

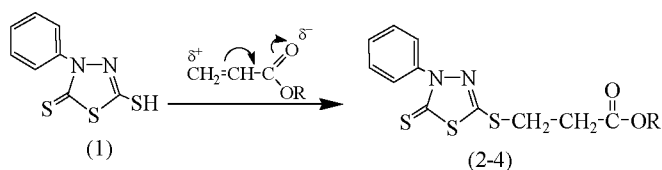
М. К. ИБРАЕВ, М. Ж. ЖУРИНОВ, А. М. ГАЗАЛИЕВ, Б. Д. КАЗЕРБАЕВА

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-МЕРКАПТО-3-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА С $\alpha$ , $\beta$ -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Изучены и осуществлены реакции взаимодействия 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с эфирами акриловой кислоты, акриламидом и его N-замещенными аналогами и простыми виниловыми эфирами.

Известно, что наличие в структуре соединения фрагмента 1,3,4-тиадиазола обуславливает их биологическую активность [1], внедрение же атомов серы зачастую приводит к снижению их токсичности [2]. 2,5-Дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы, имеющие обе эти функции, изучены недостаточно. Из литературных источников некоторые симметричные 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы известны как антимикробные агенты, ацильные производные 2-амино-1,3,4-тиадиазола обладают антиаллергической активностью [3] и являются пестицидами [3], пестицидной активностью обладают также 2,5-дизамещенные эфиры 1,3,4-тиадиазола фосфиновой и фосфорной кислот [4]. Поэтому 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазол вызывает интерес в плане его структурной модификации для получения новых потенциально биологически активных веществ.

В целях определения влияния природы заместителя на изменение биологической активности производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (1) и разработки препаративных методов получения тиоэфиров изучено взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с эфирами акриловой кислоты.



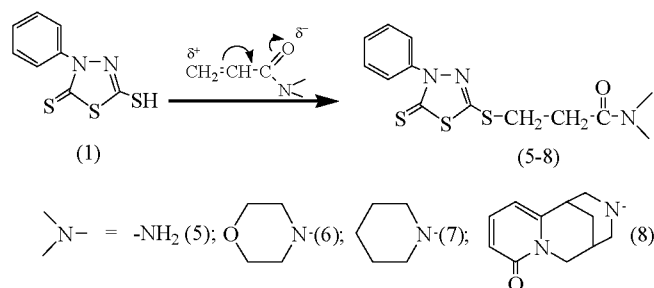
R = CH<sub>3</sub> (2); *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (3); C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (4)

Синтез проводили по схеме Михаэля в среде абсолютного этилового спирта при нагревании реакционной смеси до 40–50 °С. Реакция протекает по механизму нуклеофильного присоединения по  $\beta$ -углеродному атому двойной связи, находящемуся в сопряжении с карбонильной группой.

Характер и степень биологической активности определяются строением и природой функциональ-

ных групп в молекуле. Кроме того, как известно, пространственное строение молекулы часто оказывает решающее влияние на ее физиологическую активность, поэтому расположение атомов и групп в пространстве может привести к резкому изменению биологических свойств. В этом плане представляет интерес присоединение к двум тиольным группам 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона оптически активных молекул природных соединений, в частности алкалоидов – анабазина и цитизина, известных в медицине уникальными аналептическими, фунгицидными и антибактериальными свойствами.

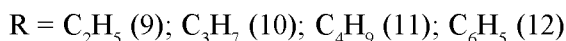
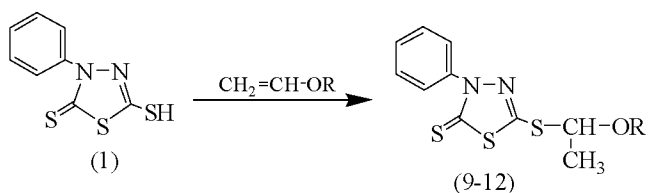
В продолжение изучения взаимосвязи «структура – биологическая активность» нами проведено взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (1) с акриламидом и его N-замещенными аналогами, получаемыми ацилированием хлорангидридом акриловой кислоты соответствующего амина (алкалоида).



Взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с акриламидами протекает в условиях, аналогичных присоединению его к эфирам акриловой кислоты.

Продолжая исследования в области поиска новых БАВ на основе 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и изучения закономерностей протекания реакций присоединения к  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельным соединениям, мы осуществили взаимодействие 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с виниловыми эфирами. Реакция протекает в мягких ус-

ловиях при эквимольном соотношении реагирующих веществ в среде абсолютного спирта.



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.

Полученные соединения представляют собой малоподвижные желтые масла, растворимые в полярных органических растворителях.

Состав и строение синтезированных соединений доказаны методами ИК-спектроскопии и данными элементного анализа.

Синтез новых производных 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона раскрывает новые возможности в синтезе биологически активных веществ. В настоящее время полученные соединения проходят испытания на различные виды активностей.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектр записан на спектрометре AVATAR-320 в таблетках KBr. В ИК-спектрах соединений (II–IV) наблюдаются характерные полосы поглощения для эфирной C=O-группы при 1730–1710 см<sup>-1</sup>, для соединений (V–IX) амидная C=O-группа проявляется в области 1670–1650 см<sup>-1</sup>, группа полос всех соединений при 1270–850 см<sup>-1</sup> относится к колебаниям тиадиазолового цикла.

**Метилловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропионовой кислоты (2).** К 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 30 мл абсолютного этилового спирта при комнатной температуре прибавляли по каплям 0,86 г (0,01 моль) метилакрилата в 30 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После окончания реакции растворитель отгоняли. Получили 2,01 г (84 %) целевого продукта. Найдено, %: С 46,09; Н 3,93; S 30,75. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 46,13; Н 3,87; S 30,79.

**Изопропиловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропионовой кислоты (3)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,14 г (0,01 моль) изопропилакрилата с выходом 81%. Найдено, %: С 49,42; Н 4,81; S 28,24. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 49,39; Н 4,74; S 28,25.

**Бутиловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропионовой кислоты (4)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,28 г (0,01 моль) бутилакрилата с выходом 75 %. Найдено, %: С 50,76; Н 5,20; S 27,09. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50,82; Н 5,12; S 27,13.

**Амид 3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропионовой кислоты (5)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 0,71 г (0,01 моль) акриламида с выходом 87 %, т.пл. 129–130 °С. Найдено, %: С 44,39; Н 3,80; S 32,31. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 44,42; Н 3,73; S 32,34.

**1-Морфолино-3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропан-1-он (6)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,41 г (0,01 моль) N-акрилоилморфолина с выходом 82 %. Найдено, %: С 48,96; Н 4,72; S 26,25. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 49,02; Н 4,66; S 26,17.

**1-Пиперидино-3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропан-1-он (7)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,39 г (0,01 моль) N-акрилоилпиперидина с выходом 86 %. Найдено, %: С 52,63; Н 5,31; S 26,28. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 52,57; Н 5,24; S 26,32.

**1-Цитизино-3-(4-фенил-5-тиоксо-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)пропан-1-он (8)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 2,42 г (0,01 моль) N-акрилоилцитизина с выходом 79 %. Найдено, %: С 56,12; Н 4,78; S 20,51. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56,14; Н 4,71; S 20,44.

**3-Фенил-5-(1-этоксипропилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тион (9)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 0,72 г (0,01 моль) винилэтилового эфира с выходом 69 %. Найдено, %: С 48,34; Н 4,77;

S 32,18. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 48,29; H 4,73; S, 32,23.

**3-Фенил-5-(1-пропоксиэтилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тион (10)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 0,86 г (0,01 моль) винилпропилового эфира с выходом 70 %. Найдено, %: C 49,94; H 5,24; S 30,85. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 49,97; H 5,16; S 30,78.

**3-Фенил-5-(1-бутоксиэтилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тион (11)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,00 г (0,01 моль) винилбутилового эфира с выходом 66 %. Найдено, %: C 51,46; H 5,61; S 29,39. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 51,50; H 5,56; S 29,46.

**3-Фенил-5-(1-феноксипропилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тион (12)** получен аналогично соединению (2) из 2,26 г (0,01 моль) 5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 1,20 г (0,01 моль) винилфенилового эфира с выходом 62 %. Найдено, %: C 55,41; H 4,11; S 27,73. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 55,46; H 4,07; S 27,76.

## 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. 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 // ЖОрХ. 1999. Т. 35, вып. 4. С. 624-627.
3. Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. М., 1987, 712 с.
4. Арбузов Б.А., Ухватова Э.Н. Синтез эфиров некоторых фосфиновых и фосфорных кислот // ЖОХ. 1959. Т. 29, вып. 2. С. 503-506.

## Резюме

5-меркапто-3-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-тионның акрил кышкылының эфирлерімен, акриламид және оның N-алмасқан аналогтарымен, сонымен қатар қарапайым винилды эфирлерімен әрекеттесу реакциясы зерттелді.

*Институт органического  
синтеза и углекислоты РК,  
г.Караганда*

*Поступила 20.01.2006 г.*