литературных данных известно, что вещества, содержащие в своей структуре фрагменты 1,3,4-тиадиазола, обладают высокой физиологической активностью [1]. 2,5-Дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы известны как антимикробные агенты, ацильные производные 2-амино-1,3,4-тиадиазола обладают антиаллергической активностью [2] и являются пестицидами [3], пестицидную активность также имеют 2,5-дизамещенные эфиры

1,3,4-тиадиазола фосфиновой и фосфорной кислот [4]. Поэтому нами проведен синтез нового тиадиазолового производного – 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона – взаимодействием фенилгидразина (I) с сероуглеродом в щелочной среде с последующим подкислением образующегося дитиокарбамата (II)



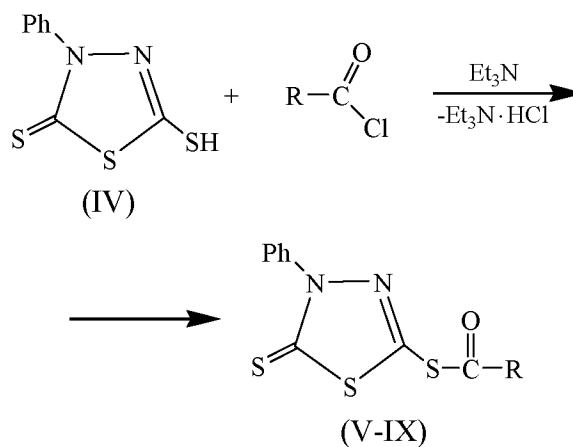
Первая стадия – взаимодействие фенилгидразина (I) с сероуглеродом проходит в сильнощелочной среде для полного присоединения сероуглерода по обоим атомам азота. Полученный двойной дитиокарбамат калия (II) подкисляли соляной кислотой до pH 3–4, образующаяся при этом дитиокарбаминовая кислота (III) сразу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

5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион вызывает интерес в плане его структурной модификации для получения новых потенциально

биологически активных веществ, так как анализ литературных данных показал, что производные на его основе изучены довольно слабо. Поэтому целью наших исследований явился синтез и изучение данного класса соединений.

Присутствие в молекуле нескольких центров с неподеленными электронными парами позволяет проводить различную химическую модификацию, в то же время наличие активных фармакофорных центров в структуре 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона – атомов азота и серы в цикле, а также фенольной, тионной и тиольной групп позволяет с большой долей вероятности предположить наличие биологической активности у данного соединения и его производных.

Вследствие изложенного нами с целью поиска новых тиадиазоловых производных изучена реакция ацилирования 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона различными хлорангидридами.



$R = C_6H_5$ (V), $o\text{-}BrC_6H_4$ (VI), $n\text{-}CH_3C_6H_5$ (VII), $CH_2=CH$ (VIII), $CH_2=C(CH_3)$ (IX).

Реакция протекает в мягких условиях с экзотермическим эффектом при температуре $(-5)\text{--}(-0)^\circ C$ в присутствии основания – триэтиламина в качестве акцептора выделяющегося хлороводорода. Полученные соединения (V–IX) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в большинстве органических растворителей. В ИК-спектрах соединений (V–IX) 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 тиадиазолового цикла.

В спектрах ЯМР 1H все протоны соединений проявляются в области слабых полей, характерных для соединений с фенильными и непредельными

Константы, выходы и данные элементного анализа синтезированных соединений (2–10)

№ соед.	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
			С	Н	S		С	Н	S
IV	73	168-170	42,51	2,62	42,47	C ₈ H ₆ N ₂ S ₃	42,45	2,67	42,50
V	89	124-125	54,56	3,07	29,05	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ OS ₃	54,52	3,05	29,11
VI	78	136-137	44,06	2,18	23,56	C ₁₅ H ₉ BrN ₂ OS ₃	44,01	2,22	23,50
VII	82	114-115	55,86	3,45	27,93	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ OS ₃	55,79	3,51	27,93
VIII	71	91-92	47,21	2,84	34,24	C ₁₁ H ₈ N ₂ OS ₃	47,12	2,88	34,31
IX	76	103-104	49,02	3,44	32,72	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ OS ₃	48,95	3,42	32,67

группами; так, фенильные протоны проявляются в виде мультиплетов в областях 7,04–7,89 м.д., протоны (CH₂=C) резонируют в виде дублета дублетов в области 5,82–6,14 м.д. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (IV–IX) приведены в таблице.

Экспериментальная часть. ИК-спектр записан на спектрометре AVATAR-320 в таблетках KBr. Спектр ЯМР ¹H записан на спектрометре Mercury-300 фирмы VARIAN с рабочей частотой 300 МГц, Tesla 587 с рабочей частотой 80 МГц при комнатной температуре в растворах CDCl₃, CCl₄ относительно внутреннего стандарта (ГМДС), (погрешность измерений ±0,1–0,2 м.д.).

5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (IV). К раствору 1,08 г (0,01 моль) фенилгидразина и 1,15 г (0,02 моль) гидроксида калия в 30 мл дистиллированной воды при температуре 10±2°С медленно добавляли 1,6 г (0,02 моль) сероуглерода. Реакционную массу перемешивали до полного растворения сероуглерода. Затем перемешивали при температуре 40±5°С в течение 2–3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°С и при перемешивании медленно прикапывали концентрированный раствор соляной кислоты до pH 3–4. Получили светло-желтые кристаллы с выходом 73 %.

5-(Бензоилтио)-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тион (V). К 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина в 30 мл абсолютного этилового спирта при температуре (–5)–(–0)°С прибавляли по каплям 1,40 г (0,01 моль) бензоилхлорида в 30 мл абсолютного бензола. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной темпера-

туре в течение 3 ч. После окончания реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали бензолом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, отгоняли растворитель. Получили 2,01 г (89 %) целевого продукта.

Соединения (VI–IX) получены по аналогичной методике для соединения (V).

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Умаров Б.Б., Иманходжаева М.М., Хусенов К.Ш., Партиев Н.А., Талитов С.А., Ибрагимов Б.Т. Синтез и кристаллическая структура продукта смешанной конденсации 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола с салициловым альдегидом ацетилацетоном // ЖОХ. 1999. Т. 35, вып. 4. С. 624-627.
- Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. М., 1987. 712 с.
- Арбузов Б.А., Ухватова Э.Н. Синтез эфиров некоторых фосфиновых и фосфорных кислот // ЖОХ. 1959. Т. 29, № 2. С. 503-506.

Резюме

5-Меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның жаңа гетероциклды туындылары синтезделді. Түрлі хлорангидриттармен әсерлесуі барысында потенциалды биологиялық белсенді заттар болып табылатын ацил туындылары алынды.

Summary

The new heterocyclic derivative – 5-mercapto-3-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-thione has been synthesized. By interaction with various acid chlorides are obtained acyl derivatives, which are potentially biologically active substances.

Институт органического
синтеза и углекислотной РК

Поступила 3.02.06г.