

Посвящается Я. П. Страдыню по случаю его 70-летия

В. Н. Яровенко, А. В. Широков, И. В. Заварзин, О. Н. Крупинова,
А. В. Игнатенко, М. М. Краюшкин

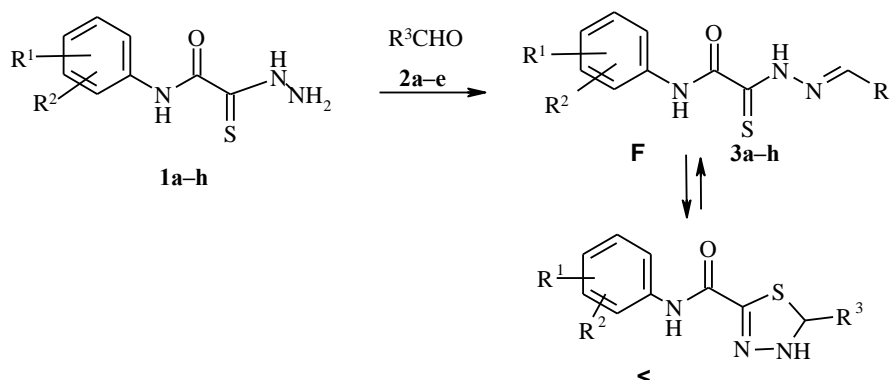
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
4,5-ДИГИДРО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-КАРБОКСАМИДА И 2-КАРБАМОИЛ-
4,5-ДИГИДРО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-1-ОКСИДА НА ОСНОВЕ
ГИДРАЗОНОВ ТИОГИДРАЗИДОВ ОКСАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан метод получения производных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамида ацилированием гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот. Окисление дигидротиадиазольного цикла указанных продуктов перекисью водорода приводит к образованию 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксидов.

Ключевые слова: гидразоны, 1,3,4-дигидротиадиазол, дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксид, 1,3,4-тиадиазол, тиогидразиды оксаминовых кислот, тиофен.

Ранее нами был разработан удобный общий метод получения моно-тиооксамидов реакцией доступных хлорацетамидов с предварительно приготовленным раствором элементарной серы в амине [1] и показано, что модификация тиоамидной группы в этих моно-тиооксамидах под действием N-нуклеофилов позволяет получать разнообразные гетаренкарбоксамиды [2–4], а при взаимодействии с гидразинами образуются тиогидразиды оксаминовых кислот типа 1 (см. схему 1) [5]. Для последних была изучена возможность превращения в производные 1,3,4-дигидротиадиазола, представляющие интерес для получения биологически активных соединений [6, 7].

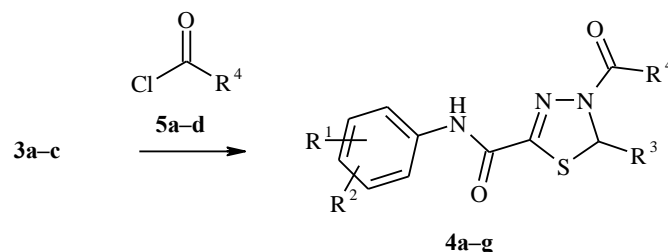
Схема 1



2 a R³ = Ph, b R³ = тиенил-2, c R³ = 4-O₂NC₆H₄, d R³ = 2-O₂NC₆H₄,
e R³ = 5-метилтиенил-2; 1, 3 R¹, R² и R³ приведены в табл. 1

В настоящей работе из тиогидразидов оксаминовых кислот **1a–h** и альдегидов **2a–e** впервые синтезированы соответствующие гидразоны **3a–h** (схема 1), на основе которых получены ранее не описанные 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамиды **4a–g** (схема 2) и 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксиды **5a–c** (схема 3).

Схема 2



4 a R¹ = R² = H, R³ = Ph, R⁴ = Me; **b** R¹ = 3-Cl, R² = 4-Cl, R³ = Ph, R⁴ = Me;
c R¹ = R² = H, R³ = Ph, R⁴ = Et; **d** R¹ = 3-Cl, R² = 4-Cl, R³ = Ph, R⁴ = Et;
e R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = Ph; **f** R¹ = R² = H, R³ = R⁴ = *rbt ybk-2*; **g** R¹ = R² = H,
R³ = *rbt ybk-2*, R⁴ = Ph; **5 a** R⁴ = Me; **b** R⁴ = Et; **c** R⁴ = Ph; **d** R⁴ = *rbt ybk-2*

Гидразоны **3a–h** были получены с выходами 60–80%. Согласно спектрам ЯМР ¹H этих соединений, они находятся в растворе в виде двух таутомерных форм: линейной **A** и циклической **B**.

Так в указанных спектрах присутствует сигнал протона в положении 5 гетероцикла формы **B** в области 6.5–7.1 м. д., а также сигнал протона фрагмента N=CH–R³ линейной формы **A** в области 8.7–9.1 м. д. По соотношению интенсивностей указанных сигналов нами было определено соотношение таутомеров **3A** и **3B** (см. табл. 1) и установлено, что на соотношение влияют заместители, находящиеся как в "альдегидном" (R³), так и в "тиогидразидном" (R¹, R²) фрагментах молекулы (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость соотношения таутомерных форм гидразонов в растворах в ДМСО-d₆ при T 297 К от заместителей

Соединение*	R ¹	R ²	R ³	Соотношение, %	
				A	B
3a	H	H	Ph	10	90
3b	3-Cl	4-Cl	Ph	0	100
3c	H	H	Тиенил-2	30	70
3d	H	H	4-O ₂ NC ₆ H ₄	0	100
3e	3-Cl	4-Cl	4-O ₂ NC ₆ H ₄	20	80
3f	3-Cl	4-Cl	2-O ₂ NC ₆ H ₄	0	100
3g	2-Me	3-Me	5-Метилтиенил-2	40	60
3h	H	3-Me	5-Метилтиенил-2	50	50

* Приведены R¹, R² и R³ для соединений **1** и **3**.

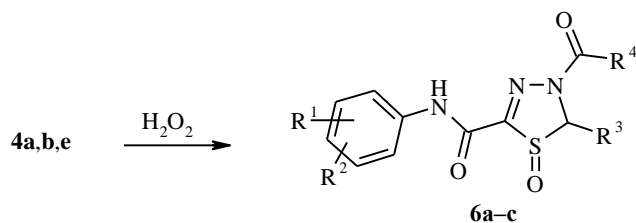
Так, введение электроноакцепторного заместителя R^3 сдвигает равновесие в сторону образования циклического продукта **Б** (соединения **3a,d**), а электроноакцепторные заместители R^1 , R^2 могут влиять противоположным образом (соединения **3d,e**).

Гидразоны **3a–h** гладко реагируют с хлорангидридами алифатических, ароматических и гетероароматических кислот, образуя при этом соответствующие 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы **4a–g**. В процессе реакции с хлорангидридами, по-видимому, взаимодействует циклическая форма **Б** гидразона.

Реакцию можно проводить в одной колбе, добавляя последовательно в раствор тиогидразида **1** в ДМФА альдегид **2** и хлорангидрид **5**.

Окисление соединений **4a,b,e**, имеющих в положениях 4 и 5 гетероцикла различные заместители, перекисью водорода в уксусной кислоте приводит к 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксидам **6a–c** с хорошими выходами.

Схема 3



6 a $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Ph$, $R^4 = Me$; **b** $R^1 = 3-Cl$, $R^2 = 4-Cl$, $R^3 = Ph$, $R^4 = Me$;
c $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = R^4 = Ph$

Таким образом, при ацилировании доступных гидразонов тиогидразидов оксаминовых кислот образуются 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы, окисление которых приводит к 2-карбамоил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксидам, содержащим различные заместители в цикле.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на приборах Bruker WM-200 (200 МГц) и WM-250 (250 МГц) в ДМСО- d_6 , спектры ЯМР ^{13}C на приборе Bruker AC-200 (50 МГц) в ДМСО- d_6 . Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT CN-6 с прямым вводом образца в источник излучения, энергия ионизации 70 эВ и управляющее напряжение 1.75 кВ. ИК спектры сняты на приборе Spесord M-80 для таблеток KBr. Температуры плавления измерены на нагревательном столике Voetius и не корректировались. Для анализа всех реакционных масс и контроля чистоты выделенных продуктов использовался метод ТСХ на пластинах Silufol UV-254, в системах растворителей этилацетат–гексан, 1:2 (**3a–h**, **5a–g**) и 1:1 (**6a–c**).

Характеристики соединений **3**, **4** и **6** приведены в табл. 2.

Тиогидразиды оксаминовых кислот 1a–h получены по методике работы [5].

Характеристики соединений 3, 4, 6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Масс-спектр, m/z	Т. пл., °C	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Выход, %
		C	H	N	S	Cl				
3a	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$	<u>63.54</u> 63.58	<u>4.67</u> 4.62	<u>14.85</u> 14.83	<u>11.30</u> 11.32	–	283	153–155	6.60 (1H, c, S–CH–(Б)); 7.00 (2H, м, C_6H_5); 7.40 (7H, м, C_6H_5); 7.90 (1H, д, $J = 7.9$, C_6H_5); 8.90 (c, N=CH (А)); 9.15 (c, NH(Б)); 10.00 (c, 2 NH (Б)); 10.10 (c, NH (А)); 10.30 (c, NH (А))	76
3b	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$	<u>51.19</u> 51.15	<u>3.11</u> 3.15	<u>11.90</u> 11.93	<u>9.12</u> 9.10	<u>20.15</u> 20.13	352	165–167	6.65 (1H, c, S–CH–(Б)); 7.40–7.60 (4H, м, C_6H_5 (Б)); 7.90 (1H, д, $J = 7.92$, C_6H_5 (Б)); 8.10 (1H, c, C_6H_5 (Б)); 9.40 (1H, c, NH (Б)); 10.50 (1H, c, NH (Б))	79
3c	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>54.00</u> 53.96	<u>3.85</u> 3.83	<u>14.50</u> 14.52	<u>22.17</u> 22.16	–	289	153–156	6.60 (c, S–CH–(Б)); 6.80–7.70 (8H, м, C_6H_5); 8.90 (c, N=CH (А)); 9.15 (c, NH(Б)); 10.00 (c, 2NH (Б)); 10.10 (c, NH (А)); 10.30 (c, NH (А))	61
3d	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	<u>54.91</u> 54.87	<u>3.64</u> 3.68	<u>17.09</u> 17.06	<u>9.74</u> 9.77	–	328	202–204	6.75 (1H, c, S–CH–(Б)); 7.10 (1H, т, $J = 7.4$, C_6H_5 (Б)); 7.30 (2H, т, $J = 7.6$, C_6H_5 (Б)); 7.70 (4H, м, C_6H_5 (Б)); 8.30 (2H, д, $J = 8.9$, C_6H_5 (Б)); 9.40 (1H, c, NH (Б)); 10.20 (1H, c, NH (Б))	79
3e	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	<u>45.36</u> 45.35	<u>2.57</u> 2.54	<u>14.07</u> 14.10	<u>8.12</u> 8.07	<u>17.81</u> 17.85	396	203–206	6.80 (c, S–CH–(Б)); 7.50 (д, $J = 8.7$, C_6H_5); 7.70 (3H, м, C_6H_5); 8.10 (2H, м, C_6H_5); 8.30 (3H, м, C_6H_5); 8.70 (c, CH=N (А)); 9.50 (c, NH(Б)); 10.50 (c, NH (Б))	85
3f	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	<u>45.32</u> 45.35	<u>2.51</u> 2.54	<u>14.14</u> 14.10	<u>8.05</u> 8.07	<u>17.87</u> 17.85	396	190–192	7.00 (1H, c, S–CH–(Б)); 7.50–7.75 (4H, м, C_6H_5 (Б)); 7.90 (1H, м, C_6H_5 (Б)); 8.10 (2H, м, C_6H_5 (Б)); 9.50 (1H, c, NH (Б)); 10.50 (1H, c, NH (Б))	81
3g	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>57.92</u> 57.98	<u>5.23</u> 5.17	<u>12.73</u> 12.68	<u>19.30</u> 19.35	–	331	134–136	2.10 (м, CH_3); 2.20 (c, CH_3); 2.30 (c, CH_3); 2.40 (c, CH_3); 6.60 (c, S–CH–(Б)); 6.80–7.70 (5H, м, C_6H_5); 8.90 (c, N=CH (А)); 9.15 (c, NH(Б)); 9.60 (c, NH (Б)); 10.10 (c, NH (А)); 10.35 (c, NH (А))	56

3h	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	<u>56.79</u> 56.76	<u>4.74</u> 4.76	<u>13.21</u> 13.24	<u>20.24</u> 20.20	–	317	116–118	2.20 (3H, c, CH ₃); 2.55 (3H, c, CH ₃); 6.60 (c, S–CH–(B)); 6.80–7.70 (7H, m, C ₆ H ₅); 8.90 (c, N=CH (A)); 9.15 (c, NH(B)); 10.00 (c, 2 NH (B)); 10.10 (c, NH (A)); 10.30 (c, NH (A))	54
4a*	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	<u>62.71</u> 62.75	<u>4.68</u> 4.65	<u>12.88</u> 12.91	<u>9.89</u> 9.85	–	325	144–147	2.40 (3H, c, CH ₃); 7.20 (2H, m, CH, C ₆ H ₅); 7.40 (7H, m, C ₆ H ₅); 7.75 (2H, d, J = 7.6, C ₆ H ₅); 10.50 (1H, c, NH)	87
4b	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	<u>51.76</u> 51.79	<u>3.34</u> 3.32	<u>10.64</u> 10.66	<u>8.10</u> 8.13	<u>18.01</u> 17.98	393	175–178	2.40 (3H, c, CH ₃); 7.20 (1H, c, CH); 7.40 (5H, m, C ₆ H ₅); 7.70 (2H, m, C ₆ H ₅); 8.10 (1H, c, C ₆ H ₅); 10.65 (1H, c, NH)	80
4c	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>63.66</u> 63.70	<u>5.02</u> 5.05	<u>12.41</u> 12.38	<u>9.42</u> 9.45	–	339	152–161	1.00 (3H, t, CH ₃); 2.85 (2H, m, J = 7, CH ₂); 7.20 (2H, m, CH, C ₆ H ₅); 7.40 (7H, m, C ₆ H ₅); 7.75 (2H, d, J = 7.92, C ₆ H ₅); 10.50 (1H, c, NH)	82
4d	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	<u>52.93</u> 52.95	<u>3.71</u> 3.70	<u>10.27</u> 10.29	<u>7.87</u> 7.85	<u>17.34</u> 17.37	407	164–167	1.00 (3H, t, CH ₃); 2.80 (2H, m, J = 7, CH ₂); 7.20 (1H, c, CH); 7.40 (5H, m, C ₆ H ₅); 7.70 (3H, m, C ₆ H ₅); 8.10 (2H, c, C ₆ H ₅); 10.65 (1H, c, NH)	82
4e	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	<u>68.23</u> 68.20	<u>4.40</u> 4.42	<u>10.81</u> 10.84	<u>8.32</u> 8.28	–	387	176–180	7.10 (1H, t, J = 7.4, CH, C ₆ H ₅); 7.40–7.60 (13H, m, CH, C ₆ H ₅); 8.00 (2H, d, J = 7.9, C ₆ H ₅); 10.40 (1H, c, NH)	74
4f	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₃	<u>54.14</u> 54.12	<u>3.31</u> 3.28	<u>10.49</u> 10.52	<u>24.11</u> 24.08	–	399	179–182	7.00 (1H, m, C ₆ H ₅); 7.20 (4H, m, Het, CH, C ₆ H ₅); 7.40 (2H, m, C ₆ H ₅); 7.55 (1H, m, Het); 7.75 (2H, m, Het, C ₆ H ₅); 8.00 (1H, m, C ₆ H ₅); 8.25 (1H, d, J = 7.9, C ₆ H ₅); 10.55 (1H, c, NH)	70
4g	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	<u>61.09</u> 61.05	<u>3.83</u> 3.84	<u>10.72</u> 10.68	<u>16.33</u> 16.30	–	393	189–192	7.00 (1H, t, J = 7.4, C ₆ H ₅); 7.10 (1H, t, J = 7.4, C ₆ H ₅); 7.30–7.80 (10H, m); 8.00 (2H, d, J = 7.9, C ₆ H ₅); 10.45 (1H, c, NH)	67
6a**	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	<u>59.78</u> 59.81	<u>4.47</u> 4.43	<u>12.34</u> 12.31	<u>9.42</u> 9.39	–	341	208–212	2.60 (3H, c, CH ₃); 7.00 (1H, c, CH); 7.20 (1H, t, J = 7.4, C ₆ H ₅); 7.35 (7H, m, C ₆ H ₅); 7.75 (2H, d, J = 7.9, C ₆ H ₅); 10.75 (1H, c, NH)	71
6b	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	<u>49.80</u> 49.77	<u>3.17</u> 3.19	<u>10.22</u> 10.24	<u>7.85</u> 7.82	<u>17.31</u> 17.28	409	237–240	2.60 (3H, c, CH ₃); 7.20 (1H, c, CH); 7.40 (5H, m, C ₆ H ₅); 7.70 (2H, m, C ₆ H ₅); 8.10 (1H, c, C ₆ H ₅); 10.85 (1H, c, NH)	65
6c	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	<u>65.47</u> 65.49	<u>4.28</u> 4.25	<u>10.39</u> 10.41	<u>7.91</u> 7.95	–	403	220–224	7.10 (1H, t, J = 7.37, C ₆ H ₅); 7.40–7.60 (13H, m, CH, C ₆ H ₅); 8.00 (2H, d, J = 8.38, C ₆ H ₅); 10.70 (1H, c, NH)	46

* Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.1, 69.6, 120.9, 124.7, 125.5, 128.6, 128.7, 128.75, 137.3, 140.9, 147.0, 156.8, 169.3.

** Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.8, 85.1, 120.8, 124.8, 126.3, 127.0, 128.0, 128.8, 129.3, 129.4, 132.05, 137.4, 147.8, 156.5, 169.6.

N-Арил-2-арилиден(гетарилиден)гидразино-2-тиооксацетамиды (гидразоны тиогидразидов оксаминовых кислот) (3a-h) (общая методика). К 1 ммоль тиогидразида оксаминовой кислоты **1** в 5 мл этилового спирта добавляют 1.1 ммоль альдегида **2**. Реакционную смесь кипятят в течение 20 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок продукта **3** отфильтровывают и промывают горячим этанолом.

4-Ацетил-N-арил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамиды (4a-g) (общая методика). А. К 1 ммоль тиогидразона **3a-c**, растворенному в 3 мл ДМФА, при комнатной температуре прибавляют 1.5 ммоль хлорангидрида **5a-d**. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, затем выливают в воду, выпавший осадок продукта **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Б. К 1 ммоль тиогидразида оксаминовой кислоты **1a,b** в 3 мл ДМФА добавляют 1.1 ммоль альдегида **2a**. Реакционную смесь выдерживают 10 мин при температуре 50 °С, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 1.5 ммоль хлорангидрида **5a**. Реакционную массу перемешивают 2 ч и выливают в воду, выпавший осадок продуктов **4a,b** отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения **4a** и **4b** 52 и 47% соответственно. Продукты идентичны образцам, полученным по методике А (т. пл., спектры ЯМР ¹H и масс-спектры).

N-Арил-4-ацетил-2-карбамоил-N-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-1-оксиды (6a-c) (общая методика). К 0.5 ммоль дигидротиадиазола **3** в 8 мл уксусной кислоты добавляют 2 мл 15% H₂O₂. Реакционную смесь кипятят 15 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают и из него с помощью ТСХ (гексан-этилацетат, 1:1) выделяют оксиды **6a-c**. ИК спектр, ν, см⁻¹: **6a** – 1040 (S=O), **6b** – 1032 (S=O), **6c** – 1028 (S=O).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. M. Krayushkin, V. N. Yarovenko, I. V. Zavarzin, A. Yu. Martynkin, *12th International Conference of Organic Synthesis, Book of Abstr.*, Florence, Italy, 1998, 106.
2. В. Н. Яровенко, С. А. Косарев, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2002 (1998).
3. В. Н. Яровенко, С. А. Косарев, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 753 (1999).
4. В. Н. Яровенко, С. А. Косарев, А. В. Широков, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1487 (2000).
5. В. Н. Яровенко, А. В. Широков, О. Н. Крупинова, И. В. Заварзин, М. М. Краюшкин, *ЖОрХ*, **39**, 1204 (2003).
6. К. Toyooka, T. Kasai, S. Hori, Y. Kawashima, M. Shibuya, S. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2837 (1991).
7. B. Szczepankiewicz, G. Liu, H. Jae, A. Tasker, I. Gunawardana, T. von Geldern, S. Gwaltney, J. Wu-Wong, L. Gehrke, W. Chiou, R. Credo, J. Alder, M. Nukkala, N. Zielinski, K. Jarvis, K. Mollison, D. Frost, J. Bauch, Y. Hui, A. Claiborne, Q. Li, S. Rosenberg, *J. Med. Chem.*, **44**, 4416 (2001).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991
e-mail: yarov@mail.ioc.ac.ru

Поступило в редакцию 04.07.2003