

На правах рукописи

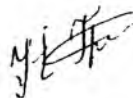
ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛИЛ-2-ТИОУКСУСНОЙ  
КИСЛОТЫ**

02.00.03 - "Органическая химия"

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



Москва - 2000 г.

Работа выполнена в Российском государственном университете нефти и газа им. И.М.

Губкина

Научный руководитель	доктор химических наук, профессор В.И. КЕЛАРЕВ
Научный консультант	кандидат химических наук, в.н.с. М.А. СИЛИН
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор С.А. ШЕВЕЛЕВ кандидат химических наук, с.н.с. А.В. ТАРАКАНОВА
Ведущая организация	Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого

Защита состоится " 25 " сентября 2000 г. в 12 час в ауд. 102 на заседании  
Диссертационного совета Д 053.27.11 при Российском государственном университете  
нефти и газа им. И.М. Губкина по адресу:

117917, ГСП-1, Москва В-295, Ленинский проспект, д. 65.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Университета

Автореферат разослан " 21 " сентября 1999 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
кандидат технических наук



Иванова Л.В.

*Общая характеристика работы*

*Актуальность темы* Химия производных бензотиазола является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной химии гетероциклических соединений, что связано со своеобразием их свойств и большой практической ценностью. Соединения ряда бензотиазола применяются в качестве противомикробных средств, пестицидов, фотосенсибилизаторов в цветной и ИК-фотографии, красителей (полиметиновые красители), стабилизаторов полимерных материалов и т.д. Среди разнообразных производных этого ряда особый интерес представляет 2-меркаптобензотиазол - крупнотоннажный промышленный продукт, проявляющий уникальные свойства. С одной стороны это соединение под названием "мебитизол" нашло широкое применение в медицинской практике в качестве холеретического средства для лечения острых и хронических холангитов и холециститов. С другой стороны 2-меркаптобензотиазол (МБТ, каптакс) является одним из основных промышленных ускорителей вулканизации и эффективным ингибитором старения каучуков.

В то же время анализ литературного материала показывает, что в последние годы большое внимание исследователей привлекают гетерил-, гетерилокси-, гетериламино- и гетерилтиоуксусные кислоты и их производные, так как среди них найдены вещества с высокой и разносторонней биологической активностью и широким спектром прикладных свойств. Однако о бензотиазоллил-2-тиоуксусной кислоте и ее функциональных производных до настоящего времени имеются крайне ограниченные и противоречивые сведения. Соединения такого типа кроме самостоятельного значения представляют значительный интерес как реакционноспособные синтоны при получении пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами, содержащими бензотиазоллил-2-тиометилные заместители. Сочетание в одной молекуле азотсодержащего гетероциклического и бензотиазоллильного фрагментов позволяет надеяться на возможность синтеза потенциальных биологически активных веществ, а также перспективных соединений с различными областями практического использования.

В силу всего сказанного надо полагать, что исследования в области модификации МБТ, направленные на разработку методов синтеза и изучение химических превращений функциональных производных бензотиазоллил-2-тиоуксусной кислоты, являются весьма актуальными и перспективными. Актуальность темы диссертации связана также и с решением задачи расширения полупродуктов тонкого органического синтеза, химических реактивов и веществ, обладающих ценным комплексом полезных свойств.

*Цель работы* Основная цель настоящего исследования заключалась в разработке общих вопросов синтеза и изучении химических превращений функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты, а также в выявлении соединений с практически полезными свойствами. В соответствии с этим в работе решались следующие конкретные задачи:

1 Разработка препаративных способов получения бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты и ее основных функциональных производных - хлорангидрида, нитрила, эфиров, амида, N-замещенных амидов, тиоамида, иминоэфиров и их солей, гидразида.

2 Разработка препаративных методов получения производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты с использованием в качестве ключевых соединений метилового иминоэфира (синтез амидинов, N-фениламидразона, N-цианоамидина, N-ацилиминоэфиров, N-цианоиминоэфира) и гидразида (синтез N,N-диацилгидразинов, N-ацилгидразонов, 1-ацил-4-R-семикарбазидов, 1-ацил-4-R-тиосемикарбазидов и 1,4-диацилтиосемикарбазидов).

3. Систематическое изучение реакций циклоконденсации различных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты с бифункциональными нуклеофильными реагентами (1,2-диаминами, β-аминоспиртами, тиогликолевой и хлоруксусной кислотой, иминоэфирами, фенилгидразином, гидроксиламином, N-замещенными бигуанидами), а также с хлорангидридами кислот и N-оксидами нитрилов, приводящих к производным пятичленных азотсодержащих гетероциклов с двумя ( $\Delta^2$ -имидазолином,  $\Delta^2$ -оксазолином, тиазолам, тиазолидин-4-оном) и тремя гетероатомами (1,2,4-триазолам, 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолам) и N-замещенным 2,4-диамино-сим-триазином, содержащим бензотиазолил-2-тиометильные радикалы.

4 Изучение некоторых химических превращений синтезированных 1,2,4-триазолин-5-тионов и 3-амино-1,2,4-оксадиазолов

5 Поиск путей возможного практического применения синтезированных соединений

*Научная новизна* Впервые на примере нитрила бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты систематически изучена реакция Пиннера в ряду S-замещенных тиоацетонитрилов и синтезированы соответствующие иминоэфиры и их гидрохлориды. Впервые установлено, что при взаимодействии эфиров бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты с гидразингидратом в зависимости от условий реакции наряду с целевым гидразидом в качестве побочного продукта образуется 2-гидразинобензотиазол за счет гидразинолиза по связи C-S.

Впервые большая серия функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (метильный эфир, нитрил, тиоамид, амидоксим, метильный иминоэфир и его гидрохлорид, гидразид, N-ацилгидразоны, 1-ацилтиосемикарбазиды, N-фениламидразон, N-ацилиминоэфиры, N-цианоиминоэфир, N-цианоамидин и N,N'-

диацилгидразины) была использована в качестве полупродуктов для получения разнообразных производных азолов, 1,2,4-триазолов, 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолизолов, а также аминопроизводных сим-триазина с бензотиазолил-2-тиометильными фрагментами.

Впервые с помощью спектроскопии ПМР показано, что N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гидразоны альдегидов и кетонов в растворах ДМСО существуют в виде смеси стереоизомерных форм за счет геометрической изомерии относительно связи C=N (E- и Z-изомеры) и поворотной изомерии за счет заторможенного амидного вращения вокруг связи C-N (E и Z-изомеры)

Установлено, что при внутримолекулярной гетероциклизации 1-(бензотиазолил-2-тиоацетил)-4-R-тиосемикарбазидов характер образующихся веществ зависит от условий проведения процесса - в щелочной среде продуктами реакции являются 1,2,4-триазоли-5-тионы, а при обработке йодом в щелочной среде - 2-(R-амино)-1,3,4-оксадиазолы.

*Практическая ценность* Разработаны препаративные методы получения широкого круга функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты и различных азотсодержащих гетероциклических систем, включающих бензотиазолильные фрагменты, которые обеспечивают высокий выход и чистоту целевых соединений. Полученные результаты представляют интерес как в теоретическом аспекте, так и для практического осуществления направленного синтеза соединений с заранее заданной структурой.

Среди синтезированных в данной работе производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты и бисгетероциклических соединений в результате направленного биоскрининга выявлены вещества, проявляющие притивомикробную, противогрибковую, противосудорожную, бронхолитическую, курареподобную и радиозащитную активность, а также диуретическое действие при умеренной или низкой токсичности.

В результате проведенных испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, являющиеся эффективными стабилизаторами для дизельных топлив и бензинов, содержащих нестабильные компоненты вторичного происхождения, полифункциональными и антиокислительными присадками к смазочным маслам.

*Апробация работы* Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на I и II Международных научно-технических конференциях "Актуальные проблемы химии и химической технологии" (Иваново, 1997, 1999), X и XI Всероссийских конференциях по химическим реактивам "химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии" (Реактив-97. Реактив-98) (Москва, 1997; Уфа, 1998), XVI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 1998), III Научно-технической конференции "Актуальные проблемы состояния и развития нефтяного

комплекса России" (Москва, 1997,1999), V Международной конференции по интенсификации нефтехимических процессов "Нефтехимия-99" (Нижекамск, 1999), XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1999), XII Международной конференции по производству и применению химических реактивов и реагентов "Реактив-99" (Уфа-Москва, 1999), Всероссийских научно-технических конференциях "Современные технологии текстильной промышленности "Текстиль-97" и "Текстиль-99" (Москва, 1997, 1999)

*Публикации* По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей и 12 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

*Объем и структура диссертации* Диссертационная работа изложена на страницах машинописного текста и содержит 33 таблицы и 7 рис. Диссертация состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы, обсуждение результатов и экспериментальную часть, выводов и списка использованной литературы (346 наименований).

#### *Основное содержание диссертации*

### **1. Синтез функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты**

Первоначально нами были разработаны препаративные методы получения бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (1) и ее основных функциональных производных - хлорангирида (2), сложных эфиров (3а-ж), амида (4), N-замещенных амидов (5а-ж) и нитрила (6) с использованием в качестве ключевого соединения 2-меркаптобензотиазола (МБТ) (см. схему 1).

Бензотиазолил-2-тиоуксусная кислота (1) синтезирована с выходом 85% при кипячении МБТ с хлоруксусной кислотой в водном растворе щелочи с последующей нейтрализацией реакционной смеси конц. HCl при 0°C, а также с выходом 80% взаимодействием 2-хлорбензотиазола с тиогликолевой кислотой в пиридине (кипячение, 3 ч).

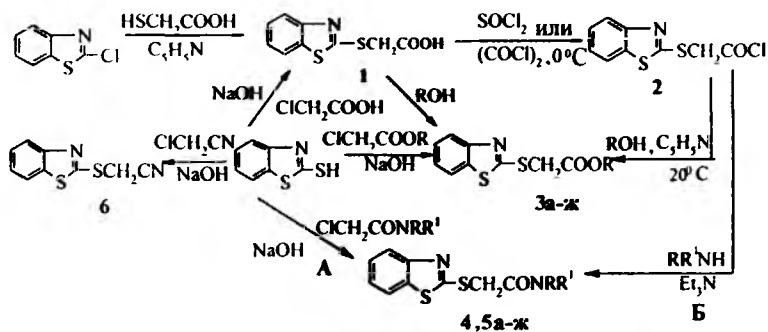
При кипячении кислоты 1 с избытком тионилхлорида в безводном бензоле с выходом 87% образуется хлорангидрид бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (2). В то же время реакция (0°C, 20°C, 1 ч) кислоты 1 с оксалилхлоридом в безводном ТГФ в присутствии каталитических количеств ДМФА приводит к хлорангидриду 2 практически с количественным выходом.

С целью поиска эффективных методов синтеза сложных эфиров бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (3а-ж) были исследованы следующие способы: алкилирование МБТ эфирами хлоруксусной кислоты в щелочной среде, этерификация кислоты 1 спиртами и фенолами в присутствии конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, этерификация кислоты 1 в присутствии различных активирующих и конденсирующих агентов (Me<sub>3</sub>SiCl, N,N'-карбонилдимидазола, MeSO<sub>2</sub>Cl в

присутствии Et<sub>3</sub>N, комплекса ДМФА с дифенилхлорфосфатом и др.), а также ацилирование спиртов и фенолов хлорангидридом **2**. Последний способ является наиболее удобным препаративным методом получения эфиров **3а-ж** - при взаимодействии (20-30°C, 2-3 ч) спиртов и фенолов с хлорангидридом **2** в присутствии пиридина в безводном диоксане или дихлорметане выход целевых эфиров **3а-ж** составляет 76-89%.

Схема 1

Получение бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты, ее хлорангидрида, сложных эфиров, амида, N-замещенных амидов и нитрила



3: R= Me (а), Et (б), Bu (в), C<sub>6</sub>H<sub>17</sub> (г), тетрагидрофурурил (д), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж); 4: R= R'= H. 5 R= C<sub>6</sub>H<sub>17</sub>, R'= H (а), R= 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'= H (б); R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'= H (в); R+ R'= (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (г), R= тиазолил-2 R'= H (д); R= HO-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, R'= PHCH<sub>2</sub> (е); R= пиридил-2. R'= H (ж)

Взаимодействием МБТ с хлорацетамидом или с N-замещенными хлорацетамидами в водном спирте или в водном диоксане (кипячение, 2-3 ч) в присутствии эквивалентного количества щелочи с выходами 67-78% синтезированы амид (**4**) и N-замещенные амиды бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (**5а-ж**) (метод А). Установлено, что N-замещенные амиды более целесообразно получать ацилированием соответствующих аминов хлорангидридом **2** в присутствии триэтиламина в диоксане или ТГФ (кипячение, 3-5 ч) (метод Б). В этих условиях N-замещенные амиды **5а-ж** образуются с выходами 76-89%. Нитрил бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (**6**) синтезирован с выходом 90% в результате алкилирования МБТ хлорацетонитрилом в водном растворе щелочи при 20°C.

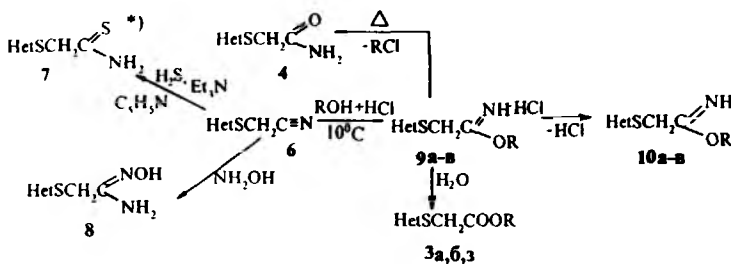
В данной работе хлорангидрид **2**, метиловый эфир **3а** и нитрил **6** были использованы в качестве ключевых соединений при получении других производных кислоты **1**.

Взаимодействием нитрила **6** с сероводородом в пиридине при 30-35°C с выходом 78-82% синтезирован тиоамид бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (**7**). Реакцией нитрила **6** с

гидроксиламино. генерированном из его гидрохлорида действием карбоната натрия (молярное соотношение  $6 : \text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl} : \text{Na}_2\text{CO}_3 = 1:1,3 \text{ } 0,65$ ), в водном спирте (кипячение, 3-4 ч) с выходом 85% получен амидоксим бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (8).

Схема 2

Синтез функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты на основе бензотиазолил-2-тиоацетонитрила (6)



R = Me (3a, 9a, 10a), Et (3б, 9б, 10б), MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (3з, 9в, 10в)

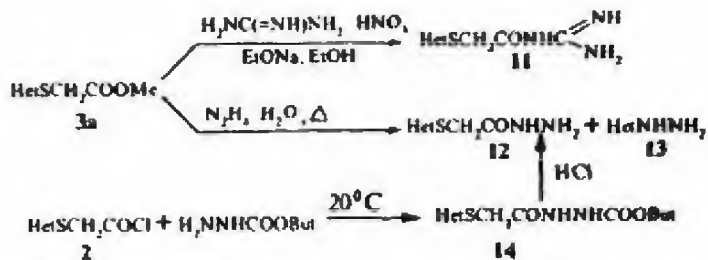
В результате взаимодействия нитрила 6 со спиртами и HCl-газом в 1,2-диметоксизтане при 10-15°C с последующим выдерживанием реакционной смеси при 20°C в течение 3-х суток с выходами 85-92% образуются дигидрохлориды иминоэфиров бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты, которые при выдерживании в вакууме над твердой KOH количественно превращались в гидрохлориды соответствующих иминоэфиров 9а-в. Гидрохлориды иминоэфиров 9а-в разлагаются с образованием амида 4 при нагревании их до температуры плавления в течение 3-5 мин (перегруппировка Пиннера), а при гидролизе (35-40°C, 1-1,5 ч) превращаются с выходами 84-88% в соответствующие эфиры 3а,б,з.

При обработке суспензий солей 9а-в в эфире водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или 10%-ным раствором KOH при 0-5°C с выходами 88-92% получены иминоэфиры бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (10а-в)

Взаимодействием метилового эфира 3а с гуанидином, генерированном из нитрата гуанидина действием этилата натрия, в абсолютном этаноле (кипячение, 6 ч) с выходом 76% синтезирован N-(бензотиазолил-2-тиоацетил)гуанидин (11).

<sup>\*)</sup> Het = бензотиазолил-2





При кипячении метилового эфира 3a с 80%-ным гидразингидратом (молярное соотношение 1:1,5) в пропанол-2 в течение 2,5-3 ч была получена смесь (~3:1; согласно данным хромато-масс-спектрометрии) гидразида 12 (M<sup>r</sup> 239) и 2-гидразинобензотиазола (13; M<sup>r</sup> 165). При помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии из этой смеси были выделены и идентифицированы индивидуальные гидразид 12 и гидразин 13.

Образование значительных количеств гидразина 13 связано с конкурентным гидразинолизом связи Het-S в исходном эфире 3a, протекающим в данных условиях наряду с гидразинолизом сложноэфирной группировки.

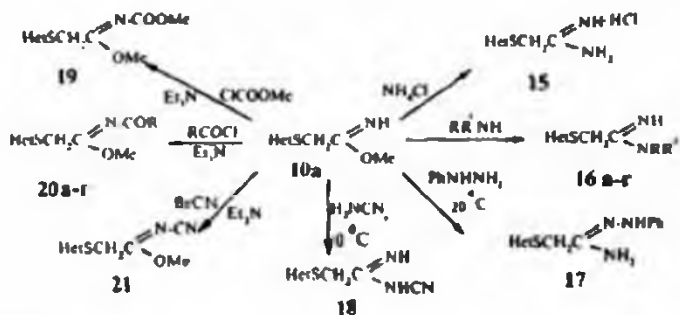
Мы установили, что при проведении реакции в метаноле или этаноле при 50-55°C в течение 2-2,5 ч при использовании 25%-ного гидразин-гидрата и молярном соотношении метиловый эфир 3a : N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> : H<sub>2</sub>O, равном 1:1,25, выход целевого гидразида 12 составляет 74-78%, причем в данных условиях в реакционной смеси не было обнаружено даже следов побочного гидразина 13.

Гидразид 12 был также получен двухстадийным синтезом из хлорангидрида 2: алкилирование трет-бутилового эфира гидразинкарбоновой кислоты в ТГФ (0°C; 20°C, 12 ч) приводит к N-(бензотиазол-2-тиоэтил)-N'-(трет-бутоксикарбонил)гидразину (14), при гидролизе которого разбавленной HCl в ТГФ с выходом 72% образуется гидразид 12.

Метиловый иминоэфир 10a был использован в качестве исходного соединения в синтезе амидинов, амидраонов и N-замещенных иминоэфиров бензотиазольного ряда (см. схему 3).

Гидрохлорид амидина бензотиазол-2-тиоуксусной кислоты (15) синтезирован с выходом 88% при обработке спиртового раствора иминоэфира 10a хлоридом аммония при 50-60°C. При нагревании эквимолекулярных количеств иминоэфира 10a и первичных или вторичных аминов в абсолютном метаноле с выходами 74-82% образуются N-замещенные или N,N-дизамещенные амидины бензотиазол-2-тиоуксусной кислоты (16a-г).

При взаимодействии иминоэфира 10a с фенилгидразином в абсолютном метаноле при 20°C синтезирован N<sup>1</sup>-фениламидразон бензотиазол-2-тиоуксусной кислоты (17), а при обработке (0°C, 0,5 ч; 35-40°C, 1 ч) эквимольным количеством гидразида образуется N-цианоамидин 18.

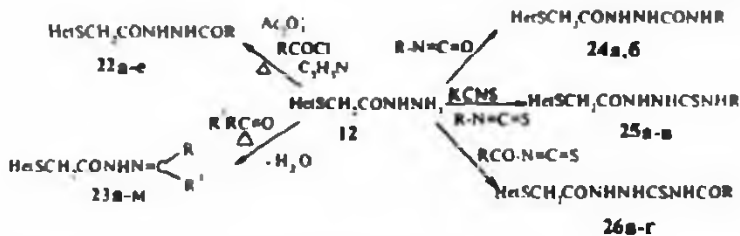


16 R = Bu, R' = H (a), R = R' = Et (б); R+R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (в), R = Ph, R' = H (г); 20: R = Me (а), Ph (б), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (в), HetSCH<sub>2</sub> (г)

Ацилирование иминозифира 10а метилхлорформатом или хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии триэтиламина с выходами 68-77% синтезированы соответственно метиловый N-(метоксикарбонил)иминозифир (19) и метиловые N-ацилиминозифиры бензотриазолил-2-тиоуксусной кислоты (20а-г). В аналогичных условиях из иминозифира 10а, бромциана и триэтиламина в безводном эфире с выходом 73% получен метиловый N-цианоиминозифир 21.

Ацилирование гидразида 12 уксусным ангидридом или хлорангидридами кислот в пиридине (выпачение, 2 ч) приводит с выходами 72-85% к N-ацил-N'-(бензотриазолил-2-тиоацетил)гидразидам (22а-е) (см схему 4).

Схема 4



22 R = Me (а), Ph (б), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (г), HetSCH<sub>2</sub> (а), ClCH<sub>2</sub> (е); 23: R = R' = Me (а); R = i-Pr, R' = H (б), R = Pr, R' = Bu (в); R+R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (г); R = Ph, R' = H (а); R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = H (а); R = 2-HO-3-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = H (ж), R = 4-HO-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R' = H (з), R = фурил-2, R' = H (и); R = 5-нитрофурил-2, R' = H (к); R = имидолл-3, R' = H (а); R+R' = 2-оксо-1Н-имидолл-3-илден (м); 24: R = Ph (а), нафтил-1 (б); 25: R = H (а), CH<sub>2</sub>-CHCH<sub>2</sub> (б), Ph (в); 26: R = Ph (а), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (в), HetSCH<sub>2</sub> (г)



27 R=H (а), Bu (б), C<sub>11</sub>H<sub>23</sub> (в), NCCN.CH<sub>3</sub> (г), PhCH<sub>2</sub> (д), 4-HO-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (е), тиенил-2-метил (ж); 28 R=H (а), Me (б)

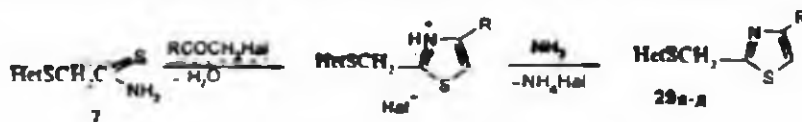
Реакции проводились при кипячении эквимолекулярных количества реагентов в абсолютном этаноле в течение 4-6 ч: в этих условиях выходы целевых гетероциклов составляют 64-82%.

В ИК спектрах  $\Delta^2$ -имидазолинов 27а-ж и  $\Delta^1$ -оксазолинов 28а,б имеются интенсивные полосы поглощения при 1625-1605 и 1655-1650 см<sup>-1</sup>, характерные для валентных колебаний группы C=N. В спектрах ПМР  $\Delta^2$ -имидазолинов 27б-ж сигналы протонов имидазолинового кольца представлены в виде несимметричного мультиплета в интервале 4,08-4,35 м.д. (система AA'BB'). В спектре оксазолина 28а сигналы метиленовых протонов цикла проявляются в виде симметричного мультиплета в интервале 4,36-4,42 м.д. (система A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>). Сигналы протонов SCH<sub>2</sub>-групп в спектрах всех гетероциклов наблюдаются в виде синглетов при 3,48-3,78 м.д.

## 2.2 Синтез производных тиазоли. $\Delta^2$ -тиазолина и тиазолидина

В данной работе для синтеза бензотиазолилтиазолов мы использовали взаимодействие тиоамида бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (7) с  $\alpha$ -галогенметилкетонами (метод Гантца)

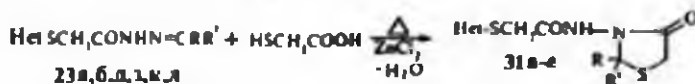
Циклоконденсацию тиоамида 7 с  $\alpha$ -галогенметилкетонами проводили при кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в этаноле в течение нескольких часов. Образующиеся при этом гидрогалогениды бензотиазолилтиазолов обработкой водным раствором аммиака были превращены в свободные основания - 2-(бензотиазолил-2-тиометил)-4-R-тиазолы (29а-е).



Hal= Cl, Br. 29 R= Me (а), Ph (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), тиенил (д)

При кипячении эквимолекулярных количества гидрохлорида иминоэфир 9а и 2-аминоэтанотиола в абсолютном метаноле в течение 1,5-2 ч с выходом 77% получен 2-(бензотиазолил-2-тиометил)- $\Delta^1$ -тиазолин (30)

Установлено, что при взаимодействии N-ацилтидразидов 23а,б,д,ж,л с гликолевой кислотой в безводном бензоле или диоксане образуются 2,2-диметил- (31а) и 2-замещенные 3-(бензотиазолил-2-тиоэтанамидо)тиазолидин-4-оны (31б-е).



31. R = R<sup>1</sup> = Me (а), R = t-Bu (б), Ph (в), 4-тбу-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (г), 5-нитрофурил-2 (д), нидовил-3 (е), R<sup>1</sup> = H

Наиболее целесообразно проводить конденсацию при кипячении реагентов (молярное соотношение N-ацетилгидразон : HSCN<sub>2</sub>COOH = 1,1,5 - 1,2) в течение 10-12 ч в присутствии каталитических количеств хлорида цинка; в этих условиях выходы триазолидин-4-онов 31а-е составляют 58-70%.

В результате взаимодействия 1-(бензотиазол-2-тиоацетил)-4-R-тиосемикарбазидов (27б,в) с хлоруксусной кислотой и ацетатом натрия (молярное соотношение 1:1,3) в абсолютном этаноле (кипячение, 6 ч) с выходами 64-68% образуются 2-(бензотиазолия-2-тиоацетилгидракино)-3-R-тиазолидин-4-оны (32а,б).



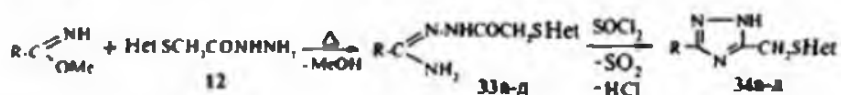
32. R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>3</sub> (а), Ph (б)

В спектрах ПМР триазолидин-4-онов 31а-в и 32а,б сигналы метиленовых протонов в положении 5 представляют типичную АВ-систему из двух несимметричных дублетов при 3,92-4,08 и 4,24-4,48 м.д. с КССВ J<sub>AB</sub> = 16,5-18,5 Гц. Протоны 2-Н в спектрах триазолидин-4-онов 31б-е (R<sup>1</sup>=H) отвечают синглетные сигналы в области 3,32-3,54 м.д.

### 2.3 Синтез производных 1,2,4-триазола

В данной работе в качестве ключевых соединений для получения ди- и тризамещенных 1,2,4-триазолов были использованы гидрохлорид иминоэфир 9а, иминоэфир 10а, гидразид 12, N-фенилгидразон 17, N-ацилимноэфир 19 и 20а-г, N-цианоминоэфир 21, а также 1-ацетилтиосемикарбазиды 25а-в.

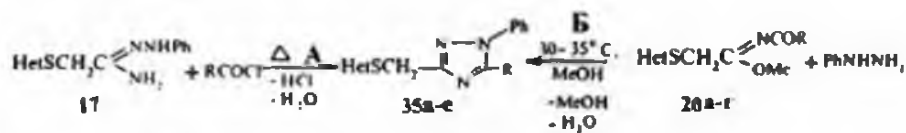
Взаимодействие гидразида 12 с иминоэфирами карбоновых кислот в метаноле (кипячение, 0,15-1 ч) приводит к N<sup>1</sup>-(бензотиазол-2-тиоацетил)амидразонам карбоновых кислот (33а-д; выход 82-87%).



R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (а), Ph (б), PhCH<sub>2</sub> (в), пиридил-3 (г), HetSCH<sub>2</sub> (д)

Показано, что при циклодегидратации  $N^1$ -ациламидраонов 33а-д под действием избытка тионилхлорида в безводном эфире или хлороформе при 20-40°C (3-4 ч) с высоким выходом (70-82%) образуются 3-R-5-(бензотиазолия-2-тиометил)-1Н-1,2,4-триазолы (34а-д).

В результате конденсации  $N^1$ -фениламидраона 17 с хлорангидридами кислот образуются 1-фенил-3-(бензотиазолия-2-тиометил)-5-R-1Н-1,2,4-триазолы (35а-д) (метод А). Реакции проводились при нагревании  $N^1$ -фениламидраона 17 с избытком хлорангидрида соответствующей кислоты при 100-120°C в течение 8-12 ч в инертных растворителях (толуоле, ДМФА), в этих условиях выходы целевых 1Н-1,2,4-триазолов 35а-д составляли 63-75%.

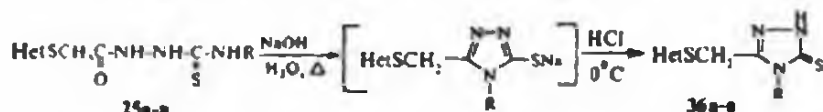


35 R = Ph (а), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (в), тиенил-2 (г), бензотиазолия-2-тиометил (д), Me (е)

Взаимодействие  $N$ -ацилтичиноэфиров бензотиазолия-2-тиоуксусной кислоты (20а-г) с фенилгидразином в абсолютном метаноле при 30-35°C также приводит к 1,3,5-тризамещенным 1Н-1,2,4-триазолам 35а,а-д (метод Б); при проведении конденсации в указанных условиях выходы целевых соединений достигают 78-90%.

Изучение гетероциклизации 1-(бензотиазолия-2-тиоацетил)-4-R-тиосемикарбазидов (25а-в) показало, что характер образующихся веществ зависит от условий проведения процесса

Установлено, что в щелочной среде тиосемикарбазиды 25а-в циклизируются в 3-(бензотиазолия-2-тиометил)-4-R-1,2,4-триазолин-5-тионы (46а-в). Циклизацию тиосемикарбазидов 25а-в наиболее целесообразно проводить при кипячении в 5%-ном растворе NaOH, при этом промежуточно образуются Na-производные 5-меркапто-1,2,4-триазолов, которые при подкислении 10%-ной HCl при 0°C превращаются в соответствующие 1,2,4-триазолин-5-тионы 36а-в (выход 74-80%).

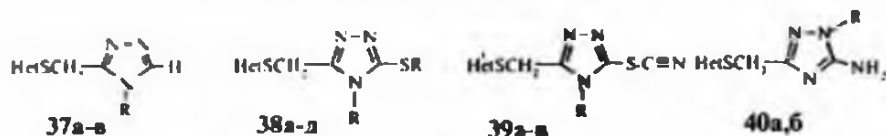


R = H (а), CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub> (б), Ph (в)

Продуктам циклизации 1-ацил-4-R-тиосемикарбазидов 25а-в на основании спектральных данных было приписано строение 3,4-дизамещенных 1,2,4-триазолин-5-

тионов (36a-в), а не таутомерным им 5-меркапто-1,2,4-триазолам. На это указывает отсутствие в ИК спектрах поглощения в области 2600-2500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  SH) и 900-850  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-SH). Отсутствие данных полос поглощения коррелируется с наличием интенсивной полосы поглощения при 1525-1520  $\text{cm}^{-1}$ , относящейся к колебаниям группы  $\text{-NH(C=S)NR-}$ , а также двух максимумов поглощения при 1345-1340 и 1325-1320  $\text{cm}^{-1}$ , характерных для колебаний группы C=S в 1,2,4-триазолин-5-тиолах.

Строение 1,2,4-триазолин-5-тионов 36a-в было также подтверждено химическими превращениями, характерными для гетероциклов данного типа. Например, при кипячении спиртовых растворов соединений 36a-в с никелем Рейса происходит их обессернивание и с высоким выходом образуются 3-(бензотиазолил-2-тиометил)-4-R-1,2,4-триазолы (37a-в)



37, 39 R = H (а),  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$  (б), Ph (в); 38 R = H, R' = Me (а), R =  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$ , R' = Me (б), R = Ph, R' = Me (в); R = H, R' =  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (г), R = Ph, R' =  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (д); 40 R = H (а), Ph (б)

В результате алкилирования 1,2,4-триазолин-5-тионов 36a-в метиллиодидом или хлоруксусной кислотой в этаноле в присутствии 5%-ного раствора NaOH синтезированы 5-метилтио- (38a-в) и 5-(карбоксиметилтио)-3-(бензотиазолил-2-тиометил)-4-R-1,2,4-триазолы (38г,д). При обработке соединений 36a-в бромцианом в аналогичных условиях с выходами 66-70% получены тиоцианаты 39a-в.

Реакцией эквимолекулярных количеств N-цианаминнооксида 21 и гидразингидрата или фенилгидразина в абсолютном метаноле (кипячение, 1 ч) с выходами 64-66% синтезированы 5-амино-3-(бензотиазолил-2-тиометил)-4-R-1,2,4-триазолы (40a,б).

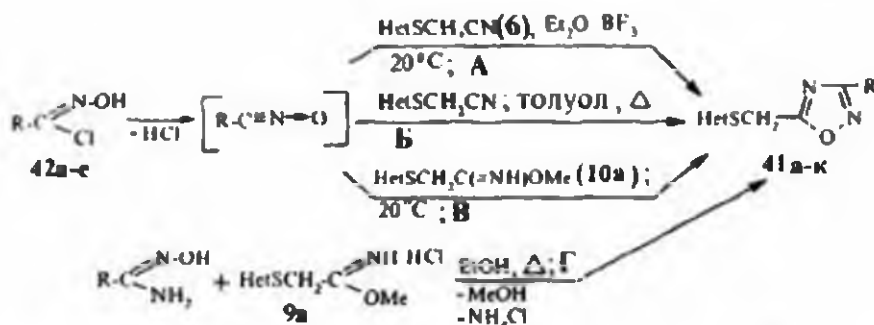
#### 2.4 Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих бензотиазолил-2-тиометильные фрагменты

В данной работе 3-арил(гетерил)-5-(бензотиазолил-2-тиометил)-1,2,4-оксадиазолы (41a-е) были получены реакциями 1,3-дипольного циклоприсоединения (1,3-ДПЦ) N-оксидов ароматических нитрилов с нитрилом 6 (методы А,Б) или с метиловым иминоэфиром 10a (метод В).

1,3-Диполи - N-оксиды нитрилов - получены *in situ* из хлоридридов арилгидроксановых кислот (42a-е) в присутствии диполпрофила - нитрила 6 или иминоэфира 10a. Синтез 1,2,4-оксадиазолов 41a-е реакцией 1,3-ДПЦ из нитрила 6 осуш...

методами взаимодействием хлорангидридов 42а-е, нитрила 6 и триэтиламина в смеси (1:1) эфира и 1,2-диметоксиэтана (метод А), либо кипячением эквимолекулярных количеств хлорангидридов 42а-е и нитрила 6 в толуоле до прекращения выделения HCl (метод Б, "термическая" конденсация)

Схема 5.



41 R = Ph (а), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 5-нитро-фурил-2 (е). Et<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>: (ж) пиридил-3 (з), Me (и), ClCH<sub>2</sub> (к)

При проведении реакции нитрила 6 с N-оксидом 4-нитробензонитрила по методу А выход аддукта 41б не превышал 18-20% и для завершения реакции требовалось 96 ч. По-видимому, это связано с низкой реакционной способностью цианогруппы в нитриле 6, в результате чего в больших количествах в качестве побочного продукта образуется соответствующий фуросан - продукт циклодимеризации исходного N-оксида. Диполярфильную активность цианогруппы в нитриле 6 удастся повысить в результате комплексообразования с Et<sub>2</sub>O·BF<sub>3</sub>. Установлено, что использование 2-х эквивалентов эфирата BF<sub>3</sub> позволяет сократить время реакции до 40-48 ч и получать аддукты 41а-е с выходами 40-50%.

При взаимодействии хлорангидридов 42а-е с нитрилом 6 по методу Б реакция завершается за 64-72 ч и выход аддуктов 41а-е составляет 60-72%.

При использовании в реакциях с хлорангидридами 42а-е реакционноспособного иминостфира 10а наилучший выход (62-74%) 1,2,4-оксадиазолов 41а-е достигается при проведении реакций 1,3-ДПЦ при 20°C в безводном эфире при мольном соотношении хлорангидрид 42а-е : иминостфир 10а : Et<sub>3</sub>N = 1:1.5:1 в течение 6-8 ч (метод В).

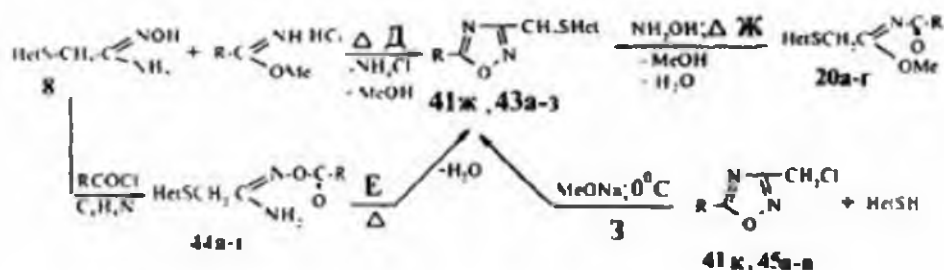
В данной работе для получения 1,2,4-оксадиазолов указанного типа была также использована конденсация гидрохлорида иминостфира 9а с амидоксимами карбоновых



кислот - при кипячении эквимолекулярных количества реагентов в этаноле (8-10 ч) с выходами 44-65% образуются 1,2,4-оксадиазолы 41а,ж-и (метод Г).

Для получения 3-(бензотиазолия-2-тиометил)-5-R-1,2,4-оксадиазолов (41ж, 43а-з) были использованы следующие методы (см схему 6) конденсация амидоксима 8 с гидрохлоридами иминоэфиров карбоновых кислот (метод Д), пиролиз О-ациламидоксима бензотиазолия-2-тиоуксусной кислоты (44а-г) (метод Е), взаимодействие О-ацилиминоэфиров 20а-г с гидроксиламином (метод Ж) и взаимодействие 3-хлорметил-5-R-1,2,4-оксадиазолов (41к, 45в-в) с МБТ (метод З)

Схема 6



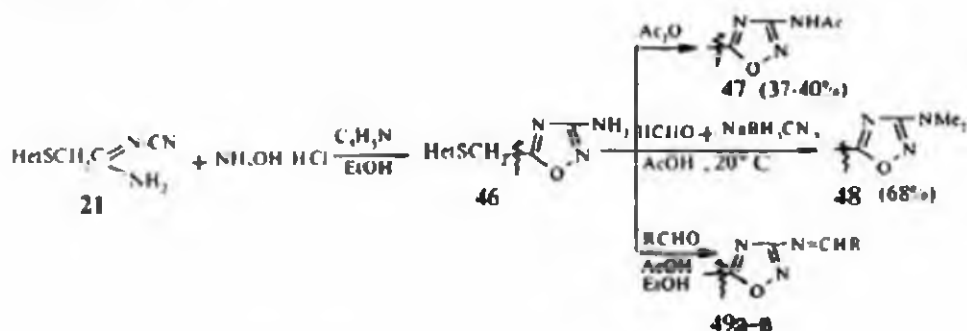
R = Me (20а, 43а, 45а), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (43б), Ph (20б, 43в, 44а, 45б), 4-НО-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (43г, 45в), 5-нитрофурил-2 (43з), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (43е, 44б); 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (20в, 43ж, 44в); тиенил-2 (43г, 44г), HetSCH<sub>2</sub> (20г, 41ж,к)

При кипячении (2-3 ч) эквимолекулярных количества реагентов в абсолютном метаноле по методу Д образуются 1,2,4-оксадиазолы 43в-д, однако их выход не превышает 54-62% вследствие значительного осаления реакционных смесей и образования ряда побочных продуктов.

Ацилирование амидоксима 8 хлорангидридами кислот в пиридине (45°C, 2 ч) приводит к О-ациламидоксимам 44а-г (выход 86-92%); при нагревании последних на 3-5°C выше их температур плавления происходит бурное разложение с образованием смолистого остатка, из которого 1,2,4-оксадиазолы 43в,г-з были выделены с выходами 40-45% (метод Е). При взаимодействии N-ацилиминоэфиров 20а-г с гидроксиламином, генерированным из его гидрохлорида при действии метилата натрия, в абсолютном метаноле (кипячение, 4 ч) с выходами 68-76% образуются 1,2,4-оксадиазолы 41ж и 43а,в,ж (метод Ж).

Реакция 3-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов 41к, 45а-в с МБТ и метилатом натрия в абсолютном метаноле (0°C; 20°C, 10 ч) приводит с выходами 74-82% к 1,2,4-оксадиазолам 41ж и 43а,в,г (метод З).

При кипячении (8 ч) смеси (1:4) N-ацетиламинита, гидрохлорида гидроксил-амина и пиридина в абсолютном этаноле с выходом 55% получен 3-амино-5-(бензотиазолил-2-тиометил)-1,2,4-оксадиазол (46), из которого обычными методами синтезированы N-ацетилное производное 47, 3-диметиламино-1,2,4-оксадиазол 48 и ароматинь 49а-в

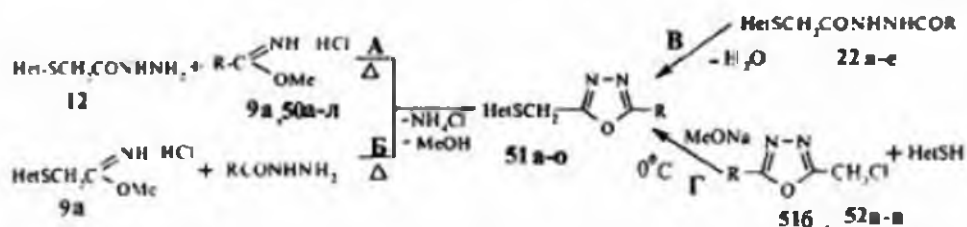


49: R= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-НО-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (б); 5-нитрофурил-2 (в)

*2.5 Синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов, содержащих бензотиазолил-2-тиометильные фрагменты*

В результате конденсации гидрохлоридов метиловых иминоэфиров соответствующих кислот (9а, 50а-л) с гидразидом 12 (молярное соотношение 1:2) в этаноле или диоксане (кипячение, 4-12 ч) с выходами 64-87% образуются 2-(бензотиазолил-2-тиометил)-5-R-1,3,4-оксадиазолы (51а-м) (метод А, см. схему 7).

Схема 7



50,51 R= Pr (а), ClCH<sub>2</sub> (б), EtOOCCH<sub>2</sub> (в), PhCH<sub>2</sub> (г), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), Ph (е), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-НО-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (з), 4-НО-3,5-(t-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (и), 5-нитрофурил-2 (к), индолил-3 (л), бензотиазолил-2-тиометил (м), Me (и), 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (а); 52: R= Ph (а), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), индолил-3 (в)

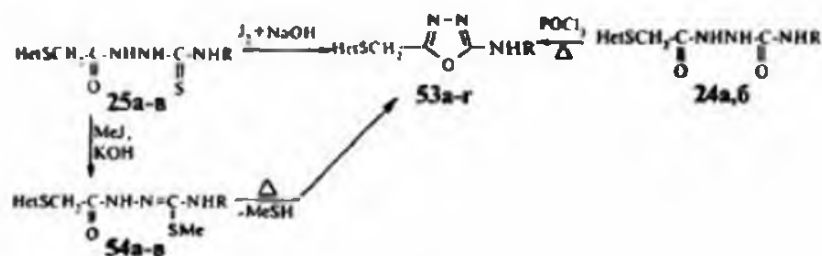
Для получения 1,3,4-оксадиазолов 51е,ж,и-л мы использовали также конденсацию гидрохлорида иминоэфира 9а с гидразидами соответствующих кислот (метод Б) - при кипячении реагентов (молярное соотношение 1,25:1) в этаноле в течение нескольких часов целевые 1,3,4-оксадиазолы образуются с выходами 65-76%.

Кроме того, для получения соединений **51б, д, ж, и** мы применили реакцию циклолидирования соответствующих *N*-ацил-*N'*-(бензотиазолил-2-тиоэтил)гидразинов (**22а-е**) под действием оксихлорида фосфора или тионил хлорида (метод В). При непродолжительном нагревании *N,N*-диацилгидразинов с  $\text{POCl}_3$  или при кипячении их с  $\text{SOCl}_2$  в безводном эфире в течение 0,5 ч целевые 1,3,4-оксадиазолы образуются с выходами 35-77%.

В результате конденсации 2-хлорметил-5-*R*-1,3,4-оксадиазолов (**51б, 52а-в**) с 2-меркаптобензотиазолом в присутствии эквимолекулярных количества метилата натрия при 0-10°C (0,5 ч) соответствующие 1,3,4-оксадиазолы **51е, ж, и** были синтезированы с выходами 78-87% (метод Г).

Удобными сигналами для получения амино-1,3,4-оксадиазолов являются 1-ацетилсемикарбазиды и 1-ацилсемикарбазиды. Установлено, что 1-ацил-4-*R*-тиосемикарбазиды **25а-в** при обработке спиртовым раствором воды в щелочной среде циклизуются в 2-(*R*-амино)-5-(бензотиазолил-2-тиоэтил)-1,3,4-оксадиазолы (**53а-в**), однако выход этих соединений не превышает 47-52%.

Схема 8



**53, 54:** *R* = H (**а**),  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  (**б**), Ph (**в**), нафтаил-1 (**г**)

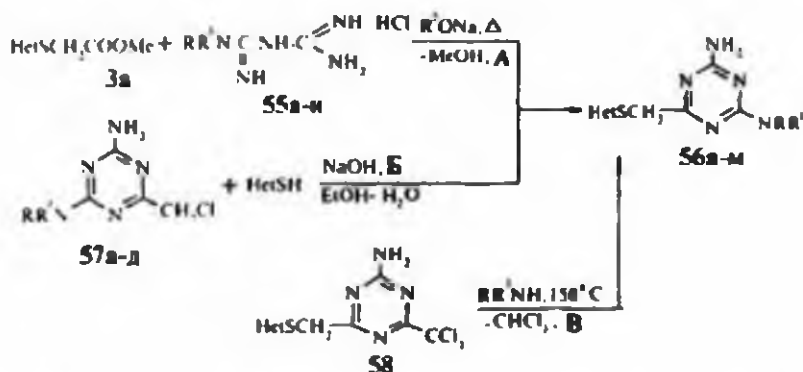
В то же время 1-(бензотиазолил-2-тиоэтил)-*S*-метилхлортоосемикарбазиды (**54а-в**), образующиеся при метилировании 1-ацил-4-*R*-тиосемикарбазидов **25а-в** при нагревании легко отщепляют молекулу метилмеркаптана и при этом с высокими выходами превращаются в 2-амино-1,3,4-оксадиазолы **53а-в**.

При непродолжительном (20-30 мин) кипячении 1-ацил-4-*R*-семикарбазидов (**24а, б**) в оксихлориде фосфора с выходами 75-80% образуются 2-амино-1,3,4-оксадиазолы **53а, г**. 2-Амино-1,3,4-оксадиазол **53а** (*R* = H) синтезирован также с выходом 84% конденсацией гидразида **12** с бромцианом в диоксане (55-60°C, 2 ч) в присутствии водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ .

### 3.Синтез N-замещенных 2,4-диамино-6-(бензотиазолил-2-тиометил)-сим-триазинов

В данной работе для синтеза 2,4-диамино-сим-триазинов, содержащих бензотиазолил-2-тиометилыые заместители, в качестве исходного соединения был использован метиловый эфир **3а**. Нами была детально изучена конденсация этого эфира с гидрохлоридами N-моно- и N,N-дизамещенных бигуанидов (**55а-и**) (см. схему 9).

Схема 9.



55, 56 R=Me, R'-H (а), 17 R=R'-Me (б), 18 R=Me, R'-н-C<sub>10</sub>H<sub>11</sub> (в), R=cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R'-H (г), R=Ph, R'-H (д), R=MeC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, R'-H (е), R=R'-PhCH<sub>2</sub> (ж), RR'N= морфолино (з), RR'N= пиперидино (и), 56, R=R'- Bu (а), R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'= H (б), R= фуфурли, R'- H (в); 57: R=R'- Me (а); R= Ph, R'- H (б), R= 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'- H (в); RR'N= морфолино (г); RR'N= пиперидино (д)

Установлено, что конденсацию метилового эфира **3а** с гидрохлоридами бигуанидов **55а-и** целесообразно проводить в две стадии. На первой стадии из солей бигуанидов выделяли свободные основания, для этой цели наиболее подходящим реагентом является раствор алкоголята натрия в соответствующим спирте - метаноле или пропанол-2. Вторую стадию реакции проводили при кипячении (10-12 ч) эквимолекулярных количества оснований бигуанидов и метилового эфира **3а** в метаноле или пропанол-2 в присутствии каталитических количества алкоголята натрия; в этих условиях целевые 2-амино-4-(RR'-амино)-6-(бензотиазолил-2-тиометил)-сим-триазины (**56а-и**) образуются с выходами 45-86% (метод А).

С целью поиска альтернативного метода синтеза диамино-сим-триазинов указанного типа нами было также изучено взаимодействие N-замещенных 2,4-диамино-6-хлорметил-сим-триазинов (**57а-д**) с 2-меркаптобензотиазолом (МБТ).

Установлено, что конденсацию хлорметил-сим-триазинов **57а-д** с МБТ целесообразно проводить при кипячении (4-5 ч) в водном спирте в присутствии небольшого избытка

мелочи В этих условиях выход целевых 2-амино-4-(RR<sup>1</sup>-амино)-сим-триазинов 566 д.д.м составляет 78-92% (метод Б).

Известно, что взаимодействие 2-амино-4-трихлорметил-сим-триазинов с первичными и вторичными алифатическими аминами приводит к N-замещенным 2,4-диамино-сим-триаминам в результате нуклеофильного замещения Cl<sub>3</sub>C-группы. В соответствии с этим в данной работе было изучено взаимодействие 2-амино-4-трихлорметил-сим-триамина 58 с некоторыми алифатическими и циклическими аминами (метод В)

Установлено, что лучший выход (75%) 2-амино-4-диметиламино-сим-триамина 566 достигается при пропускании Me<sub>2</sub>NH-газа в раствор сим-триамина 58 в ДМФА при 150-155°C. N-Замещенные 2,4-диамино-сим-триазины 566 д.д.м синтезированы с выходами 64-80% при нагревании (145-150°C) соединения 58 с избытком соответствующего амина в люксане или в ДМФА под давлением

#### 4. Исследование возможных областей практического применения синтезированных соединений

##### 4.1 Исследование биологической активности

Ряд синтезированных производных бензотиазол-2-тиоуксусной кислоты и бензотиазолсодержащих гетероциклов был подвергнут фармакологическому и химиотерапевтическому скринингу. Предварительно было проведено компьютерное прогнозирование с применением системы предсказания спектра биологической активности PASS С-Т (фирма Chembridge Corp., США-Россия). Следует отметить, что практически все из изученных соединений обладают низкой или умеренной токсичностью (LD<sub>50</sub> 980-3600 мг/кг).

Результаты первичных испытаний показали, что среди исследованных соединений имеются вещества, проявляющие бактерицидную и фунгицидную активность. Наиболее высоким противомикробным действием из серии изученных веществ обладают соединения, содержащие 5-нитрофурильный или 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутильный фрагменты - N-ацетилгидразоны 23д, тиазолдин-4-оны 31г.д, 1,2,4-оксадиазолы 41е и 43г.д, а также 1,3,4-оксадиазолы 51д.к

Исследование холеретического действия 48 соединений, показало, что N-ацетилгидразон 3-формилиндола 23д, 3-аллилтиазиолизин-4-он 32в, 5-тиоцианато-1,2,4-триазол 39б и 1,2,4-оксадиазол 43д проявляют высокую холеретическую активность и по своей эффективности значительно превосходят известный препарат мебефтизол (2-меркаптобензотиазол)

Противосудорожная активность серии соединений изучалась на моделях судорог, вызываемых коразолом и максимальным электрошоком у белых мышей. Эксперименты

показали, что наиболее интересными среди 80 исследованных веществ оказались 2-(индолил-3)тиазолидин-4-он 31е, 1,2,4-оксадиазол 43ж и 1,3,4-оксадиазол 51в, которые по активности и широте фармакологического действия превосходят известные противоэпилептические препараты заропитин и милафтин.

При исследовании бронхорасширяющей (противоагонистической) активности и антианафилактического действия установлено, что наиболее активными в серии из 28 веществ являются сим-триазины 56з,м. Эти соединения по своей бронхолитической активности и способности подавлять анафилактический шок близки к теофиллину, но значительно менее токсичны (LD<sub>50</sub> 910-1150 мг/кг; теофиллин - 192 мг/кг).

$\Delta^2$ -Тиазолин 30 и 2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)тиазолидин-4-он 31г проявляют выраженное радиозащитное действие в дозе 300 мг/кг, а 2-амино-4-пиперидино-(56и) и 2-амино-4-фулфуриламино-сим-триазины (56м) - выраженное диуретическое действие, не уступающее эталону - гипотиазиду.

Установлено, что гидрохлориды  $\Delta^1$ -имидазолинов 27г,д, 1,2,4-оксадиазол 41з и 1,3,4-оксадиазол 51д в дозах 5,4-9,8 мг/кг обладают заметным курареподобным действием, а в матых дозах они оказывают никотиноподобное действие.

#### 4.2 Полифункциональные и антиокислительные присадки к смазочным маслам

В данной работе было исследовано влияние 1-*R*-2-(бензотиазолил-2-тиометил)- $\Delta^2$ -имидазолинов (27в-г) на термоокислительную стабильность, противокоррозионные, противоизносные и противозадирные свойства базового масла М-11.

Противокоррозионные свойства исследуемых соединений (0,5-2,0% мас) в масле М-11 определялись по потере массы свинцовых пластинок (г/м<sup>2</sup>) на приборе ДК-НАМИ по ГОСТ 20502-75 (140°C, 25 ч). Противоизносные и противозадирные свойства оценивались по диаметру пятна износа (D<sub>и</sub>) и индексу задира (И<sub>з</sub>) на 4-х шариковом трибометре фирмы Shell с шарами из стали ШХ-15 при постоянной нагрузке на верхний шар 200 Н (ГОСТ 9490-75).

Все исследованные  $\Delta^2$ -имидазолины 27в-г характеризуются хорошими противокоррозионными свойствами. Например, при добавлении в масло М-11 2% мас 1-додецил- (27в) и 1-(тиенил-2-метил)- $\Delta^2$ -имидазолина (27ж) коррозия снижается от 187,5 до 0,5-1,9 г/м<sup>2</sup>; в присутствии в масле такого же количества присадок ДФ-11 и ИХП-21 - лишь до 24,6 и 18,4 г/м<sup>2</sup>.

Полученные результаты свидетельствуют также о том, что в заданном режиме трения производные  $\Delta^2$ -имидазолина являются достаточно эффективными противоизносными и

противоударными присадками. Наилучшими противоишкными свойствами обладают  $\Delta^1$ -имидазолины 27б,в,д - при концентрации 2% мас. этих соединений в масле М-11 величина  $D_2$  снижается с 0,89 до 0,30-0,38 мм, а индекс задира ( $H_1$ ) повышается то 24 до 48-53.

Термоокислительная стабильность масла М-11 в присутствии исследуемых соединений определяли по методу Папок при 250°C (ГОСТ 23175-78). Производные  $\Delta^1$ -имидазолины 27в,б,е в 2,3-4 раза повышают термоокислительную стабильность масла и по этому воздействию превосходят присадки ДФ-11 и ИХП-21.

$\Delta^1$ -Имидазолины 27в-ж были также исследованы в качестве антиокислительных присадок к парафино-нафтеновому маслу С-220. Оценка антиокислительной эффективности осуществлялась методом хемилюминисценции; изменение интенсивности хемилюминисценции в процессе окисления масла (220°C;  $[In] = 0,1; 0,5$  и 1,0% мас.) производили на установке СНК-7. Установлено, что наибольшей антиокислительной активностью в данном ряду соединений обладают  $\Delta^1$ -имидазолины 27в,ж - при концентрации 1% мас. их относительная антиокислительная эффективность составляет 73-89%, что значительно превосходит эффективность промышленных присадок ИГ-2246 и ФАН (58-65%).

В данной работе было также исследовано влияние композиционных присадок, содержащих промышленный антиоксидант монол и сим-триазины 566,в,д (соотношение 15:1; концентрация 1,0% мас.), на термоокислительную стабильность веретенного масла марки АУ. Влияние присадок на термоокислительную стабильность оценивалось по изменению в процессе окисления (150°C; 1,5 ч) оптической плотности ( $D_1$ ), определяемой с помощью фотоколориметра ФЭК-56М.

Наибольшую ингибирующую активность проявляет композиция монола с 2-амино-4-диметиламино-6-(бензотиазолил-2-тиометил)-сим-триазином (566), однако по своей эффективности эта композиция практически не отличается от монола, т.е. в этом случае не реализуется эффект синергизма.

Метилловый эфир 3а и нитрил 6 были испытаны в качестве ингибиторов высокотемпературного окисления кабельного масла С-110 (170°C, 100 мин). Показано, что метилловый эфир 3а проявляет достаточно высокий ингибирующий эффект - при концентрации  $2 \cdot 10^{-3}$  моль/л окисление масла в его присутствии протекает с заметным индукционным периодом и относительно невысоким содержанием гидропероксидов.

### 4.3 Стабилизация дизельных топлив и автомобильных бензинов

В данной работе была исследована возможность стабилизации дизельного топлива N-алкилгидронами 236, г.ж. В качестве объекта исследования использовалось прямогонное дизельное топливо марки Л предварительно окисленное кислородом воздуха при 120°C (3 ч) в присутствии медной пластинки. Это модельное топливо характеризуется повышенной химической стабильностью, сопоставимой с дизельными топливами, содержащими 20-30% нестабильных компонентов вторичного происхождения.

Для оценки эффективности стабилизаторов была исследована кинетика накопления гидропероксидов в модельном топливе при окислении в присутствии присадок 236, г.ж. (140°C; 105 мин,  $[\text{H}_2\text{O}_2]=0,01\%$  мас.). Установлено, что N-алкилгидроном 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегида (231) снижает содержание гидропероксидов более эффективно, чем промышленный антиоксидант ОМИ. Характер кинетических кривых показывает, что соединение 231 не способно обрывать цепи окисления по реакции с пероксидными радикалами и поэтому не влияет на накопление гидропероксидов, однако способно ривалить гидропероксиды на молекулярные продукты.

В качестве стабилизатора для компаундированного дизельного топлива (прямогогонное топливо марки Л+20% об. легкого газойля каталитического крекинга) была испытана композиция (10:1) промышленного антиоксиданта ОМИ с 2-амино-4-(N-метилоктадециламино)-сим-триазином 56в ( $[\text{H}_2\text{O}_2]=0,01\%$  мас.). При исследовании термоокислительной стабильности топлива по ГОСТ 11802-86 установлено, что после окисления (100°C, 16 ч, Cu-пластинка) в топливе отсутствует осадок, а количество фактических смол и содержание кислот в топливе с композиционной присадкой значительно ниже, чем в топливе только с антиоксидантом ОМИ. При изучении кинетики накопления гидропероксидов в компаундированном дизельном топливе (140°C, 150 мин) показано, что композиция ОМИ+56в снижает содержание гидропероксидов в окисленном топливе значительно эффективней, чем антиоксидант ОМИ.

С целью поиска эффективных антиоксидантов для бензинов вторичного происхождения было оценено ингибирующее действие винилпропильных сим-триазина 56в, а.и. и их композиций с мочолом. Для этого была изучена кинетика накопления гидропероксидов при окислении модельного бензина (бензин А-76+ 10% об. децил-1) кислородом воздуха при 60°C в течение 1,5 ч. Наиболее высокую эффективность в изученной серии присадок проявляет композиция (10:1) мочола с сим-триaziном 56в, при введении в топливо



0,025% масс той присадки его стабильность значительно возрастает по сравнению с применением только одного ингибитора.

### Выводы

1. Разработаны удобные препаративные методы получения 70 соединений, относящихся к различным типам функциональных производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты, которые базируются на доступных исходных веществах и обеспечивают высокий выход и чистоту целевых продуктов.

2. Производные бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты (сложные эфиры, нитрил, гидратид и др.) в реакциях с нуклеофильными реагентами проявляют пониженную реакционную способность в результате влияния электронодонорного бензотиазолил-2-тиольного фрагмента.

3. Различные функциональные производные бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты использованы в качестве исходных соединений при получении пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов, содержащих бензотиазолил-2-тиометильные заместители -  $\Delta^1$ -имидазолинов,  $\Delta^2$ -оксазолинов, тиазолов,  $\Delta^2$ -тиазолина, тиазопидии-4-онов, 1,2,4-триазолов, 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов и 2,4-диамино-сим-триазинов. Показано, что гидрохлориды иминофиринов, N-замещенные иминофиры и гидратид бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты являются универсальными синтонами при получении различных типов указанных выше пятичленных гетероциклов.

4. Для синтеза производных 1,2,4-триазола, 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазола с бензотиазолил-2-тиометильными заместителями предложено несколько альтернативных методов. В каждом конкретном случае выбор того или иного метода определяется природой вводимого в гетероциклическое кольцо заместителя и доступностью соответствующих реагентов.

5. Изучение реакций внутримолекулярной циклизации 1-арил-4-R-тиосемипарбазидов показало, что направление циклизации определяется природой используемого реагента - в щелочной среде продуктами реакции являются 3-замещенные 1,2,4-триазолин-5-тионы, а при обработке выходом в щелочной среде - 2-амино-1,3,4-оксадиазолы.

6. Нитрил бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты в реакциях 1,3-дипольного шифоприсоединения с N-оксидами нитрилов проявляет пониженную диполярфильную активность, которая может быть значительно повышена в результате комплексообразования с эфиром  $BF_3$ . Установлено, что использование 2-х эквивалентов  $E_2O \cdot BF_3$  позволяет сократить время реакции и значительно повысить выходы 3-арил-1,2,4-оксадиазолов.

7 Конденсацию метилового эфира бензотриазолил-2-тиоуксусной кислоты с N-замещенными и N,N-дизамещенными бисульфонидами целесообразно проводить в присутствии сильного основания (например, металата натрия), что приводит к сокращению продолжительности реакции и повышению выхода целевых N-замещенных 2,4-димино-сим-триазинов.

8 Найдем пути возможного практического применения синтезированных соединений:

- в результате направленного биоскрининга выявлены вещества, проявляющие высокую бактерицидную, фунгицидную, холеретическую, противосудорожную, бронхолитическую, радиощадливую и диуретическую активность при низкой токсичности;
- установлено, что 2-(бензотриазолил-2-тиометил)- $\Delta^1$ -изазазолны являются эффективными полифункциональными присадками к базовому маслу М-11 и алкилсульфидными присадками к парафино-кафтеновому маслу С-220;
- некоторые производные бензотриазолил-2-тиоуксусной кислоты могут использоваться в качестве ингибиторов высокотемпературного окисления смазочных масел и стабилизаторов смеси прямогонного дизельного топлива с легким газойлем каталитического крекинга.

*Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях*

- 1 В.И. Келарев, М.А. Силин, В.Н. Кошелев, О.Г. Грачева, Н.А. Григорьева. Стабилизаторы для полимерных материалов на основе производных 2-(бензотриазолил-2-тио)-сим-триазина. // I Международная научно-техническая конференция "Актуальные проблемы химии и химической технологии"(Химия-97). Тез. докл. - Иваново, 1997 - С. 49.
2. В.И. Келарев, Н.А. Григорьева, М.А. Силин, В.Н. Кошелев. Стабилизаторы для синтетических волокон и полимерных композиционных материалов на основе бензазолов и 1,3,4-оксадиазолов, содержащих фрагменты хранированного фенола. // Всероссийская научно-техническая конференция "Современные технологии текстильной промышленности"(Текстиль-97). Тез. докл. -М., 1997 -С.
- 3 В.И. Келарев, В.Н. Кошелев, Н.А. Григорьева, М.А. Силин. Синтез 2-(бензотриазолил-2)-5-R-1,3,4-оксадиазолов. // Десятая Всероссийская конференция по химическим реактивам "Реактив-97". Тез. докл. - Уфа, 1997. - С. 56.
4. М.А. Силин, Н.А. Григорьева, В.И. Келарев, В.Н. Кошелев. Функциональные производные бензотриазолил-2-тиоуксусной кислоты - новые реагенты тонкого органического синтеза // Там же - С. 59
5. М.А. Силин, В.И. Келарев, В. Абу-Амр, В.Н. Кошелев, Л.В. Иванова, Н.А. Григорьева. Производные пятичленных азотсодержащих гетероциклов, включающие фрагменты пространственно-затрудненного фенола, в качестве присадок к смазочным маслам. // Науч. семинар "Актуальные проблемы применения нефтепродуктов" Тез. докл. - Псков., 1998. - С. 60-62.
- 6 Силин М.А., Келарев В.И., Грачева О.Г., Голубева И.А., Григорьева Н.А. Синтез 2-амино-4-алкиламино-6-замещенных сим-триазинов, содержащих высшие алкильные радикалы // Башкирский химический журнал. 1998. - Т. 5. - № 2. - С. 14-17
- 7 Келарев В.И., Грачева О.Г., Силин М.А., Кошелев В.Н., Григорьева Н.А., Голубева И.А. Стабилизация компаундированного дизельного топлива композиционными присадками,

- содержащими аминопроизводные сим-триамина // *Нефтехимия* - 1998. - Т. 38 - № 3 - С. 224-229.
- 8 Келарев В.И., Кошелев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А. Новые перспективы использования имидатов карбоновых кислот в синтезе производных 1,3,5-триамина // *Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. - Санкт-Петербург, 1998 - С. 88-89
- 9 Келарев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А., Калашникова О.Г. Синтез 2-амино-4-(бензотиазолил-2-тиометил)-6-замещенных сим-триаминов на основе производных бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты // *XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы Тез. докл.* - Казань, 1999. - 183 с.
- 10 Келарев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А., Кошелев В.И. Изучение ингибирующего действия производных (бензотиазолил-2-тиоуксусной кислоты) на окисление изопропилбензола. // *V Международная конференция по интенсификации нефтехимических процессов "Нефтехимия-99" Тез. докл.* - Нижнекамск, 1999 - С. 37-38
- 11 Келарев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А., Абу-Амр В., Голубева И.А. Разработка композиционных присадок для стабилизации углеродородных топлив и минеральных масел // *3-я Научно-техническая конференция "Актуальные проблемы состояния и развития нефтегазового комплекса России" Тез. докл.* - Москва, 1999. - С. 11-12
- 12 Силин М.А., Григорьева Н.А., Келарев В.И., Кошелев В.И. Синтез 3-арил(гетеро)-5-(бензотиазолил-2-тиометил)-1,2,4-оксадиазолов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения // *XII Международная конференция по производству и применению химических реактивов и реагентов "Реактив-99" Тез. докл.* - Уфа-Москва, 1999 - С. 37.
- 13 Келарев В.И., Кошелев В.И., Григорьева Н.А., Силин М.А., Берхольтова М.Ю. Функциональнозамещенные производные сим-триамина - перспективные химические реактивы многоцелевого назначения // *Там же*. - С. 38.
- 14 Келарев В.И., Кошелев В.И., Григорьева Н.А., Силин М.А. Стабилизация дизельного топлива азотсодержащими производными 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегида // *Изв. вузов Нефть и газ* - 1999. - № 6 - С. 78-81.
- 15 Силин М.А., Кошелев В.И., Келарев В.И., Григорьева Н.А. Стабилизация экологически чистого дизельного топлива композиционными присадками. // *Конференция "Современная технология и производство экологически чистых топлив в первом десятилетии XXI века" Тез. докл.* - Санкт-Петербург. - 1999. - 45 с.
- 16 Келарев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А., Кошелев В.И. Синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов, содержащих бензотиазолильную группировку // *Химия гетероцикл. соедин.* - 1999 - № 12
- 17 Силин М.А., Келарев В.И., Григорьева Н.А., Кошелев В.И. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих фрагменты бензотиазола. // *Сб.: Перспективные процессы и продукты малотоннажной химии. Материалы XIII Международной конференции по производству и применению химических реактивов и реагентов "Реактив-99"*. - Уфа, 1999. - Вып. 2 - С. 6-11.
- 18 Келарев В.И., Силин М.А., Григорьева Н.А., Кошелев В.И. Производные  $\Delta^1$ -имидазолина, содержащие бензотиазолильные фрагменты, в качестве полифункциональных присадок к смазочным маслам. // *Нефтехимия* - 2000. - Т. 40. - № 2.

Заказ **1228**

Тираж **100**

---

Отдел оперативной полиграфии  
РГУ перепечатывает им. Н. М. Губкина