

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
Российской академии наук

(ИОХ РАН)

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации) по теме

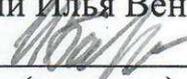
«1,2,3-Дитиазолы и 1,2,3-тиаселеназолы: синтез и свойства»

04.06.01 – «Химические науки»
02.00.03 – «Органическая химия»

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

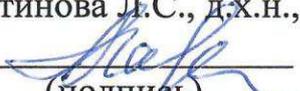
Барановский Илья Вениаминович



(подпись)

Научный руководитель:

Константинова Л.С., д.х.н., в.н.с



(подпись)

Заведующий лабораторией:

Ракитин О.А., д.х.н., профессор



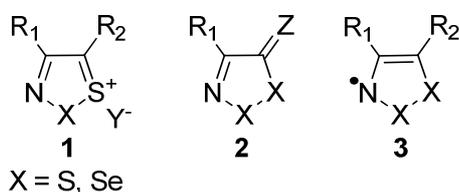
(подпись)

Москва 2018 г

«1,2,3-Дитиазолы и 1,2,3-тиаселеназолы: синтез и свойства»

Введение.

1,2,3-Дитиазолы являются важными интенсивно исследуемыми представителями пятичленных сера-азотистых гетероциклов благодаря их интересным химическим, биологическим и физическим свойствам. Известны положительно заряженные моноциклические и конденсированные 1,2,3-дитиазолы **1**, нейтральные 1,2,3-дитиазолы и их производные **2**, стабильные 1,2,3-дитиазолильные радикалы **3**.



Актуальность работы:

1. Производные 1,2,3-дитиазолов проявляют бактерицидную, фунгицидную и противовирусную активность [1] [2].
2. Стабильные радикалы, полученные из 1,2,3-дитиазолов в настоящее время широко изучаются в качестве билдинг-блоков для магнитных и проводящих ток функциональных материалов [3] [4].
3. Производные 1,2,3(5)-тиаселеназолов и 1,2,3-диселеназолов обладают повышенной проводимостью и/или магнетизмом по сравнению с их серными аналогами [5] [6] [7].
4. Биологическая активность 1,2,3(5)-тиаселеназолов и 1,2,3-диселеназолов в настоящее время не изучена.

Цель работы:

Целью настоящей диссертационной работы являются разработка новых удобных методов получения труднодоступных и неизвестных ранее производных моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов,

изучение их химических свойств, обусловленных способностью 1,2,3-дитиазольного кольца раскрываться с последующим замыканием в новые гетероциклы, синтез конденсированных 1,2,3-тиаселеназолов путем прямой замены атома серы в 1,2,3-дитиазольном цикле на атом селена и изучение свойств полученных новых соединений.

Основное содержание работы.

Ранее было показано [8] [9], что полученные на основе соли Аппеля 4-хлорзамещенные дитиазоларилимины **4** и **6** способны претерпевать перегруппировку с раскрытием 1,2,3-дитиазольного кольца с образованием перспективных в синтетическом и прикладном плане гетероциклов **5** и **7** (схема 1).

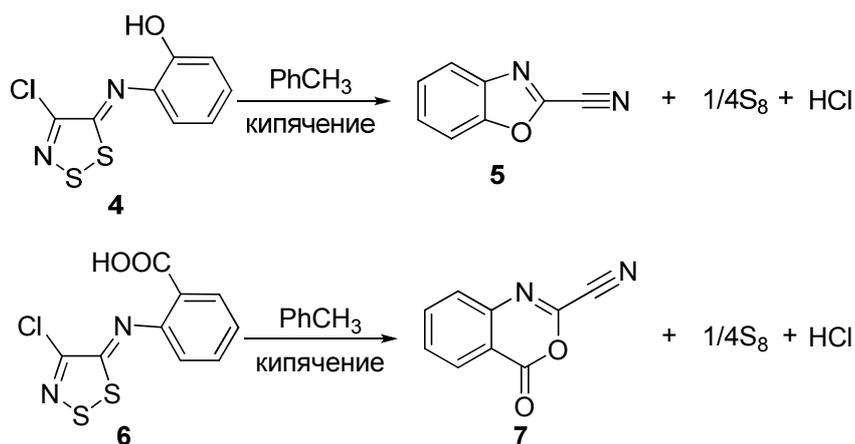


Схема 1

Первым этапом нашего исследования стало изучение возможности синтеза новых 1,2,3-дитиазол-5-илиденаминов **10** и **11** реакцией 4-замещенных солей 1,2,3-дитиазолия **9** и анилинов, содержащих в *орто*-положении гидроксильную или гидроксикарбонильную группы, с целью дальнейшего изучения их реакционной способности (схема 2).

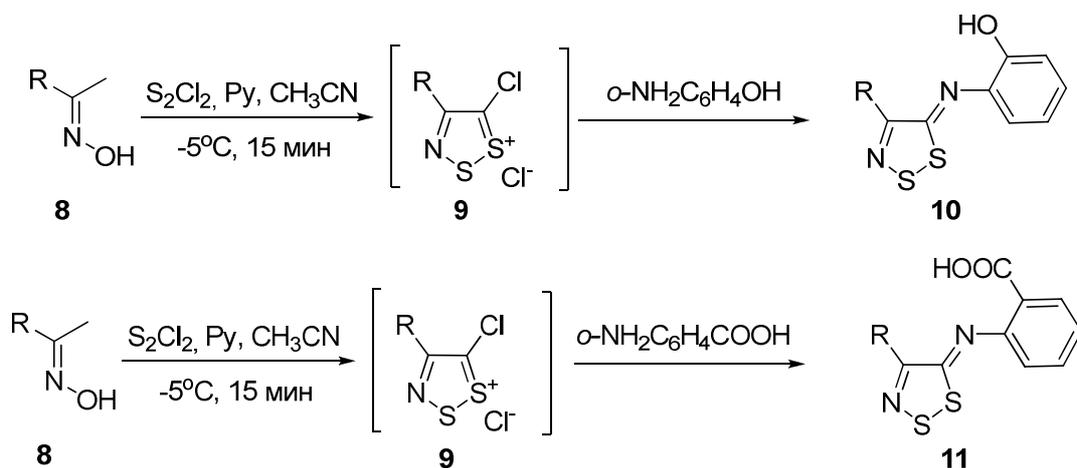


Схема 2

Мы подробно изучили взаимодействие солей **9** с *o*-аминофенолом. В качестве модельного соединения был выбран 4-фенил-5-хлор-1,2,3-дитиазолий хлорид **9a**, который использовали в реакции *in situ*. Мы варьировали температуру прибавления *o*-аминофенола к дитиазолиевой соли, время выдержки реакционной смеси, а также природу основания. В результате были найдены оптимальные условия данной реакции, при использовании которых целевой продукт **10a** был выделен с помощью колоночной хроматографии с максимальным выходом 30%. По-видимому, причинами невысокого выхода **10a** являются: наличие в молекуле амина активной гидроксильной группы и недостаточная стабильность соли **9a** в условиях реакции [1]. Найденные нами для **10a** оптимальные условия были распространены на другие 4-замещенные соли **10b-f**. Во всех случаях реакция протекала с образованием неописанных в литературе (1,2,3-дитиазол-5-иледенамино)фенолов **10b-f** (схема 3), которые были выделены с помощью колоночной хроматографии с низкими или умеренными выходами. Строение всех продуктов было доказано с помощью ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК и масс-спектрометрии.

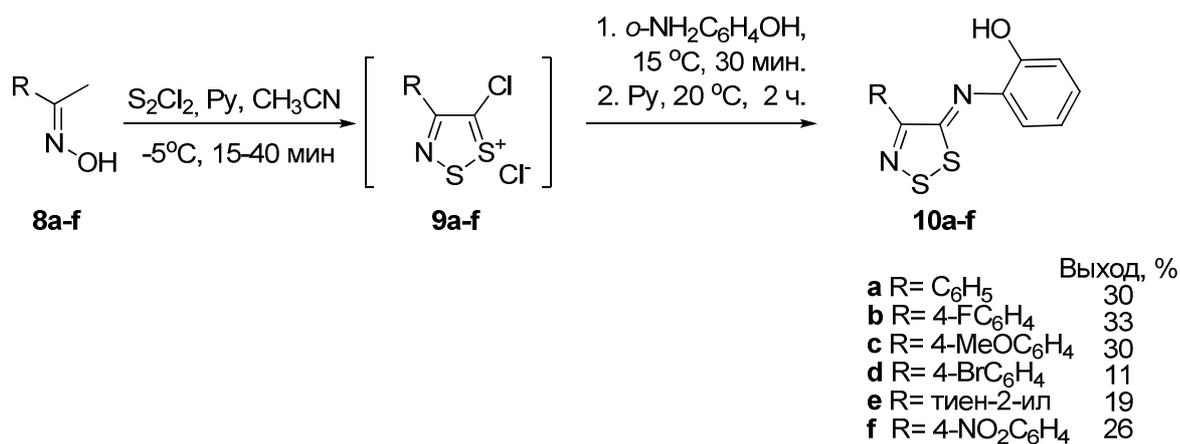


Схема 3

Особый интерес представляла реакция 1,2,3-дитиазолий хлоридов с *o*-аминобензойной кислотой. Можно было заранее предположить, что наличие в молекуле двух реакционных центров – амино- и гидроксикарбонильной группы, будет осложнять протекание реакции аминакислоты с солями **9** [9]. Введение в реакционную смесь с образовавшейся солью **9a** эквимольного количества (на исходный оксим **8a**) антраниловой кислоты при 15°C, выдержка при этой температуре в течение 30 минут, дальнейшее прибавление основания (2 экв. Py) и последующая выдержка при комнатной температуре в течение 15 часов не приводили к образованию целевого продукта.

В то же время, при использовании в этой реакции четырехкратного избытка антраниловой кислоты в отсутствие основания, смешении реагентов при 0°C и последующей выдержке реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 часов образовывался целевой продукт **11a**, который был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 32%. Дальнейшее увеличение времени выдержки реакционной смеси приводило к понижению выхода целевого продукта **11a**, как было показано, из-за его недостаточной стабильности в условиях реакции.

Найденные для **9a** оптимальные условия мы распространили на другие хлориды 1,2,3-дитиазолия **11b-f**. В результате во всех случаях были получены соответствующие имины **11a-f** с низкими или умеренными

выходами (схема 4), что позволило наработать эти соединения в количествах, достаточных для изучения их реакционной способности.

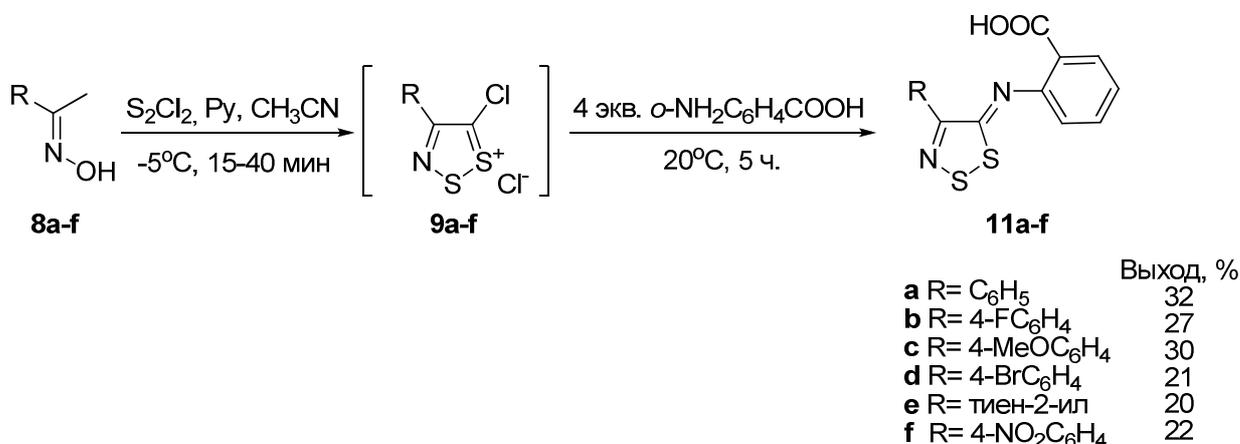


Схема 4

Следующим этапом нашей работы стало изучение химических свойств илиденаминофенолов **10a-f** и илиденаминобензойных кислот **11a-f**, обусловленных склонностью 1,2,3-дитиазольного кольца к раскрытию с экстразией одного или двух атомов серы и последующим замыканием в новые гетероциклы.

На примере 2-(4-фенил-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенола **10a** было показано, что при кипячении в хлороформе в течение 8 часов времени он не претерпевал конверсии и был возвращен из реакционной смеси с практически количественным выходом. В то же время, при нагревании **10a** в ацетонитриле мы наблюдали в реакционной смеси постепенное уменьшение исходного дитиазола и образование неизвестного нового продукта (схема 5). Через 6 часов кипячения исходный 2-(4-фенил-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенол **10a** претерпевал полную конверсию и реакционную смесь подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. Однако, выделенный продукт по ТСХ значительно отличался от того, который мы изначально наблюдали в реакционной смеси. С помощью данных ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии EI и ESI и ИК-спектроскопии было установлено, что выделенный продукт реакции представляет собой бензо[d]оксазол-2-

ил(фенил)метанон **14a**. В соответствии литературными данными [10] реакция должна была приводить к образованию метанимина **13a**, который мы, вероятно, и наблюдали в реакционной смеси и который, по-видимому, оказался недостаточно стабильным и гидролизовался до соответствующего оксо-производного **14a** под действием следов влаги в воздухе и в элюенте при выделении.

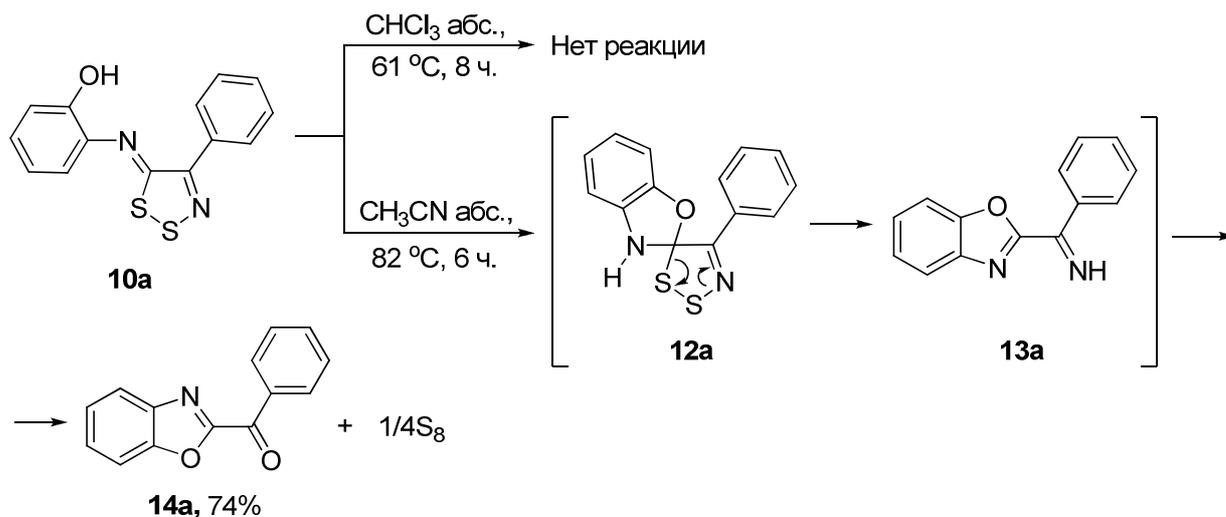


Схема 5

Аналогичный результат был получен при введении в разработанные условия реакции других 4-замещенных 1,2,3-дитиазол-5-иледенаминов **10b-d,f** (схема 6). Во всех случаях с хорошими и высокими выходами были получены кетоны **14a-d,f**, строение которых было доказано с помощью данных ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии EI и ESI и ИК-спектроскопии.

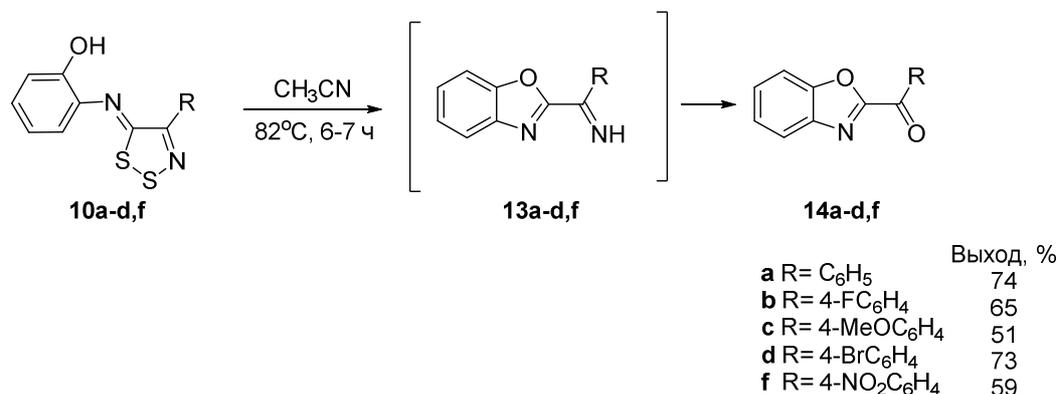


Схема 6

Дальнейшее изучение реакции перегруппировки иминов **10a-d,f** показало, что в абсолютном этиловом спирте она протекает в 5-7 раз быстрее, чем в ацетонитриле, а конечные продукты **14a-d,f** образуются в этих условиях с высокими и практически количественными выходами. Следует отметить, что при кипячении иминов **10a-d,f** в 96% этаноле по мере образования промежуточных метаниминов **13a-d,f** в реакционной смеси одновременно происходит их гидролиз, приводящий к кетонам **14a-d,f** с практически количественными выходами (схема 7).

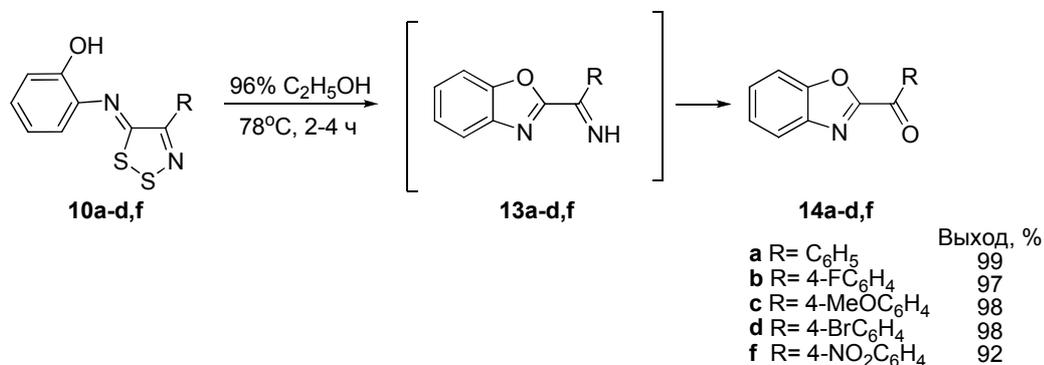


Схема 7

С целью оптимизации метода получения продуктов **14a-d,f** мы изучили возможность проведения перегруппировки 2-(4-арил-1,2,3-дитиазол-5-иледенамино)фенолов **10a-d,f** без их выделения при дальнейшем кипячении первоначальной реакционной смеси в ацетонитриле и показали, что полная конверсия 1,2,3-дитиаолов **10a-d,f** достигается в течение 2 часов. В результате ожидаемые кетоны **14a-d,f** были выделены из сложной реакционной смеси методом колоночной хроматографии с выходами 22-31% (схема 8). Важно отметить, что выходы конечных продуктов **14a-d,f** в расчете на исходные оксимы **8a-d,f** в данном случае выше суммарных выходов для двухстадийного синтеза этих соединений.

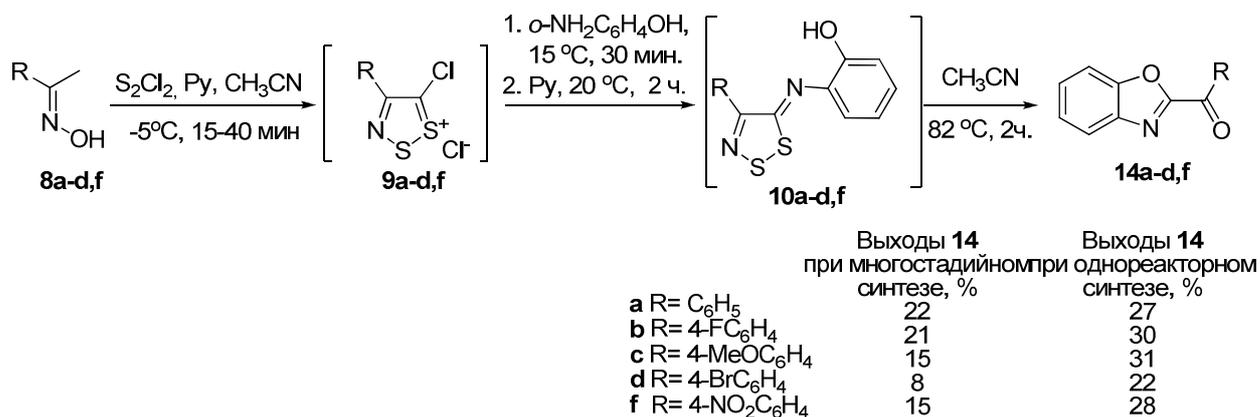
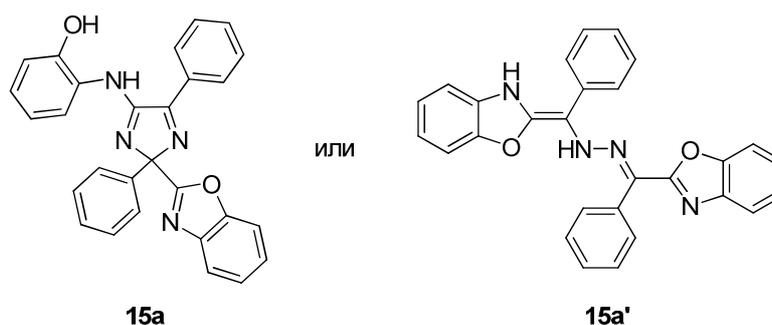


Схема 8

Неожиданный результат был получен при кипячении имина **10a** в толуоле: аналогично описанному выше процессу перегруппировки в ацетонитриле первоначально в реакционной смеси происходило нарастание концентрации промежуточного метанимина **13a**. Уже через 1 час мы фиксировали по ТСХ образование совершенно нового продукта. Для выделенного нового стабильного продукта на основании полученных данных ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии EI и ESI и ИК спектроскопии можно было предложить две возможные структуры: имидазол **15a** и гидразон **15a'**.



При кипячении в толуоле других дитиазолов **10a-d,f** во всех случаях были выделены новые продукты с хорошими и высокими выходами (схема 9). Окончательно структура продуктов **15a-d,f** была установлена благодаря данным рентгено-структурного анализа продукта **15b** (рисунок 1) и соответствовала имидазолу **15b**, а из двух ранее предполагаемых структур - **15a** и **15a'**, правильной оказалась структура **15a**.

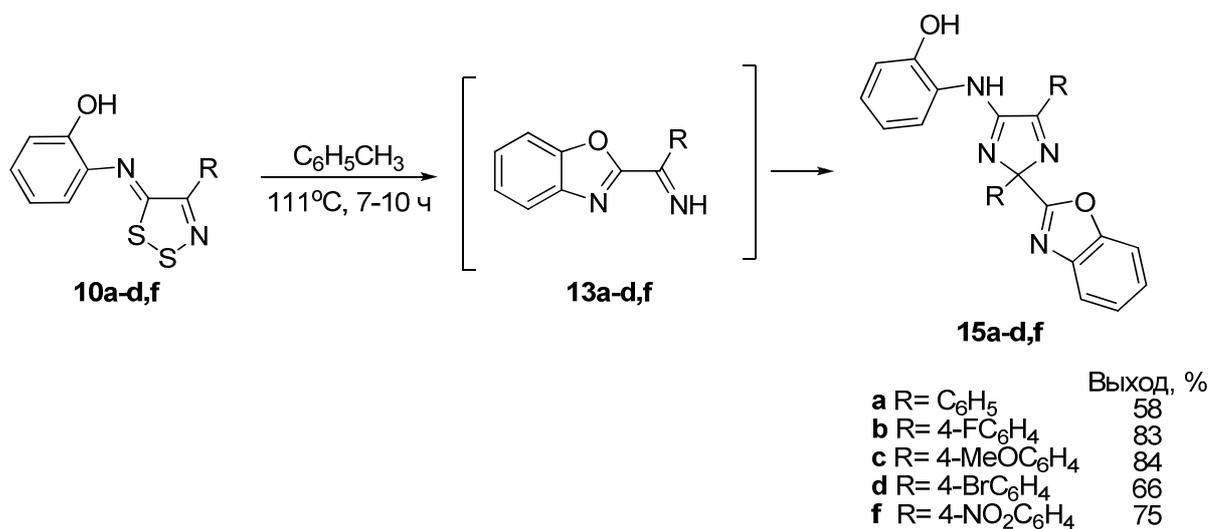


Схема 9

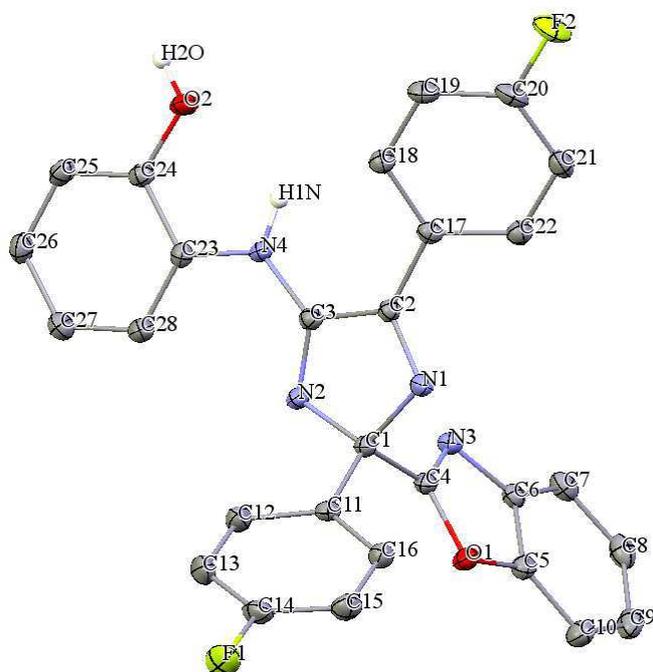


Рисунок 1. Молекулярная структура 2-(2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-2,5-бис(4-фторфенил)-2*H*-имидазол-4-иламино)фенола **15b**.

В процессе исследования мы обнаружили, что поведение тиофенового производного **10e** при кипячении в толуоле коренным образом отличается от поведения всех других исследованных нами аминифенолов. Превращение **10e** идет с образованием единственного продукта - метанимина **13e**, который оказался достаточно стабильным и был выделен нами методом колоночной

хроматографии с выходом 79% (схема 10) и структура которого была подтверждена данными рентгено-структурного анализа (рисунок 2).

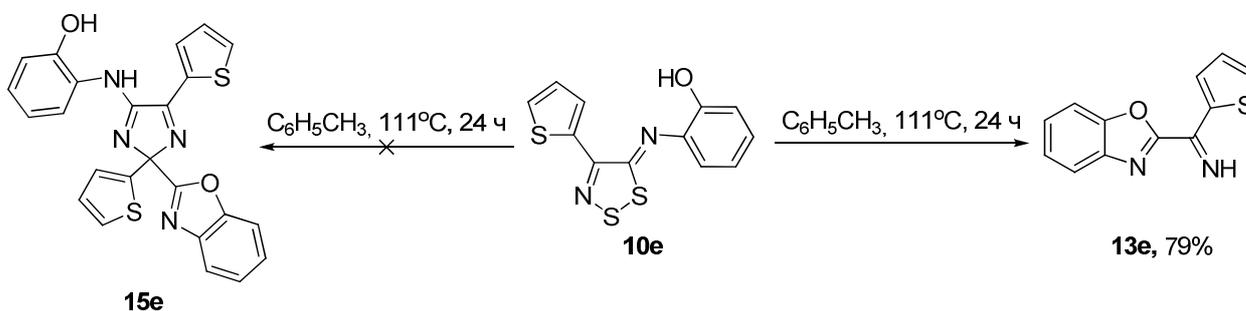


Схема 10

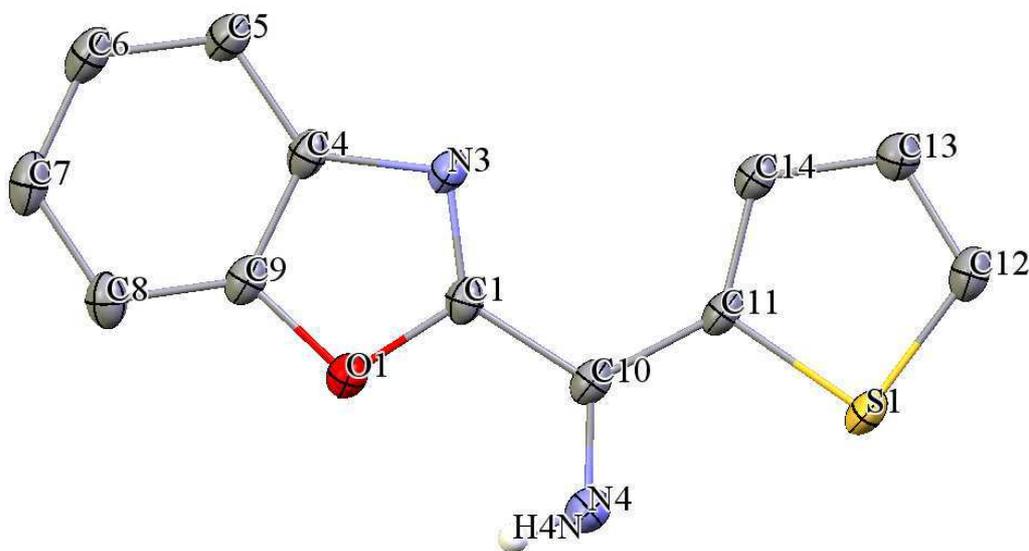


Рисунок 2. Молекулярная структура бензо[d]оксазол-2-ил(тиен-2-ил)метанимина **13e**.

Мы показали, что при введении метанимина **13e** в условия реакции перегруппировки иминов **10a-d,f** в спирте он полностью превращается в соответствующий кетон **14e**, который был выделен с выходом 84%. Кроме того, бензо[d]оксазол-2-ил(тиен-2-ил)метанон **15e** был получен нами с высоким выходом 87% в одну стадию при кипячении дитиазола **10e** в 96% этаноле (схема 11).

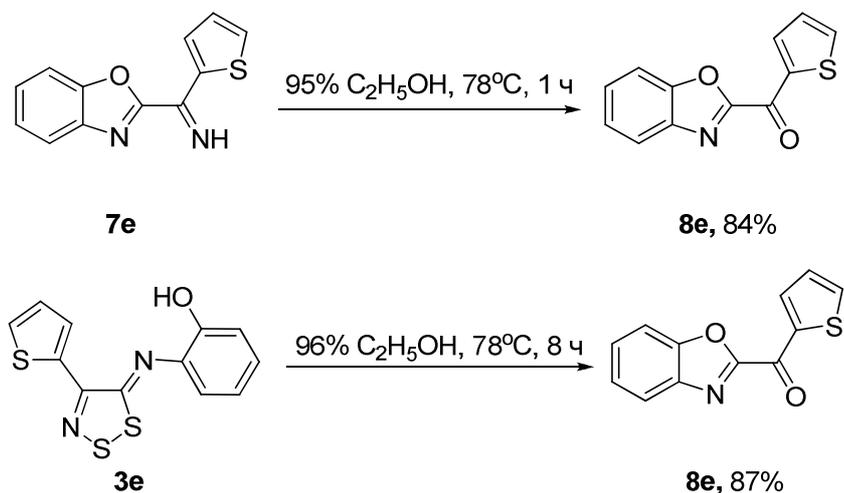


Схема 11

Мы показали, что имидазол **15e**, который нам не удалось получить в разработанных условиях реакции из **10e** в толуоле, образуется при кипячении **10e** в ацетонитриле и был выделен с выходом 48% (схема 12).

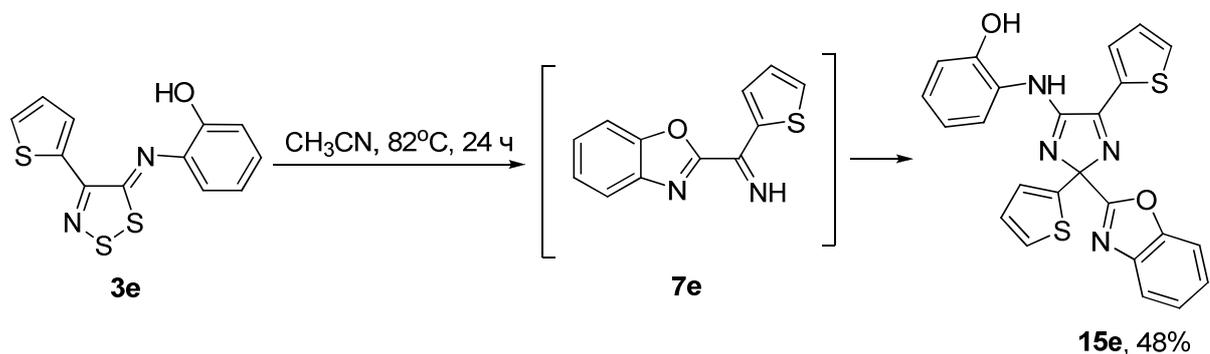


Схема 12

По аналогии с производными аминофенола **10a-f** было исследовано поведение бензойных кислот **11a-f** в условиях реакции перегруппировки в различных растворителях. Было установлено, что при кипячении в ацетонитриле 1,2,3-дителиазолы **11a-f** претерпевают конверсию с выбросом серы S₈ и образованием новых продуктов, которые мы выделяли с помощью колоночной хроматографии. В соответствии с данными ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии EI и ESI и ИК-спектроскопии было установлено, что полученные соединения представляют собой неописанные в литературе 2-

ароил-4*H*-бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-оны **18a-f**. Следует отметить, что в этом случае нам не удалось зафиксировать в реакционной смеси образование предполагаемых промежуточных метаниминов **17a-f** (схема 13).

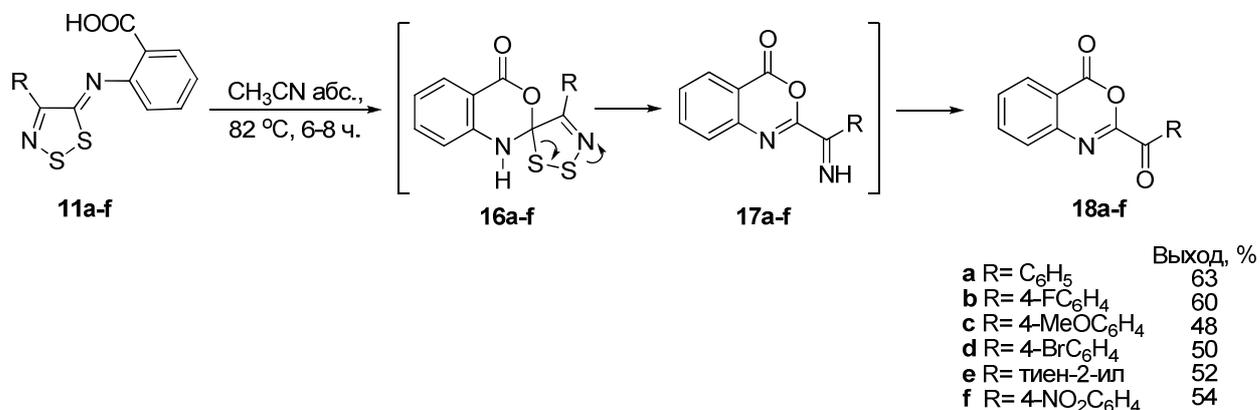


Схема 13

При кипячении исходных бензойных кислот **11a-f** в этаноле мы неожиданно обнаружили, что 2-ароил-4*H*-бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-оны **18a-f** претерпевают дальнейшее превращение с образованием новых продуктов вследствие дальнейшего взаимодействия с молекулами спирта. Это взаимодействие сопровождается расщеплением оксазинового цикла и образованием неописанных в литературе эфиров **19a-f** с умеренными выходами 21-31% (схема 14). В литературе нет примеров, аналогичных найденному нами превращению бензо[*d*]-1,3-оксазинов **18a-f** под действием спирта. Строение продуктов **19a-f** было подтверждено ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии EI и ESI и ИК-спектроскопии.

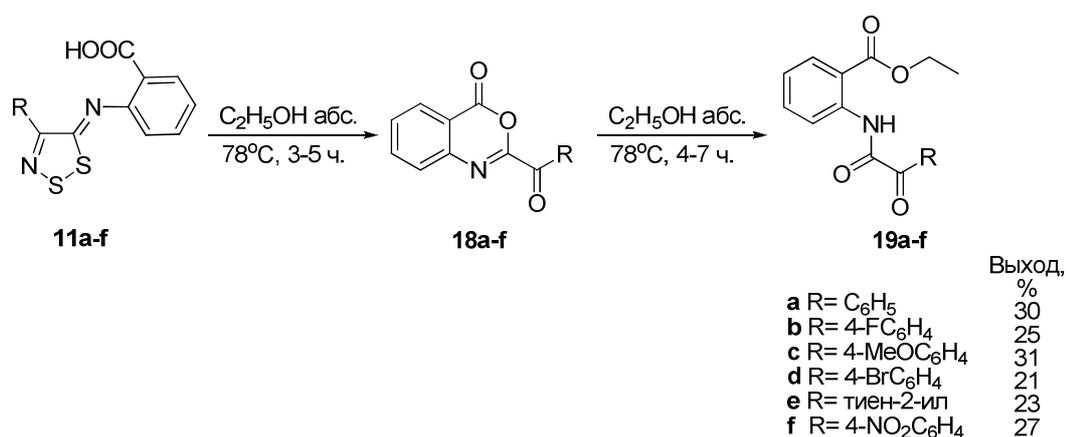


Схема 14

Ранее в лаборатории №31 ИОХ РАН была открыта и впервые описана реакция димеризации 4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазолий хлоридов в ацетонитриле под действием мелкодисперсной металлической меди в мягких условиях в симметричные 5,5'-би-1,2,3-дитиазолы **20a-d** [11], при этом 4,4'-дихлор-5,5'-би-1,2,3-дитиазол был получен из соли Аппеля **21** с практически количественным выходом (схема 15).

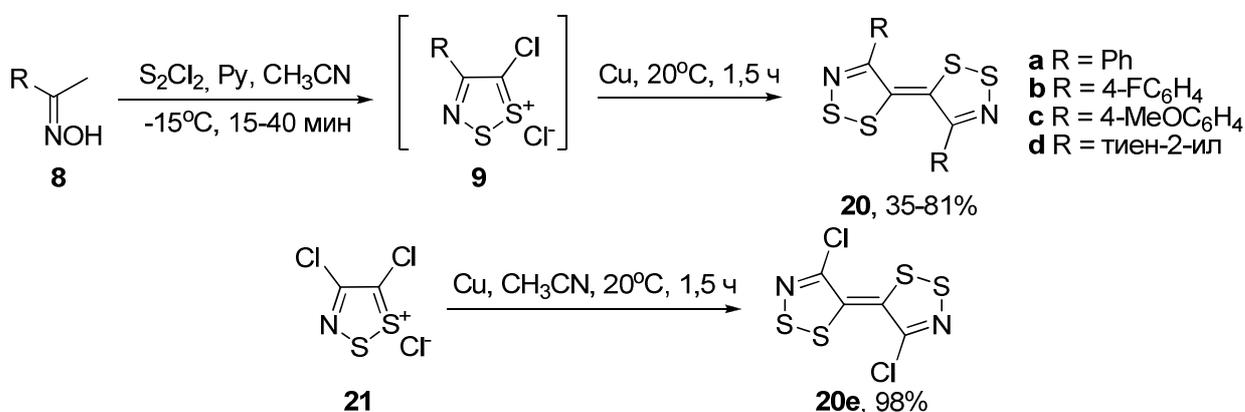


Схема 15

Поскольку 5,5'-би-1,2,3-дитиазолы **20** могли быть использованы в качестве предшественников стабильных катион-радикалов – соединений, проявляющих свойства электрических проводников и магнитных материалов, интерес представляло дальнейшее более подробное исследование этой

d]изотиазол **22a** (схема 17). Окончательно структура бицикла **22a** была подтверждена данными РСА (рисунок 3).

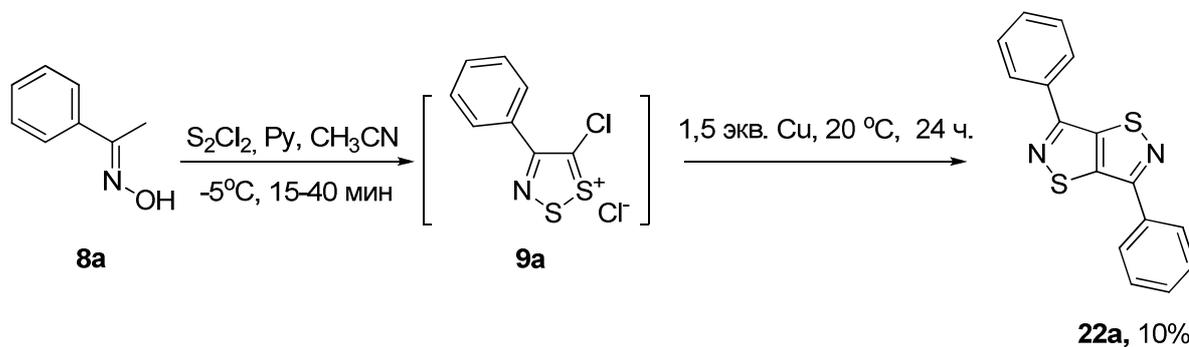


Схема 17

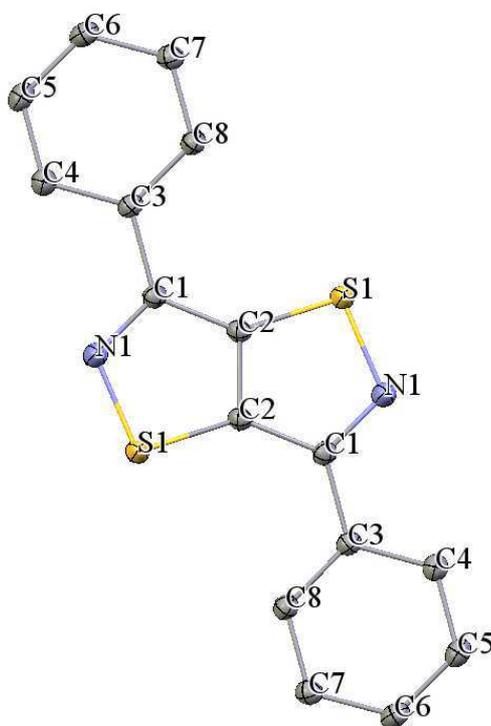


Рисунок 3. Молекулярная структура 3,6-дифенилизотиазоло[5,4-d]изотиазола **22a**.

Для более глубокого изучения обнаруженной нами неизвестной ранее перегруппировки с целью поиска оптимальных условий реакции и выяснения ее механизма было исследовано поведение модельного соединения - димера **20a**, в различных условиях.

Оказалось, что при облучении раствора **20a** в CH_2Cl_2 ультрафиолетовым светом в течение часа происходит его полная конверсия и образование бицикла **22a** с невысоким выходом 25%.

Превращение димера **20a** в **22a** с высоким выходом было обнаружено так же при нагревании его выше температуры плавления. При быстром нагревании при температуре около 230°C мы наблюдали обесцвечивание синего расплава би-1,2,3-дитиазола **20a**. При дальнейшем охлаждении происходило формирование новых бесцветных кристаллов продукта **22a**. Мы показали, что термолиз других арилзамещенных би-1,2,3-дитиазолов **20b-f** также приводит к соответствующим изотиазоизоотиазолам **22b-f** с высокими или практически количественными выходами.

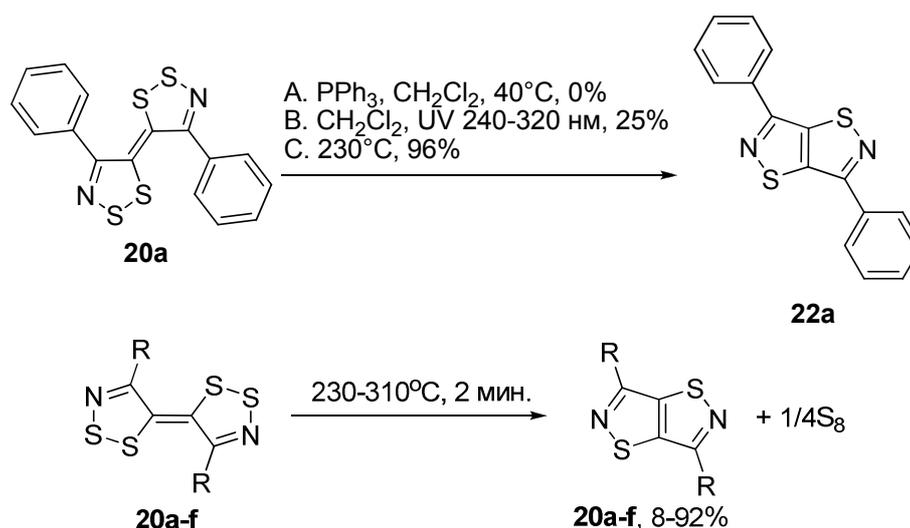


Схема 18

На примере димера **20a** была исследована возможность проведения перегруппировки в соответствующий изотиазоизоотиазол **22a** в более мягких условиях. Мы выяснили, что длительное кипячение раствора 4,4'-дифенил-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **20a** в толуоле (111°C) в течение 29 ч. приводит к его полной конверсии и образованию соответствующего изотиазоизоотиазола **22a** с довольно высоким выходом 76%.

В то же время было установлено, что конверсия **20a** при кипячении в толуоле в присутствии небольших, практически каталитических количеств

тетраэтиламмоний иодида протекает значительно быстрее – за 17 часов (вместо 29 часов) и соответствующий изотиазолоизотиазол **22a** образуется с близким выходом 78%.

Увеличение количества Et₄NI до 0,2 эквивалентов на 1 эквивалент исходного позволило сократить время конверсии би-дитиазола **20a** до 2 часов и получить продукт **22a** с практически количественным выходом 99%.

Растворитель играет важную роль в этой реакции. На примере **20a** мы показали, что кипячение в хлорбензоле приводит к увеличению времени реакции до 8 часов и уменьшению выхода целевого продукта до 72%. В то же время, при использовании бензола в качестве растворителя **20a** не претерпевает никаких изменений при кипячении в течение 10 часов.

Найденные для **20a** оптимальные условия реакции были распространены на другие 5,5'-би-1,2,3-дитиазолы **20b-f**. Во всех случаях мы наблюдали успешное превращение исходных димеров **20** в изотиазолы **22** с высокими или практически количественными выходами.

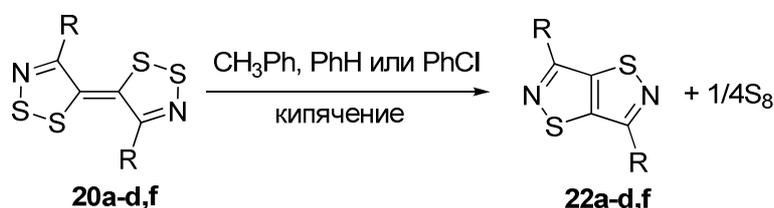


Схема 19

Таблица 1. Реакция перегруппировки 4,4'-замещенных би-1,2,3-дитиазолов **20a-d,f** и выходы 3,6-замещенных изотиазоло[5,5-d]изотиазолов **22a-d,f**.*

R	ммоль	Тиофил	Растворитель, мл	Время, ч.	Выход, %
Ph (a)	0.05	Et ₄ NI (0.2)	PhH (5)	10	нет реакции
Ph (a)	0.05	-	CH ₃ Ph (5)	29	76
Ph (a)	0.05	Ph ₃ P (2)	CH ₃ Ph (5)	10	99
Ph (a)	0.05	Ph ₃ P (4)	CH ₃ Ph (5)	7	99

R	ммоль	Тиофил	Растворитель, мл	Время, ч.	Выход, %
Ph (a)	0.05	Et ₄ Ni (0.1)	CH ₃ Ph (5)	17	78
Ph (a)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	2	99
Ph (a)	0.10	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	6	95
Ph (a)	0.20	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	13	63
Ph (a)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	PhCl (5)	8	72
4-MeOC ₆ H ₄ (b)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	8	69
4-FC ₆ H ₄ (c)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	6	98
тиен-2-ил (d)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	7	92
4-BrC ₆ H ₄ (f)	0.05	Et ₄ Ni (0.2)	CH ₃ Ph (5)	5	97

*Реакции во всех случаях проводили при кипячении растворителей.

Мы полагаем, что взаимодействие протекает по механизму типа ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure – присоединение нуклеофила, раскрытие и последующее замыкание цикла), согласно которому тиофил атакует дитиазольный цикл по атому серы S(2) дитиазольного цикла, что приводит к разрыву S-S связи и образованию дианиона **23**. Интермедиат **23** затем замыкается в дитиазин **24**, который через промежуточный трицикл **25** перегруппировывается в термодинамически более стабильный изотиазоло[5,4-d]изотиазол **22** (схема 20).

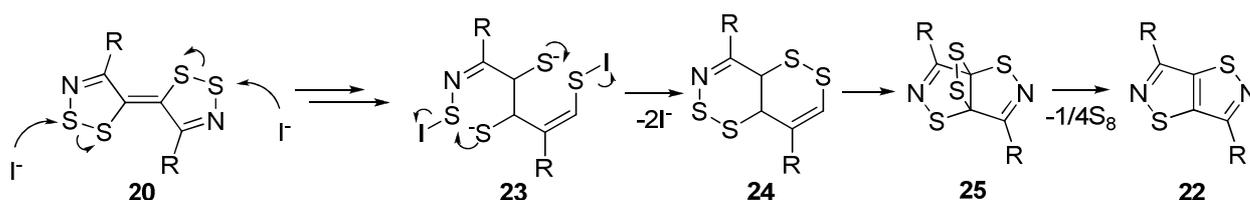


Схема 20

Следует отметить, что полученный нами 3,6-дитиен-2-ил-изотиазоло[5,4-d]изотиазол **22d** является потенциальным π-спейсером для использования его в синтезе небольших органических молекул, олигомеров или полимеров - компонентов новых магнитных и проводящих ток материалов [12] [13], но особый интерес в этом плане представляет его дибромзамещенное производное - 3,6-ди(5-бромтиен-2-ил)изотиазоло[5,4-

д]изотиазол **22h**. Мы исследовали возможность получения изотиазолоизотиазола **22h** бромированием 3,6-ди(тиен-2-ил)замещенного бицикла **22d**. По аналогии с имеющимися в литературе примерами [14] бромирования тиофенового цикла соединение **22d** вводили в реакцию с N-бромсукцинимидом (БСИ) в смеси хлороформа и ледяной уксусной кислоты (1:1) в различных условиях. Было установлено, что оптимальными условиями являются: использование двух эквивалентов БСИ и нагревание при температуре 70°C до полного исчезновения исходного изотиазола **22d**. Образующийся при этом целевой продукт **22h** выпадал из реакционной смеси в виде бесцветного кристаллического осадка (схема 21).

При попытке бромирования би-дитиазола **20d** действием БСИ в смеси растворителей ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOH} = 1:1$) вместо ожидаемого 4,4'-ди(5-бромтиен-2-ил)-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **20h** нами неожиданно был получен продукт его перегруппировки - изотиазол **22h**. В этом случае реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре. Изотиазолоизотиазол **22h**, который выпадает из реакционной смеси в виде бесцветного кристаллического осадка был выделен с выходом 42% (схема 21).

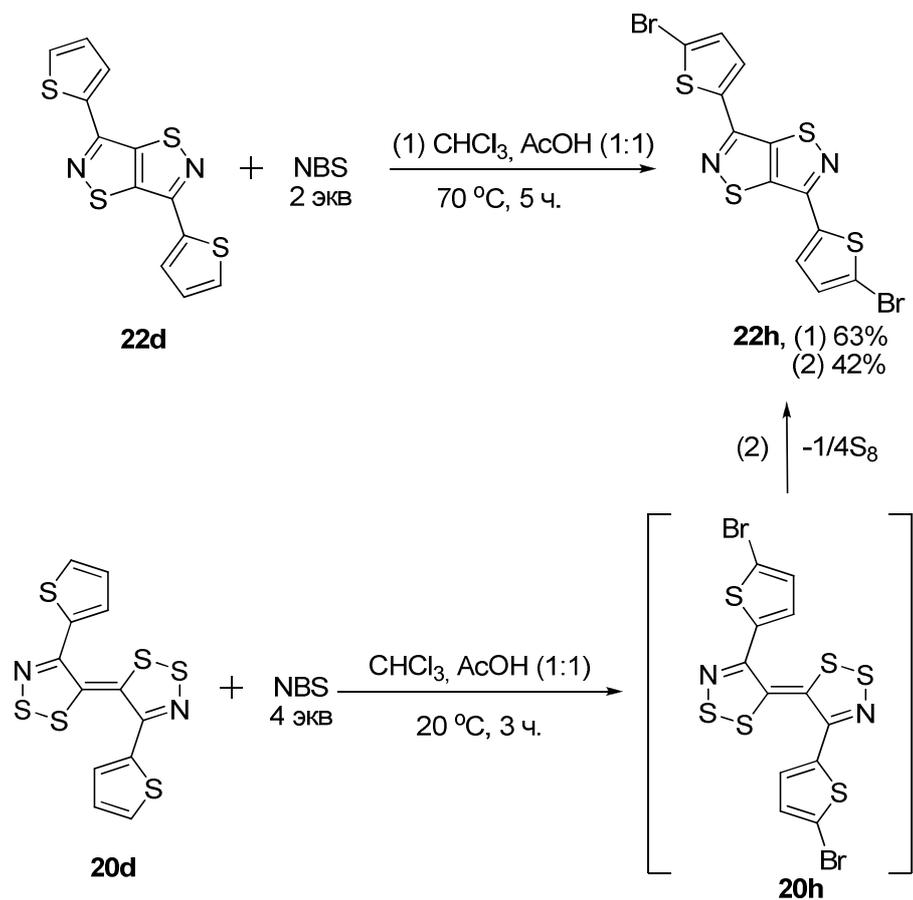


Схема 21

В процессе анализа литературных данных с целью изучения методов синтеза 1,2,3-дитиазолов мы обнаружили, что в литературе отсутствует удобный общий способ получения конденсированных 1,2,3-дитиазолов. Имеются лишь методики для получения отдельных конкретных соединений [15] [16] [17]. Эти методики, как правило, трудно воспроизводимы и не подходят для наработки веществ в необходимых для наших исследований количествах. Поэтому было решено оптимизировать условия реакции и разработать удобный общий метод синтеза конденсированных 1,2,3-дитиазолов.

Мы изучили реакцию с S₂Cl₂ на примере оксима 1-инданона **26** и показали, что обработка **26** монохлоридом серы в диметилформамиде в интервале температур от -25 до 20°C приводит к 8-хлориндено[1,2-d]-1,2,3-дитиазолу **27** с низкими выходами. Важно отметить, что в этом случае

образование 1,2,3-дитиазольного цикла дополнительно сопровождается хлорированием и окислением одинарной С-С связи цикlopentanового кольца. Оптимальный результат был достигнут при обработке **26** трехкратным избытком S₂Cl₂ и четырехкратным избытком пиридина в абсолютном ацетонитриле при температуре -25 - -20°C, и последующем кипячении в течение 1 часа. Селективно образующийся дитиазол **27** был выделен с высоким выходом 81%. Главной особенностью условий, разработанных нами для этой реакции, является то, что реакционную смесь не нужно выдерживать в течение длительного времени, а выделение конечного продукта не требуют использования колоночной хроматографии, в отличие от литературной методики.

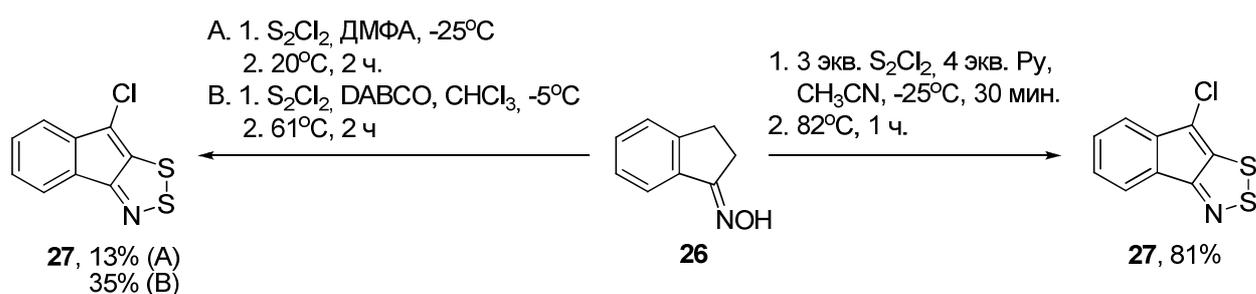


Схема 22

Найденные нами для оксима **17** оптимальные условия реакции мы распространили на другие циклические оксимы (схема 23).

высоким выходом 74% структура, которого была окончательно подтверждена данными РСА (рисунок 4).

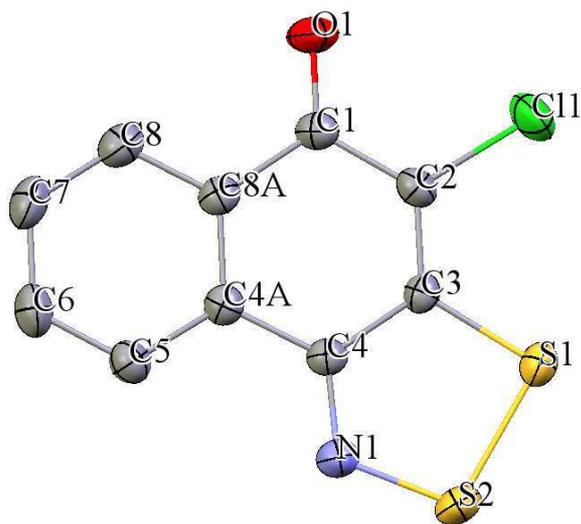


Рисунок 4. Молекулярная структура 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-она **38**.

Таблица 2. Синтез конденсированных 1,2,3-дитиазолов из соответствующих циклических оксимов реакцией с S_2Cl_2 и Pu в ацетонитриле.

№	Оксим №	Количество S_2Cl_2 , экв.	Количество Pu , экв.	Продукт, выход, %
1	26	3	4	27 (81%)
2	28	3	4	33 (90%)
3	29a	6	8	34a (38%)
4	29b	6	8	34b (67%)
5	30	6	8	35 (15%)
6	30	3	6	36 (13%)
7	31	6	8	37 (61%)
8	32	3	4	38 (74%)

При введении в реакцию с S_2Cl_2 и Py оксима **39**, изомерного оксиму **32**, в аналогичных условиях неожиданно, наряду с целевым дитиазолом **40**, мы обнаружили присутствие в реакционной смеси еще одного продукта. Оба продукта были выделены с помощью колоночной хроматографии и их структура была установлена с помощью ЯМР 1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Полученные данные полностью соответствовали описанным в литературе характеристикам для дитиазола **40** и, что было неожиданно, изомерного ему дитиазола **38**, который был получен ранее из оксима **32**. Для выяснения причины появления продукта **38** в данной реакционной смеси прежде всего мы доказали, что исходный оксим **39** представляет собой индивидуальное соединение без следов его изомера **38**. Хроматографический контроль специальных экспериментов с участием индивидуальных дитиазолов **40** и **38** показал, что **40** превращается в изомерный продукт **38** при кипячении в ацетонитриле в присутствии монохлорида серы и пиридина, тогда как **38** в аналогичных условиях остается неизменным. Через 2 часа кипячения образовавшийся дитиазол **38** был выделен с выходом 32% с помощью колоночной хроматографии (схема 24). Обнаруженная реакция представляет собой новую перегруппировку, в результате которой дитиазольное кольцо в **40** необратимо «перемещается» из α - в β -положение по отношению к оксо-группе, которая при этом остается в неизменном положении.

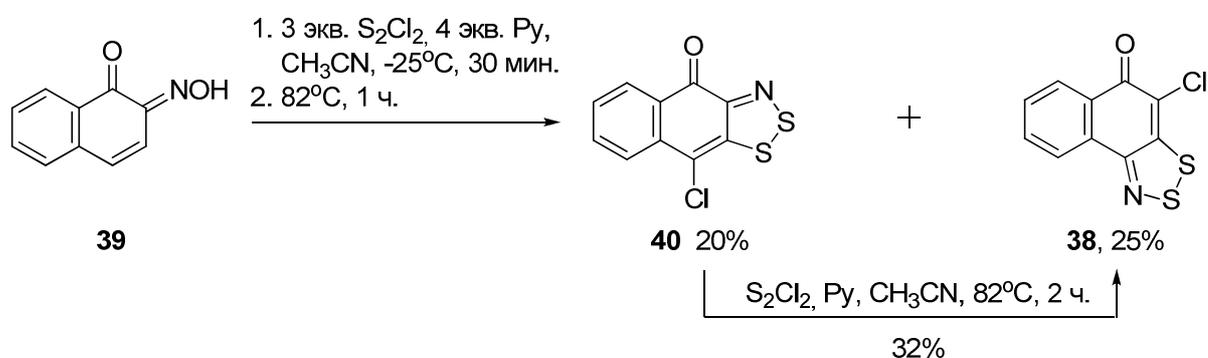


Схема 24

Для исследования возможности замещения одного или обоих атомов серы в 1,2,3-дитиазольном цикле на атом селена, мы решили изначально исследовать реакцию SeO_2 с моноциклическими 1,2,3-дитиазол-5-тионами **41** и -5-онами **42**. Диоксид селена был выбран нами в качестве селенсодержащего реагента из-за его коммерческой доступности, низкой токсичности и удобства в использовании.

Однако наши попытки ввести тионы **41a-e** во взаимодействие с SeO_2 в различных растворителях (ацетонитрил, этиловый спирт, ДМФА) и при различных температурах оказались безуспешными. При кипячении в ацетонитриле и спирте, а также при нагревании в ДМФА до 100°C мы наблюдали превращение тионов **41a-f** в соответствующие кетоны **42a-f** без затрагивания дитиазольного цикла, то есть во всех случаях SeO_2 выступал только в роли окислителя.

Мы попытались ввести кетоны **42a-f** в реакцию с SeO_2 в более жестких условиях - при нагревании в ледяной уксусной кислоте, хлорбензоле и ДМФА. Оказалось, что при кипячении в уксусной кислоте и в хлорбензоле реакция не идет, в то время как при нагревании реакционных смесей в ДМФА до 135°C происходит разложение исходных кетонов **42a-f**.

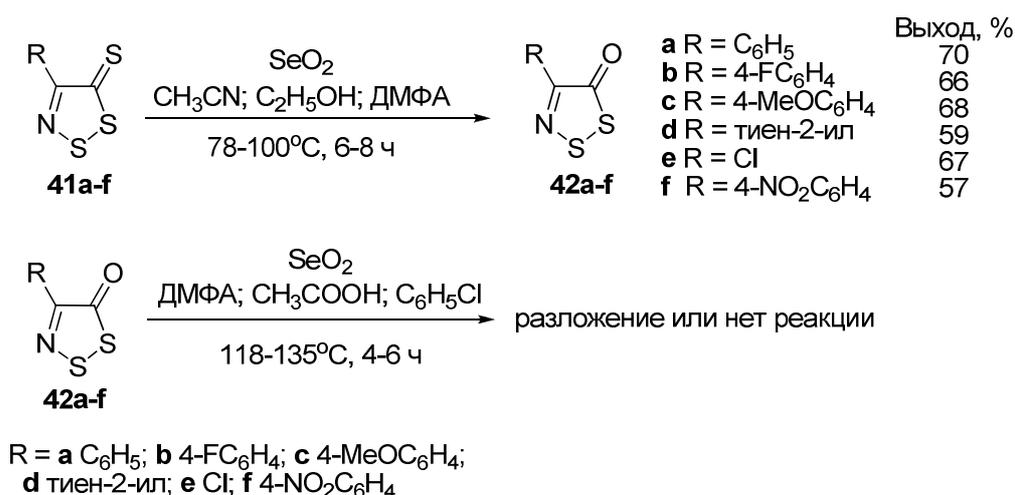


Схема 25

Для изучения реакции конденсированных дитиазолов с диоксидом селена в качестве модельного соединения был выбран 8-фенилиндено[1,2-d]-1,2,3-дитиазол **33**. Было установлено, что нагревание **33** с SeO₂ в ДМФА при 100°С с 10 эквивалентами SeO₂ в течение 6 часов приводит к замещению атома серы в цикле на атом селена с образованием тиаселеназола **43**, который был выделен с выходом 70%. Очень важно отметить, что образование продукта **43** существенно зависит от температуры реакции и незначительное повышение температуры реакции на 5° С приводит к заметному понижению выхода целевого продукта. Для успешного протекания реакции требуется значительный избыток SeO₂, поскольку при температуре около 100 °С он начинает взаимодействовать с ДМФА и таким образом выводится из реакционной смеси в виде элементного селена.

Структура полученного продукта **43** была доказана с помощью ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии EI и ESI и элементного анализа, а данные рентгеноструктурного анализа (рисунок 5) окончательно подтвердили его строение и наше предположение, что на атом селена замещается ближайший к атому азота атом серы-S2.

Следует отметить, что в практически одинаковых условиях, при нагревании в ДМФА с избытком SeO₂ из 8-хлориндено[1,2-d]-1,2,3-дитиазола **27** также был получен целевой тиаселеназол **44**, однако с гораздо меньшим выходом (27%), чем его фенилзамещенный аналог **43**. Причина низкого выхода продукта **44** заключается, по-видимому, в наличии активного атома хлора в молекуле исходного дитиазола **27**.

Введение в реакцию с SeO₂ при нагревании в ДМФА других 1,2,3-дитиазолов, конденсированных с различными карбоциклами такими, как циклопентен, бензоциклогептен и бензоциклогексен, а также с бензоксазином, позволило нам получить соответствующие неизвестные ранее 1,2,3-тиазеленазолы **46-50** с хорошими и высокими выходами (схема 26).

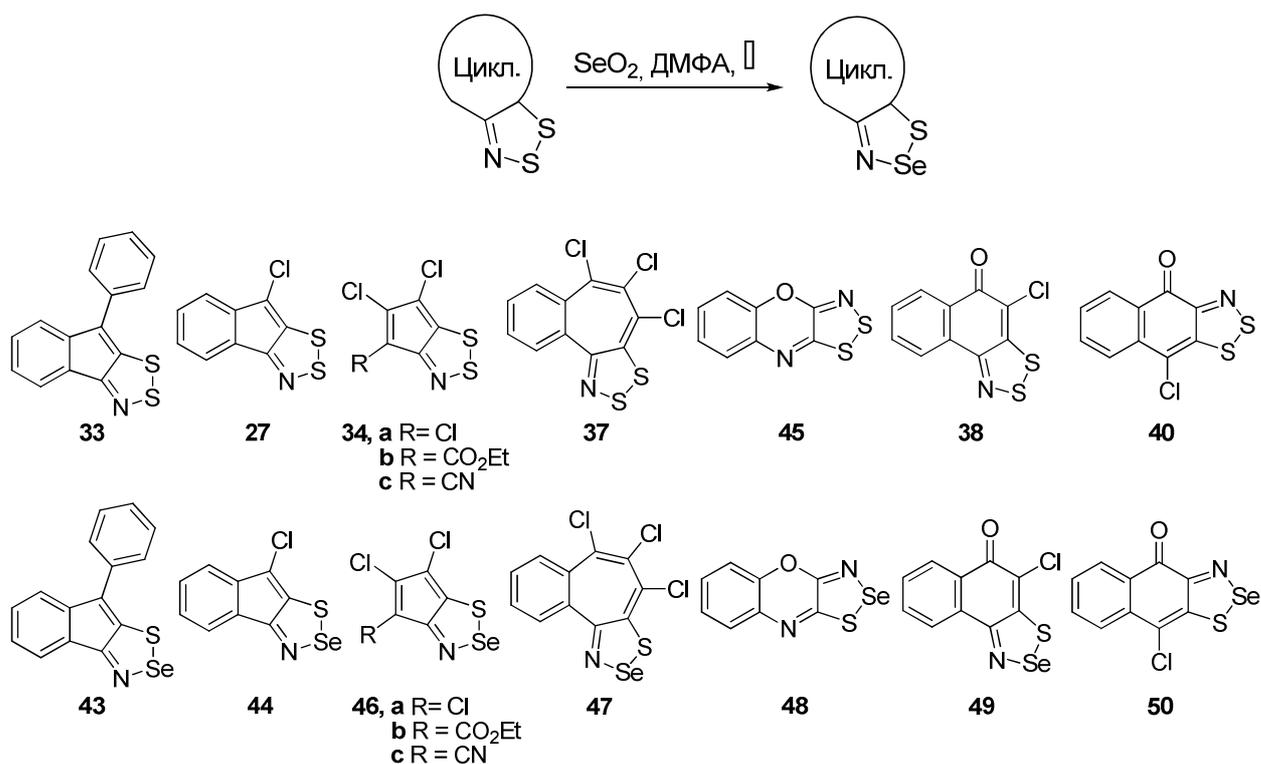


Схема 26

Следует отметить, что успешное протекание данной реакции во всех случаях в значительной мере зависит от температуры реакционной смеси: при небольшом понижении температуры скорость реакции значительно снижается, вплоть до полной ее остановки, а незначительное повышение температуры реакционной смеси может приводить к разложению исходных 1,2,3-дитиазолов и/или целевых 1,2,3-триселеназолов. Поэтому для каждого из изученных нами конденсированных 1,2,3-дитиазолов оптимальные температурные условия реакции с SeO_2 и время выдержки подбирались эмпирическим путем индивидуально.

Таблица 3. Синтез конденсированных 1,2,3-тиаселеназолов из соответствующих 1,2,3-дитиазолов при нагревании с SeO₂ в ДМФА.

№	1,2,3-дитиазол №	Температура реакции, °C	Время реакции, ч	Выход №, %
1	33	100	6	43 (80%)
2	27	95	2	44 (27%)
3	34a	90	1,5	46a (46%)
4	34b	95	1	46b (65%)
5	34c	90	0,5	46c (40%)
6	37	105	2	47 (66%)
7	45	85	1,5	48 (54%)
8	38	110	0,5	49 (57%)
9	40	90	1	50 (71%)

Следует отметить, что нафтодитиазол **40**, содержащий дитиазольное кольцо в β -положении вступает в реакцию замещения с SeO₂ гораздо легче, чем его α -изомер **38** (90°C и 110°C соответственно) и дает замещенный продукт **50** с более высоким выходом. С помощью данных ТСХ масс-спектрометрии реакционной смеси было установлено, что при нагревании β -изомера дитиазола **40** выше 90°C наряду с замещением атома серы на атом селена в 1,2,3-дитиазольном кольце идет его частичная перегруппировка в α -изомер **38**. Дальнейшее нагревание реакционной смеси при 110°C приводит к смеси изомерных тиаселеназолов **49** (71%) и **50** (7%). Следует отметить, что выделенный в индивидуальном виде β -изомер нафтотиаселеназола **50** при нагревании в условиях реакции до 110°C не претерпевает никаких изменений (схема 27).

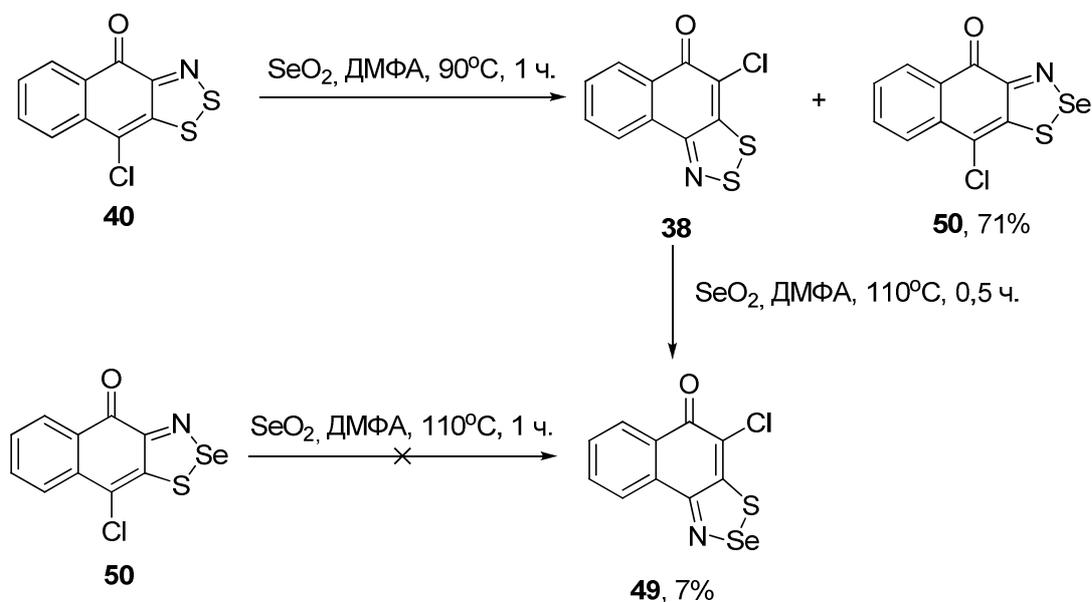


Схема 27

Согласно квантово-химическим расчетам реакция замещения атома серы на атом селена под действием SeO_2 является термодинамически выгодной из-за выигрыша в энергии от превращения менее стабильной молекулы SeO_2 в термостабильную молекулу SO_2 ; расчеты энергии предполагают, что связь $\text{S}=\text{O}$ сильнее связи $\text{Se}=\text{O}$ примерно на 25 ккал мол^{-1} [18].

Квантово-химическое моделирование реакционного пути [19] проводилось на примере 1,2,3-дитиазола **34a** и дало два экспериментальных пути реакции, в которых были представлены изомерные переходные состояния (TS) и промежуточные соединения.

Энергия переходного состояния TS1 в реакционном пути 1 слишком высока для преодоления в данных условиях реакции. В этом случае реакция начинается с присоединения молекулы SeO_2 с раскрытием кольца по S-N-связи дитиазола и образованием семичленного промежуточного соединения **51**. Следующим шагом является перенос атома кислорода от атома селена к атому серы через спироциклический интермедиат TS2, приводящий ко второму промежуточному соединению **52**. На последней стадии формирования 1,2,3-тиаселеназольного цикла происходит отщепление

молекулы диоксида серы SO_2 с одновременным образованием новой связи S-Se.

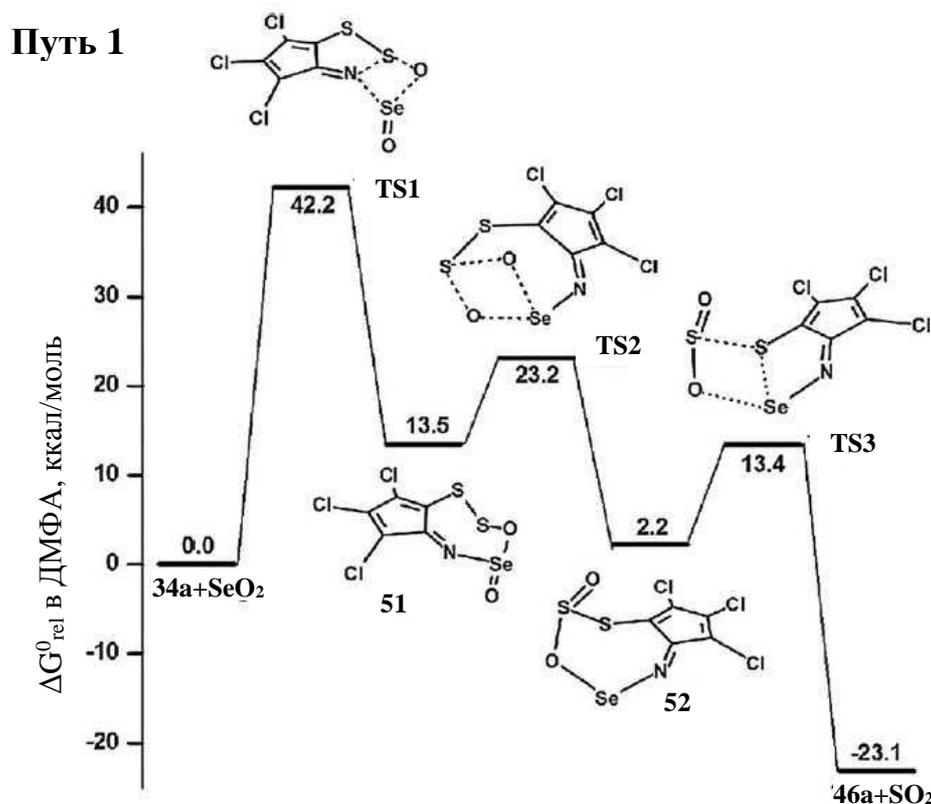


Рисунок 5. Путь 1 реакции из расчетов B3LYP/6-31+G(d) с учетом растворителя ДМФА на примере **30a**.

Путь 2 реакции также начинается с присоединения SeO_2 к дитиазольному кольцу, но по связи S-S с образованием семичленного промежуточного соединения **53**. В этом случае переходное состояние TS1 лежит намного ниже по сравнению с переходным состоянием для пути 1. Дальнейшее превращение в конечный продукт **46a** идет так же, как и в описанном пути 1.

Путь 2

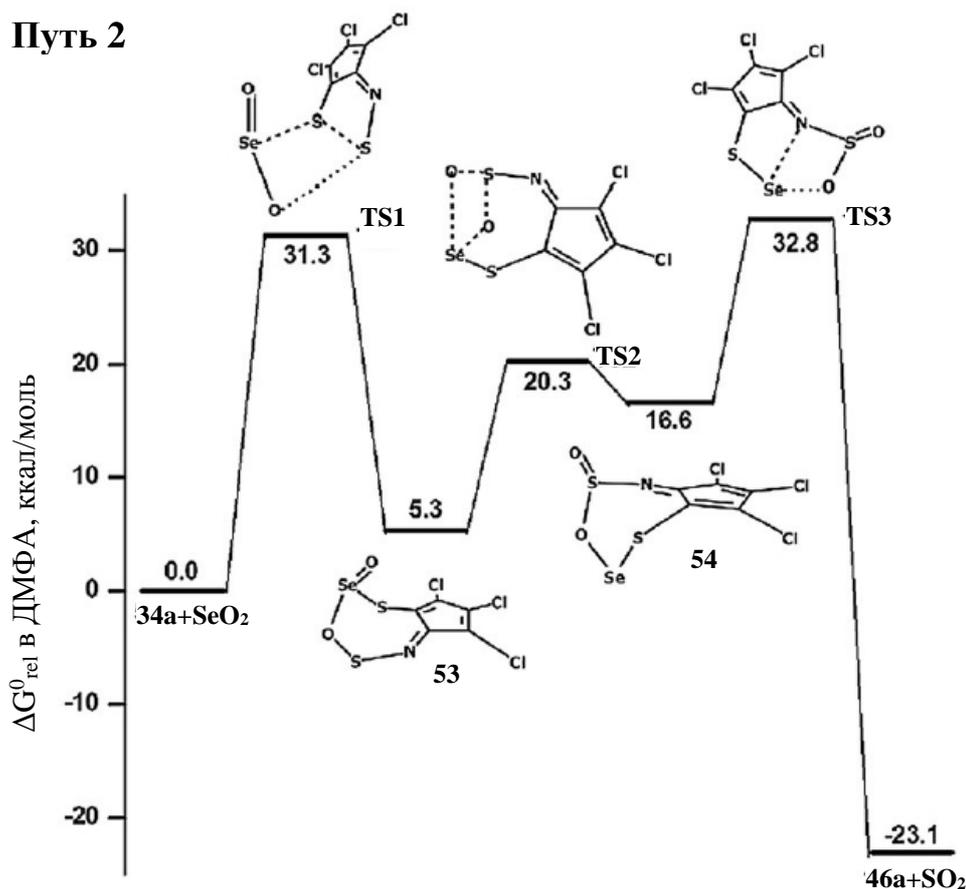


Рисунок 6. Путь 2 реакции из расчетов B3LYP/6-31+G(d) с учетом растворителя ДМФА на примере **34a**.

Растворы дитиазола **45** и его селенистого аналога **48** в ацетонитриле были изучены в условиях циклической вольтамперометрии.

Было показано, что исходный дитиазол **45** и его селенистый аналог **48** оказались активными в окислительно-восстановительных процессах в условиях циклической вольтамперометрии. Электровосстановление обоих соединений протекает необратимо, то есть их анион-радикалы нестабильны и их электроокисление не обнаружено при повышении скорости развертки до 1 В/с.

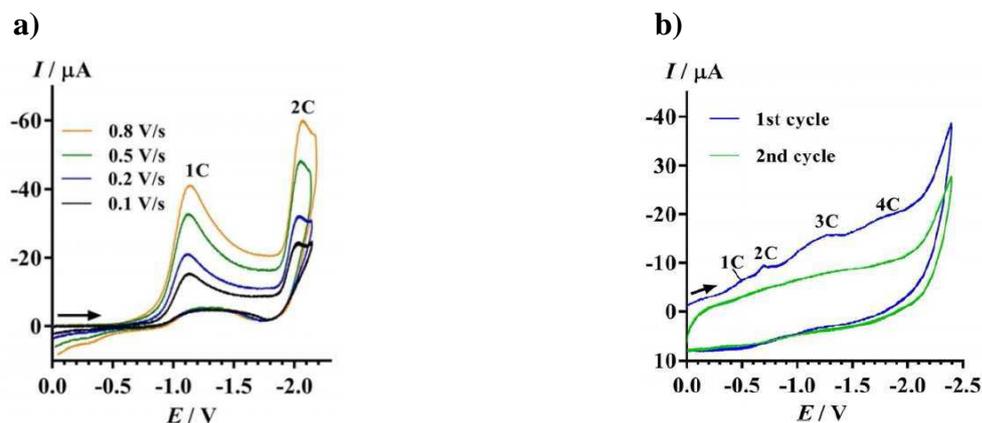


Рисунок 7. Циклическая вольтамперограмма восстановления растворов бензо[b]-1,2,3-дитиазоло[5,4-е]-1,4-оксазина **45** (a) и бензо[b]-1,2,3-тиаселеназоло[5,4-е]-1,4-оксазина **48** (b).

Катион-радикал **45**⁺, в отличие от катион-радикала **48**⁺, вполне устойчив в условиях циклической вольтамперометрии даже при скорости развертки 100 мВ/с, однако с помощью ЭПР не удалось обнаружить никаких парамагнитных структур ни при электровосстановлении, ни при электроокислении.

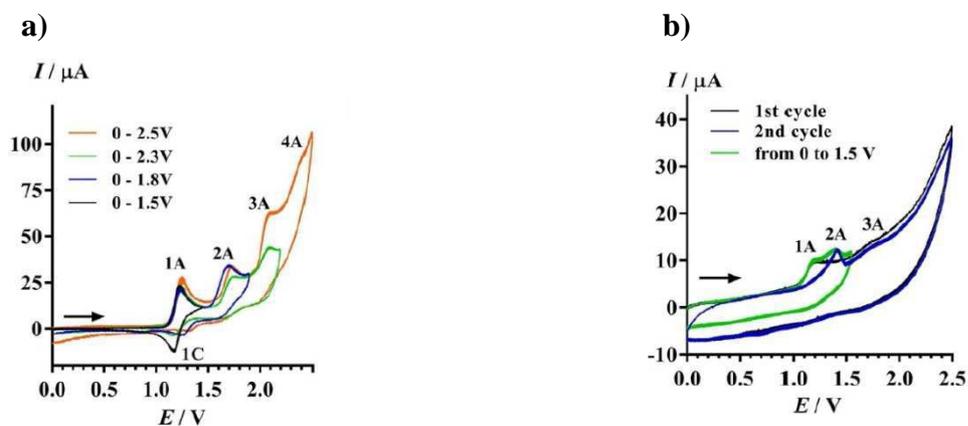


Рисунок 8. Циклическая вольтамперограмма окисления растворов бензо[b]-1,2,3-дитиазоло[5,4-е]-1,4-оксазина **45** (a) и бензо[b]-1,2,3-тиаселеназоло[5,4-е]-1,4-оксазина **48** (b).

Выводы.

1. Разработаны удобные методы синтеза различных производных моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов и изучена реакционная способность полученных новых соединений; открыты и исследованы новые реакции и перегруппировки с участием 1,2,3-дитиазольного кольца, на основе которых разработаны эффективные новые синтетические подходы к другим труднодоступным и малоизученным гетероциклическим соединениям.

2. Изучена реакция циклических оксимов с монохлоридом серы и разработан общий удобный метод получения 1,2,3-дитиазолов, конденсированных с различными карбо- и ароматическими циклами.

3. Впервые реакцией нейтральных 1,2,3-дитиазолов с SeO_2 осуществлена прямая замена атома серы в цикле на атом селена и разработан общий подход к синтезу конденсированных с карбо-, гетеро- и ароматическими циклами 1,2,3-тиаселназолов из соответствующих 1,2,3-дитиазолов.

4. Обнаружена неизвестная ранее перегруппировка 9-хлор-4*H*-нафто[2,3-*d*]-1,2,3-дитиазол-4-она в 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-он, сопровождающаяся сдвигом 1,2,3-дитиазольного кольца из α - в β -положение по отношению к остающейся неизменной оксо-группе.

5. Открыта и подробно изучена перегруппировка 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов в 3,6-дизамещенные изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы; разработан общий эффективный метод получения новых производных изотиазоло[5,4-*d*]изотиазола, отдельные представители которых могут быть использованы в синтезе олигомеров и полимеров для полупроводников и пластической электроники.

6. Изучена реакция 4-замещенных солей 1,2,3-дитиазолия с 2-замещенными анилинами и разработан удобный общий метод получения неописанных в литературе 2-(4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазол-5-илиденарил)иминов.

7. Подробно изучены реакции перегруппировки 2-(4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов и 2-(4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот, протекающая с размыканием 1,2,3-дитиазольного кольца и экструзией атомов серы с последующим замыканием в бензо[d]оксазол-2-ил(арил(гетерил))метаноны и 2-арил(гетерил)-4H-бензо[d]-1,3-оксазин-4-оны соответственно. Разработан общий однореакторный синтез бензо[d]оксазол-2-ил(арил)метанонов из легкодоступных и коммерческих оксимов ацетофенонов.

Основные результаты ВКР изложены в следующих работах:

Статьи:

1. Lidia S. Konstantinova, Oleg I. Bol'shakov, Ilia V. Baranovsky, Anna M. Bogacheva, Vlada V. Strunyasheva, Oleg A. Rakitin *Mendeleev Commun.*, 2015, 25, 427-428.

2. Lidia S. Konstantinova, Ilia V. Baranovsky, Irina G. Irtegora, Irina Y. Bagryanskaya, Leonid A. Shundrin, Andrey V. Zibarev, Oleg A. Rakitin *Molecules* 2016, 21(5), 596.

3. Lidia S. Konstantinova, Ilia V. Baranovsky, Elena A. Pritchina, Maksim S. Mikhailov, Irina Yu. Bagryanskaya, Nikolay A. Semenov, Irina G. Irtegora, Georgy E. Salnikov, Konstantin A. Lyssenko, Nina P. Gritsan, Andrey V. Zibarev, Oleg A. Rakitin *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 17037 – 17047.

4. Lidia S. Konstantinova, Ilia V. Baranovsky, Vlada V. Strunyasheva, Andreas S. Kalogirou, Vadim V. Popov, Konstantin A. Lyssenko, Panayiotis A. Koutentis, Oleg A. Rakitin *Molecules*, 2018, 23, 1257.

Тезисы конференций:

1. «Convenient synthesis of fused 1,2,3-dithiazoles», Abstracts of the Dombay Conference Cluster "DOCC-2016", Dombay, Russia, May 29 – June 04, 2016, P194.

2. «New chemistry of 1,2,3-dithiazoles», Abstracts of the Core-to-Core / Leverhulme Trust Fifth Joint Workshop on Organic Electronics of Highly-Correlated Molecular Systems, Novosibirsk, Russia, September 28–30, 2016, P18
3. «Моноциклические и конденсированные 1,2,3-дитиазолы: удобные методы синтеза, новые перегруппировки и превращения», Тезисы VII Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, Россия, 17-18 мая, 2017
4. «Transformation of 4,4'-di(thien-2-yl)-5,5'-(1,2,3-dithiasolylene) into 3,6-di(5,5'-dibromothien-2-yl)isothiazolo[5,4-d]isothiazole – new potential building-block for photovoltaic materials», Abstracts of the 8th International Workshop «Organic Electronic of Highly-Correlated Molecular Systems», Suzdal, Russia, September 23-25, 2018, p33.

Список литературы

1. Konstantinova L.S., Bol'shakov O.I., Obruchnikova N.V., Laborie H., Tanga A., Sopéna V., Lanneluc I., Picot L., Sablé S., Thiéry V., Rakitin O.A. *One-pot synthesis of 5-phenylimino, 5-thieno or 5-oxo-1,2,3-dithiazoles and evaluation of their antimicrobial and antitumor activity* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — №19. — 2009. — с. 136-141.
2. Besson T., Rees C.W., Cottenceau G., Pons A.-M. *Antimicrobial evaluation of 3,1-benzoxazin-4-ones, 3,1-benzothiazin-4-ones, 4-alkoxyquinazolin-2-carbonitriles and N-arylimino-1,2,3-dithiazoles* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — №6. — 1996. — с. 2343-2348.
3. Semenov N.A., Pushkarevsky N.A., Lonchakov A.V., Bogomyakov A.S., Pritchina E.A., Suturina E.A., Gritsan N.P., Konchenko S.N., Mews R., Ovcharenko V.I. *Heterospin –heterocyclic radical-anion salt: Synthesis, structure and magnetic properties of decamethylchromocenium [1,2,5]thiadiazolo[3,4-c][1,2,5]thiadiazolidyl* // *Inorg. Chem.* — №49. — 2010. — с. 7558–7564.
4. Gritsan N.P., Zibarev A.V. *Chalcogen-nitrogen -heterocyclic radical-anion salts: The synthesis and properties.* // *Russ. Chem. Bull.* — №60. — 2011. — с. 2131–2140.
5. Wannagat U. Schindler G. *Reaktionen des Schwefeldichlorids mit Pyridin und verwandten Verbindungen* // *Angew. Chem.* — №69. — 1957. — с. 784.
6. Thirunavukkuarasu K., Winter S.M., Beedle C.C., Kovalev A.E., Oakley R.T., Hill S. *Pressure dependence of the exchange anisotropy in an organic ferromagnet* // *Phys. Rev. B.* — №91. — 2015. — с. 014412.
7. Winter S.M., Hill S., Oakley R.T. *Magnetic Ordering and Anisotropy in Heavy Atom Radicals* // *J. Am. Chem. Soc.* — №137. — 2015. — с. 3720–3730.
8. Kalogirou A. S., Michaelidou S. S., Koyioni M., Koutentis P. A. *Ring transformations of 2-hydroxy-(4-chloro-5H-1,2,3-dithiazol-5-ylideneamino)arenes* // *Tetrahedron.* — №71. — 2015. — с. 7181–7190.

9. Besson T., Emayan K., Rees C.W. *3,1-Benzoxazin-4-ones, 3,1-Benzothiazin-4-ones and N-Arylcyanothioformamides* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — №0. — 1995. — c. 1419-1420.
10. Kumaraswamy E., Rees C.W. *The reaction of acetophenone oximes with disulfur dichloride; 4-aryl-5-arylimino-1,2,3-dithiazoles and pentathiepinopyrrole* // Bulletin des Societes Chimiques Belges. — №106. — 1997. — c. 605 - 612.
11. O. A., Konstantinova, L. S., Bol'shakov, O.I., Baranovsky, I. V., Bogacheva, A. M., Strunyasheva, V.V., Rakitin *A short and efficient synthesis of 5,5' -bi-1,2,3-dithiazoles* // Mendeleev Commun. — №25. — 2015. — c. 427–428.
12. Nielsen C.B., McCulloch I. *Recent advances in transistor performance of polythiophenes* // Prog. Polym. Sci. — №38. — 2013. — c. 2053–2069.
13. Jung J.W., Jo J.W., Jung E.H., Jo W.H. *Recent progress in high efficiency polymer solar cells by rational design and energy level tuning of low bandgap copolymers with various electron-withdrawing units* // Org. Electron. — №31. — 2016. — c. 149–170.
14. Nakayama J., Toru K., Shigeru M., Masamatsu H. *Preparation of α -Quater-, α -Sexi-, and α -Octithiophenes* // Heterocycles. — №26. — 1987. — c. 1793 - 1796.
15. Gomez T., Macho S., Miguel D., Neo A.G., Rodriguez T., Torroba T. *Cyclopentathiadiazines, Cyclohepta- and Cyclopentadithiazoles: New Material sand a Rich Heterocyclic Chemistry of Cyclic Enaminonitriles* // Eur. J. Org. Chem. — №23. — 2005. — c. 5055-5066.
16. Macho S., Miguel D., Gomez T., Rodriguez T., Torroba T. *From Cyclopentanone Oximes to Bis[1,2,3]dithiazolo-s-indacenes, Cyclopenta[c][1,2]thiazine, Pentathiepino-, Tetrathiino-, and Thienocyclopenta[1,2,3]dithiazoles as a Rich Source of New Materials* // J. Org. Chem. — №70. — 2005. — c. 9314 - 9325.
17. Polo C., Ramos V., Torroba T., Rakitin O.A., Rees C.W. *One-pot synthesis of 1,2,3-benzodithiazol-6-ones.* // Tetrahedron. — №54. — 1998. — c. 223–232.

18. Earnshaw A., Greenwood N. N. *Chemistry of the Elements* — s.l.: Butterworth-Heinemann, 1997. — 779 c.

19. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. *Quantum Mechanical Continuum Solvation Models* // Chem. Rev.. — №105. — 2005. — c. 2999–3094.