

СИНТЕЗ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ФРАГМЕНТОМ 1,3-ТИАЗОЛА**М.А. Жилинская, Е.А. Данилова**

Марина Александровна Жилинская (ORCID 0000-0001-6422-8117)*, Елена Адольфовна Данилова (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Кафедра технологии тонкого органического синтеза, Ивановский государственный химико-технологический университет, НИИ химии макрогетероциклических соединений, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: zhilinskaia.isuct@gmail.com *, danilova@isuct.ru

В работе обсуждаются синтез и свойства нециклических двух- и трехзвенных продуктов, полученных взаимодействием соответствующего фталонитрила, который под действием метилата нартия в метаноле переводили в соответствующие 1,1-диметокси-3-иминоизоиндолины, и вводили в реакцию с 2,4-диамино-1,3-тиазол гидрохлоридом. Для получения последнего нами был усовершенствован предлагаемый метод. Известно, что большинство замещенных тиазолов получают взаимодействием соответствующих производных тиомочевины с хлорацетальдегидом в присутствии триэтиламина. Нами была апробирована данная методика, которая показала приемлемость этого метода для синтеза 2,4-диамино-1,3-тиазол гидрохлорида, который ранее получали из тиомочевины и хлорацетонитрила при нагревании в спирте. Использование 2,4-диамино-1,3-тиазол гидрохлорида как исходного продукта в синтезе нециклических двух- и трехзвенных соединений оправдано, т.к. 2,4-диамино-1,3-тиазол является нестабильным соединением и легко окисляется. Установлено, что присутствие кислорода воздуха способствует образованию дикетонов (2,4-бис(изоиндол-1-илиденамино-3-он)-1,3-тиазол). Для направленного синтеза 2,4-бис(3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,3-тиазола мы использовали аргоновую «подушку». В результате было получено целевое соединение, которое выделяли из реакционной массы путем отгонки растворителя, промывали органическими растворителями. Переход на замещенный фталонитрил показал совершенно иные результаты. Была получена смесь двух продуктов, наличие которых установлено на основании данных масс-спектрометрии и электронных спектров поглощения. В отличие от предыдущих трехзвенных продуктов реакция шла в направлении образования трехзвенного продукта, который содержит два тиазольных и один трет-бутилзамещенный изоиндольный фрагменты. Провести хроматографическое разделение продуктов оказалось затруднительным из-за нестабильности полученных соединений. Строение синтезированных веществ было установлено на основании современных методов исследования: электронной, ИК, ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии. Методом TDDFT/B3LYP/6-31G нами выполнен расчет теоретического спектра поглощения оптимизированной молекулы 2,4-бис(3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,3-тиазола.

Ключевые слова: 2,4-диамино-1,3-тиазол, 2,4-диамино-1,3-тиазол гидрохлорид, трехзвенные продукты

SYNTHESIS OF NON-CYCLIC COMPOUNDS WITH A FRAGMENT OF 1,3-THIAZOLE**M.A. Zhilinskaya, E.A. Danilova**

Marina A. Zhilinskaya (ORCID 0000-0001-6422-8117)*, Elena A. Danilova (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Department of Fine Organic Synthesis Technology, Ivanovo State University of Chemical Technology, Research Institute of Chemistry of Macrocyclic Compounds, Sheremetevsky ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: zhilinskaia.isuct@gmail.com *, danilova@isuct.ru

In this work, the synthesis and properties of non-cyclic two- and three-link products are discussed. The products are obtained by the interaction of the corresponding phthalonitrile, which was converted under the action of nartium methoxide in methanol into the corresponding 1,1-dimethoxy-3-iminoisoindolines, and input in the reaction with 2,4-diamino 1,3-thiazole hydrochloride. To obtain the latter, we have improved the proposed method. It is known that most of the substituted thiazoles are obtained by the interaction of the corresponding derivatives of thiourea with chloroacetaldehyde in the presence of triethylamine. We have tested this technique, which showed the acceptability of this method for the synthesis of 2,4-diamino-1,3-thiazole hydrochloride, which was previously obtained from thiourea and chloroacetonitrile by heating in alcohol. The use of 2,4-diamino-1,3-thiazole hydrochloride as a starting product in the synthesis of non-cyclic two- and three-link compounds is justified, because 2,4-diamino-1,3-thiazole is an unstable compound and it is easily oxidized. It was found that the presence of atmospheric oxygen promotes the formation of diketones (2,4-bis (isoindol-1-ylideneamino-3-one) -1,3-thiazole). For the targeted (direct) synthesis of 2,4-bis (3-iminoisoindolin-1-ylideneamino) -1,3-thiazole, was used an argon "pad". As a result, the target compound was obtained, which was isolated (singled out) from the reaction mass by distilling off the solvent, the target compound was washed with organic solvents. The transition to substituted phthalonitrile has showed completely different results. A mixture of two products was obtained, the presence of which was established on the basis of mass spectrometry data and electronic absorption spectra. In contrast to the previous three-link products, the reaction proceeded in the direction of the formation of a three-link product, which contains two thiazole and one tert-butyl-substituted isoindole fragments. It turned out to be difficult to carry out chromatographic separation of the products due to the instability of the obtained compounds. The structure of the synthesized substances was established on the basis of modern research methods: electronic, IR, ¹H NMR spectroscopy, mass spectrometry. Using the TDDFT/B3LYP/6-31G method, we calculated the theoretical absorption spectrum of an optimized 2,4-bis (3-iminoisoindolin-1-ylideneamino) -1,3-thiazole molecule.

Key words: 2,4-diamino-1,3-thiazole, 2,4-diamino-1,3-thiazole hydrochloride, three-link products

Для цитирования:

Жилинская М.А., Данилова Е.А. Синтез нециклических соединений с фрагментом 1,3-тиазола. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 2. С. 30–38

For citation:

Zhilinskaya M.A., Danilova E.A. Synthesis of non-cyclic compounds with a fragment of 1,3-thiazole. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 2. P. 30–38

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время наиболее актуальным является направленный синтез, который позволяет получать лекарственные вещества, полимерные соединения, наноматериалы и другие разнообразные химические соединения, обладающие определенными свойствами, необходимыми в той или иной сфере их применения. Не стал исключением и класс макрогетероциклических соединений (Мс). Направленным синтезом получают Мс, которые за счет своих свойств находят применение в таких областях, как химия и химическая технология, биология, медицина, химическая промышленность и др., а их металлокомплексы обладают многими ценными химическими и биологическими свойствами [1-7]. Используя гетероароматические амины, можно разнообразить природу и свойства получаемых соединений. Одним из таких гетероциклов является тиазольный.

Интерес к гетероциклическим соединениям с атомами азота и серы связан с их практическим применением в фармацевтической химии и химии красителей. Так тиазол входит в структуру блеомицина, витамина В1, тиазофурина, абафунгина, ритонавира и сульфатиазола, тиамина, микотиазола и цистотиазола. Присутствие данного фрагмента обуславливает проявление различных биологических свойств. Известны соединения с противотуберкулезной, антигипертензивной и анти-ВИЧ активностью, антимикробным, противовирусным, противовоспалительным, анестезирующим и противосудорожным действием. Одна из самых мощных биологических активностей 1,3-тиазолов – их противоопухолевая активность в отношении различных типов рака. Исследования *in vitro* некоторых производных тиазола в этом направлении показали высокую и селективную ингибирующую активность на наномолярном уровне в отношении различных типов линий раковых клеток человека,

таких как лейкемия, рак груди, легких, ЦНС, толстой кишки, почек, меланомы, клетки рака яичников и простаты [8-10]. С химической точки зрения присутствие донорных атомов N и S в гетероциклическом кольце тиазолов дает универсальную координационную способность с ионами переходных металлов и предполагает, что их биологическая функция может включать связывание ионов металлов внутри организмов. Известно, что введение более одного тиазольного кольца в молекулу усиливает ее фармацевтическую активность. В 2020 г. с помощью нейронных сетей (*in silico*) был открыт мощный антибиотик галицин, способный уничтожать 35 видов смертельных бактерий [11].

Таким образом, разработка методов синтеза соединений с тиазольными фрагментами является актуальной задачей. Для решения этой задачи первоначально необходимо получить нециклические трехзвенные продукты, на основе которых можно формировать Mc симметричного и несимметричного строения. Такие соединения получают взаимодействием гетероароматического диамина с фталонитрилом или его производными [12-14].

МЕТОДИКА СИНТЕЗА

Электронные спектры поглощения (ЭСП) синтезированных соединений регистрировали на спектрофотометре HITACHI U-2001. ИК спектры получали на спектрофотометре «AVATAR 360 FT-IR ESP». Элементный анализ выполняли на анализаторе CHNS-O Flash E A, 1112 SERIES. Спектры ¹H ЯМР измеряли на приборе Bruker Avance III 500. Масс-спектры (MALDI-TOF, DHB – 2,5-дигидроксibenзойная кислота) получали на приборе Shimadzu фирмы Biotech Axima в режиме положительных ионов.

Фталонитрил (1) очищали перекристаллизацией из ацетона, Т. пл 140-142 °С [15].

Синтез 4-трет-бутилфталонитрила (2) проводили по методике [16]. Выход: 1,44 г (86 %). Т. пл. 54-56 °С, Т. пл. 55-57 °С [16].

2-Амино-4-имино-1,3-тиазолин гидрохлорид (3). В раствор, полученный из 6 г (0,079 моль) тиомочевины в 47 мл N,N-диметилформамида (ДМФА) при комнатной температуре, вносили 11,7 г (0,15 моль) хлорацетонитрила и 11 мл триэтиламина. Оставляли реакционную массу при перемешивании до самопроизвольного охлаждения. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. Соединение растворяется в воде, толуоле и ацетоне, не растворяется в ДМФА, хлороформе. Выход: 11,93 г (99,6%), Т. пл. 210-211 °С. ИК спектр (KBr), $\bar{\nu}$ /см-1: 792, 1035, 1152,

1337 (C-S), 1380 (C-N), 1427, 1498, 1661 (–NH₃⁺), 3042 (C-H), 3152 (–NH₃⁺), 3293 (=NH). Масс-спектр, *m/z*: 151 [M]⁺.

2,4-Диамино-1,3-тиазол (4) 7,78 г (0,07 моль) 2 и 18,4 мл 10 %-ого раствора NaOH перемешивали при комнатной температуре до образования осадка, который отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход: 4,12 г (71%), Т. пл. 129-130 °С. ЭСП (ДМФА), λ_{\max} (lgε), нм: 426 (2,27), 479, 524 (2,11). Масс-спектр, *m/z* 116 [M+H]⁺.

После перекристаллизации 1 г в этаноле получили порошок черного цвета. Выход: 0,18 г (90%), ЭСП (ДМФА), λ_{\max} , нм: 491, 523.

2,4-Бис(изоиндол-1-илиденамино-3-он)-1,3-тиазол (5a) К раствору метанолята натрия, приготовленному из 0,2 г (9 ммоль) металлического натрия в 35 мл метанола, добавляли 2,23 г (17,4 ммоль) 1. Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. По окончании вносили 0,74 г (0,01 моль) хлорида аммония и 1 г (8,7 ммоль) 3. Перемешивали при 40-50 °С в течение 5 ч. Затем массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Очистку проводили экстрагированием примесей этанолом в аппарате Сокслета, остаток промывали горячей водой. Порошок темно-коричневого цвета хорошо растворим в кипящем этаноле, ДМФА, не растворим в воде, ацетоне, хлороформе, толуоле. Выход: 0,69 г (21%), Т. пл. 228-230 °С. ИК спектр, $\bar{\nu}$, см-1: 1337 сл (C-S), 1401 сл (C=C_{вал}), 1526 сл (C=C_{вал}), 1632 ср (C=N_{деф}), 1723 ср (C=O_{вал}), 2926 ср (C-H_{вал}), 3405 ш (N-H_{вал}ас). ЭСП (ДМФА), λ_{\max} , нм: 425. Масс-спектр, *m/z* 374 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61,83; H 2,40; N 18,94; O 8,81; S 8,60. C₁₉H₁₁N₅O₂S. Вычислено, %: C 61,12; H 2,97; N 18,76; S 8,57.

2,4-Бис(3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,3-тиазол (5) К раствору метанолята натрия, приготовленному из 0,2 г (0,009 моль) металлического натрия в 30 мл (0,741 моль) метанола, добавляли 2,2 г (17,4 ммоль) 1. Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. После выдержки в реакционную массу вносили 1,3 г (8,7 ммоль) 3. Перемешивали при 40-50 °С в течение 5 ч под слоем аргона. Реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из ДМФА. Порошок темно-коричневого цвета хорошо растворяется в ДМСО, пиридине, частично в спиртах, ДМФА, не растворим в воде, хлороформе, гексане, бензоле. Выход: 0,8 г (25%), Т. пл. 252-258 °С. ИК спектр, $\bar{\nu}$, см-1: 3400 ш

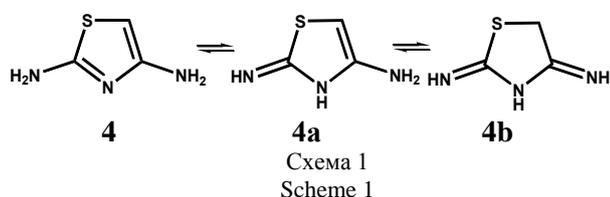
(H₂O_{крист.}), 3278 сл (N–H_{симвал.}), 1631 с (N–H_{деф.}), 1522 с (C=N_{вал.}). ЭСП (ДМФА), λ_{max} (lgε), нм: 248 (3,66), 350 (3,25), 425 (3,5). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 7.47 с (2H, -S-CH₂-), 7.56 уш.с (4H, =NH_{цикл.}, =NH_{герм.}), 7.87 и 7.78 м (8H, H_{Ar}). Масс-спектр, m/z 372 [M+H]⁺; 394 [M+Na]⁺. Найдено, %: С 57,07; Н 3,32; N 23,63; О 8,21; S 9,43. С₁₉H₁₃N₇S·1,5H₂O. Вычислено, %: С 57,27; Н 4,05; N 24,61; О 8,05; S 8,05.

2,5-Бис(5(6)-трет-бутил-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,3-тиазол (8) К раствору бутанолята натрия, приготовленному из 31,1 мг (1,35 ммоль) Na (металлического) и 10 мл (0,109 моль) бутанола, добавляли 0,5 г (2,7 ммоль) **2** без доступа солнечного света. Перемешивали реакционную массу в течение 1,5 ч при 20–25 °С. Затем в реакционную массу добавляли 0,32 г (2,3 моль) **3**, вытесняли воздух из реакционной колбы аргоном, повышали температуру до кипения реакционной массы и перемешивали в течение 42 ч. Бутанол удаляли перегонкой с паром. Полученный порошок коричневого цвета в количестве 0,57 г очищали экстракцией примесей в аппарате Сокслета метанолом. Получили вещество коричневого цвета в количестве 0,14 г. Выход по стадии очистки составил 24,6 %. ЭСП (ДМФА), λ_{max}, нм: 617, 560. Масс-спектр, m/z 398 [M+H]⁺.

В водно-бутанольном погоне с течением времени выпал мелкокристаллический осадок коричневого цвета. Раствор сливали на чашку Петри и испаряли. Полученный порошок очищали экстракцией примесей в аппарате Сокслета метанолом. После очистки получено 0,08 г. ЭСП (ДМФА), λ_{max} нм: 429, 566, 608. Масс-спектр, m/z 300 и m/z 398.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

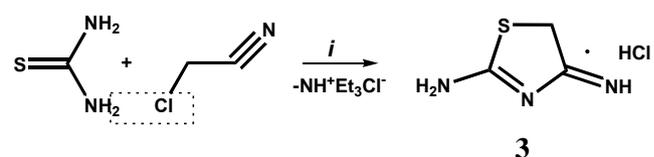
2,4-Диамино-1,3-тиазол **4** может существовать в нескольких таутомерных формах: диаминной (**4**), amino-иминной (**4a**) и дииминной (**4b**) (схема 1).



Способ получения **4** описан в литературе [17, 18] и заключается во взаимодействии тиомочевинны с хлорацетонитрилом при нагревании в спирте в течение месяца. Каких-либо доказательств по строению полученного соединения,

кроме температуры плавления (разложения), в цитируемой литературе не приводилось.

Анализ литературы по способам получения замещенных тиазолинов [19] показал, что большинство из них получают взаимодействием соответствующих производных тиомочевинны с хлорацетальдегидом в присутствии триэтиламина. Взяв за основу данную методику, нами было получено соединение **3** по схеме 2.



i = ДМФА, NEt₃, T комн.

Схема 2
Scheme 2

Образовавшийся красный осадок отфильтровывали и промывали хлороформом. Соединение **3** было охарактеризовано данными ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и температурой плавления, которая совпала с литературными данными [17].

В масс-спектре **1** присутствует молекулярный ион с m/z 151 Да, соответствующий [M]⁺. В ИК спектре обнаружен ряд полос, вызванных различными видами колебаний функциональных групп заместителей: полоса в области 1336 см⁻¹ отвечает валентным колебаниям связи C-S; в области 3293 см⁻¹ наблюдается полоса поглощения, ответственная за валентные колебания связей =NH аминогруппы; полосы в области 3152 и 1661 см⁻¹ соответственно отвечают валентным и деформационным колебаниям связей –NH₃⁺ [20, 21]. Поглощение при 3042 см⁻¹, вызванное валентными колебаниями связи C-H, а при 1380 см⁻¹ – валентными колебаниями C-N связи вторичных аминов, однозначно подтверждает, что соединение выделено в виде 2-амино-4-имино-1,3-тиазолин гидрохлорида **3**.

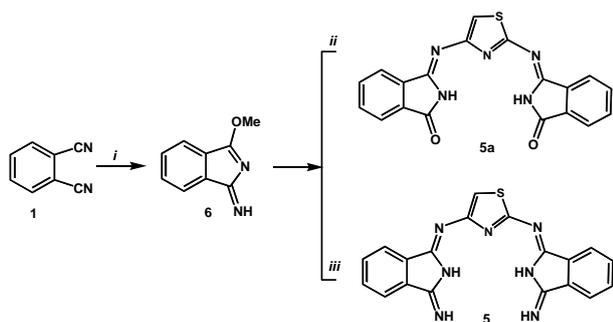
Перевод **3** в **4** осуществляли обработкой гидрохлорида **3** 10 %-м раствором едкого натра. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола, осадок сушили на воздухе при комнатной температуре. Оказалось, что полученное основание **4** очень неустойчиво на воздухе и быстро темнеет.

Анализ электронных спектров поглощения соединения **4** после перекристаллизации показал следующие изменения: полоса с максимумом поглощения при 426 нм, характерная для продукта синтеза, исчезла полностью; при 479 нм претерпела bathochromic сдвиг (491 нм) с уменьшением

интенсивности; для максимума при 524 нм, наоборот, интенсивность возрасла. Таким образом, перекристаллизация привела к загрязнению продукта, что наблюдали и авторы [19]. Полученные данные привели к выводу, что для синтеза Мс и ТЗП (трехзвенный продукт) следует использовать 2-амино-4-имино-1,3-тиазолин гидрохлорид **3**, как более устойчивый продукт. Это нашло подтверждение в результатах эксперимента.

Синтез нециклических трехзвенных продуктов проводили в соответствии со схемой 2. В результате нами были получены 2,4-бис(изоиндол-1-илиденамино-3-он)-1,3-тиазол (**5a**) и 2,4-бис(3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,3-тиазол (**5**).

Взаимодействием с метанолятом натрия в метаноле фталонитрил **1** переводили в **6**, к которому добавляли хлорид аммония для снятия щелочности среды, а затем вносили эквимолекулярное количество **3**, и выдерживали в течение 5 ч при 40-50 °С (схема 3, путь *i, ii*).



i = MeOH, MeONa, T комн., 1,5 ч; *ii* = NH₄Cl, 10 мин; **3**, 40-50 °С, 5 ч.; *iii* = **3**, 40-50 °С, 5 ч, Ag

Схема 3
Scheme 3

По окончании массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Очистку ТЗП проводили экстракцией примесей этанолом в аппарате Сокслета, а остаток промывали горячей водой.

Соединение **5a** представляет собой порошок темно-коричневого цвета, хорошо растворим в кипящем этаноле, ДМФА, не растворим в воде, ацетоне, хлороформе, толуоле и др. Строение установлено на основании данных ЭСП, ИК-спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии.

В ЭСП соединения **5a** в ДМФА наблюдается одна интенсивная полоса поглощения с максимумом при 425 нм, что характерно для соединений данного типа [12-14].

В ИК спектре соединения **5a** присутствуют полосы в области 3405 и 1632 см⁻¹, обусловленные

валентными колебаниями связей N–H и C=N иминогрупп в изоиндольных фрагментах соответственно. Полосы в области 1526-1401 см⁻¹ отвечают валентным колебаниям связей C=C ароматических систем. Полоса поглощения при 1723 см⁻¹ может быть отнесена к валентным колебаниям связи C=O [20]. Данные элементного анализа также подтверждают наличие атомов кислорода в составе соединения. В масс-спектре **5a** присутствует сигнал молекулярного иона с *m/z* 374 [M+H]⁺ Да. Таким образом, выбранный путь синтеза приводит к образованию нециклического трехзвенного продукта с кетогруппами, вместо имино- или аминогрупп. Соединение **5a** для синтеза Мс не пригодно.

Поэтому взаимодействие **1** и **3** проводили в соответствии со схемой 2 (путь *i, iii*), учитывая, что на втором этапе синтеза щелочная среда позволит перевести **3** в свободное основание. Для устранения влияния кислорода воздуха, который, вероятно, приводит к образованию кетонов, синтез вели под слоем аргона. Выпавший после выливания реакционной массы в воду осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ДМФА. Порошок темно-коричневого цвета хорошо растворяется в ДМСО, пиридине, частично в спиртах, ДМФА, не растворим в воде, хлороформе, гексане, бензоле.

В масс-спектре соединения **5** присутствует сигнал, соответствующий молекулярному иону целевого продукта с *m/z* = 372 [M+H]⁺ Да. Данные элементного анализа и ИК-спектроскопии показывают, что **5** существует в виде гидрата C₁₉H₁₃N₇S 1,5H₂O. В области 3400 см⁻¹ обнаруживается широкая полоса, соответствующая наличию кристаллизационной воды в образце. Полосы поглощения в области валентных колебаний связи C=O отсутствуют.

В спектре ¹H ЯМР соединения **5**, измеренном в растворе CDCl₃, присутствует сигнал в области 7,47 м.д., характеризующий резонанс протонов тиазольного цикла. Сигналы ароматических протонов бензольного кольца находятся при 7,87 и 7,78 м.д. в виде мультиплетов. Теоретически сигналы протонов изоиндольных ядер должны наблюдаться в виде 2-х дуплетов, которые образуются вследствие спин-спинового взаимодействия. Наличие мультиплета можно объяснить несимметричностью молекулы **5**, из-за которой протоны ароматических фрагментов неравноценны. Наложением нескольких дуплетов образуется сложная система мультиплетов, определить тип которой и рассчитать константу спин-спинового взаимодействия не пред-

ставилось возможным. В области 7,56 м.д. наблюдается резонанс протонов концевых и терминальных иминогрупп. Интегральные интенсивности сигналов подтверждают сделанные отнесения.

В ЭПС ТЗП **5**, измеренном в ДМФА, присутствуют три полосы поглощения с максимумами при 248, 350 и 425 нм.

С целью получения информации о пространственном строении молекулы **5** нами выполнены квантово-химические расчеты с использованием теории функционала плотности DFT/B3LYP5 и базисного набора 6-31G(d,p) [22]. Выявлено, что оптимизированная молекула **5** имеет неплоскостное строение. Оба изоиндольных фрагмента находятся в *транс*-положении и выведены из плоскости тиазольного цикла на 17,18 и 16,80 град. (программа Mercury 3.0 [23]).

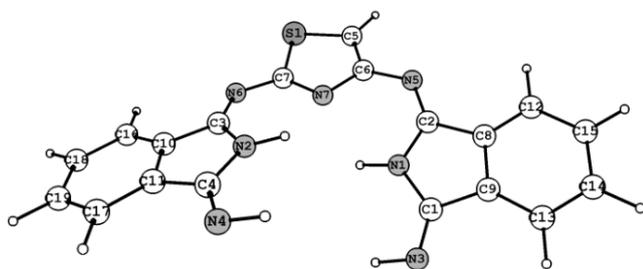


Рис. 1. Вид молекулы **5**, оптимизированной методом DFT/B3LYP5/6-31G(d,p)

Fig. 1. View of molecule **5** optimized by the DFT/B3LYP5/6-31G(d,p) method

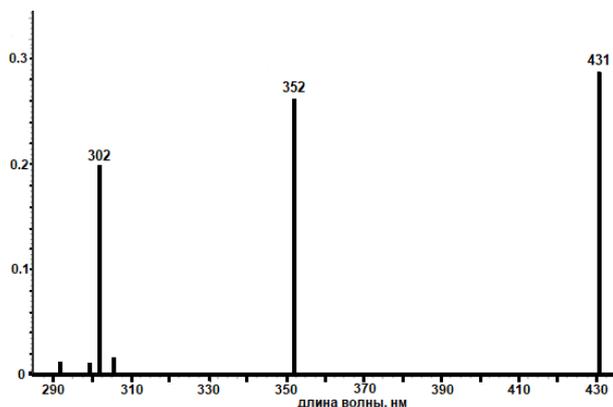
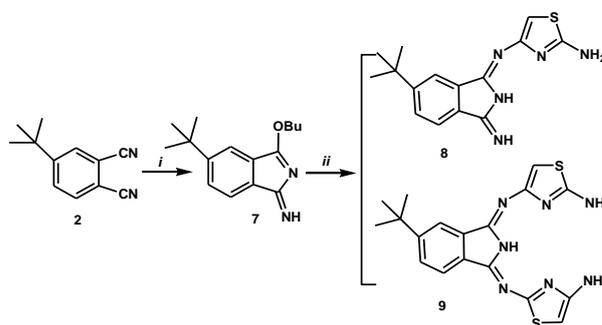


Рис. 2. Теоретический ЭСП оптимизированной молекулы **5**
Fig. 2. Theoretical EAS of the optimized molecule **5**

Методом TDDFT/B3LYP/6-31G нами выполнен расчет теоретического спектра поглощения оптимизированной молекулы. Получено три полосы поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра 302, 352 и 431 нм (рис. 2), расположение которых коррелирует с экспериментальными данными.

Синтез *трет*-бутилзамещенного нециклического трехзвенного продукта проводили в соответствии со схемой 4.



$i = \text{BuOH}, \text{BuONa}, \text{T комп.}, 1,5 \text{ ч}; ii = \mathbf{3}, \text{Т кип.}, 42 \text{ ч.}, \text{Ar}$
Схема 4
Scheme 4

Взаимодействием *трет*-бутилфталонитрила и бутанолята натрия в бутаноле был получен **7**, который без выделения направляли в синтез. В реакционную массу вносили эквимолекулярное количество **3** и выдерживали при температуре кипения реакционной массы в течение 42 ч. По окончании выдержки бутанол удаляли перегонкой с паром. Продукт темно-коричневого цвета очищали экстракцией примесей метанолом в аппарате Соклета. Порошок коричневого цвета хорошо растворяется в хлороформе, дихлорметане, метаноле, ДМФА, не растворим в воде. Для установления строения соединения использовали данные ЭСП спектроскопии и масс-спектрометрии.

Электронный спектр **9** в растворе ДМФА приведен на рис. 3. Спектральная кривая имеет две полосы поглощения с максимумами при 610 нм и 560 нм. В ДМФА продукт представляет собой раствор фиолетового цвета, под действие дневного света раствор становится желтым в течение 15 мин, и в ЭСП наблюдается уширенная полоса в области 450 нм. В масс-спектре **9** присутствует сигнал, соответствующий молекулярному иону целевого продукта с $m/z = 398 [\text{M}+\text{H}]^+$ Да (рис. 4).

В водно-бутанольном погоне выпал мелкокристаллический осадок коричневого цвета [24]. Анализ масс-спектра показывает наличие пиков с $m/z = 300$ Да и с $m/z = 398 [\text{M}+\text{H}]^+$ Да, что соответствует молекулярному иону $[\text{M}+\text{H}]^+$ димера **8** и ТЗП **9** соответственно (рис. 5).

На получение смеси продуктов указывает и электронный спектр поглощения раствора вещества в ДМФА. В ЭСП соединения в ДМФА наблюдаются интенсивные полосы поглощения с максимумами при 429 и 608 нм, а также небольшой по интенсивности пик при 566 нм (рис. 6).

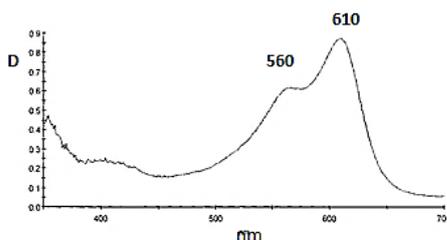


Рис. 3. ЭСП ТЗП **9** в ДМФА
Fig. 3. EAS of three-link products **9** in DMF

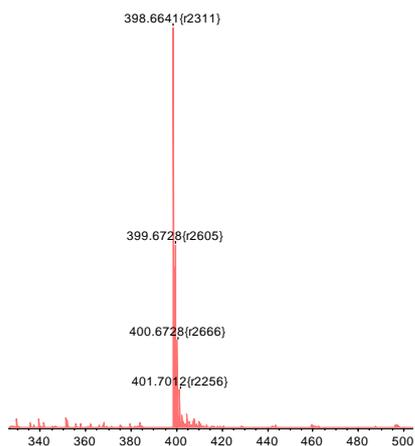


Рис. 4. Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **9**
Fig. 4. Mass spectrum (MALDI-TOF) of compound **9**

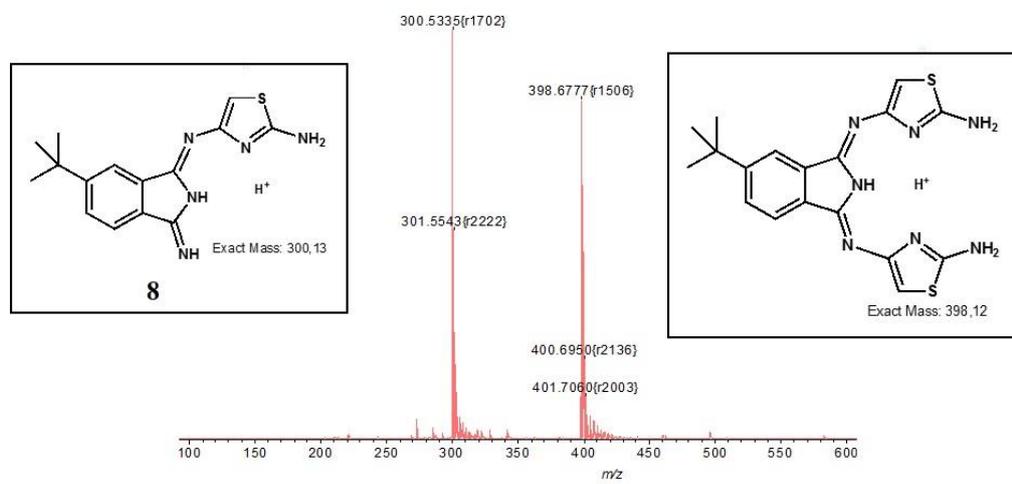


Рис. 5. Масс-спектр смеси продуктов **8** и **9** (MALDI-TOF)
Fig. 5. Mass spectrum of a mixture of products **8** and **9** (MALDI-TOF)

Спектральная кривая и положение полос поглощения не характерны для индивидуальных димеров или трехзвенных продуктов. Однако, сравнивая со спектром **4**, мы видим, что полосы поглощения в видимой части спектра в области 566 и 608 нм совпадают с таковыми для индивидуального трехзвенного продукта (560 и 610 нм). Следо-

вательно, интенсивную полосу поглощения с максимумом при 429 нм можно отнести к димерному продукту - (6-*трет*-бутил-3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)тиазол-2,4,3-диамин - **8**.

Смесь продуктов, зарегистрированных в масс-спектре и ЭСП, разделить на индивидуальные соединения нам не удалось.

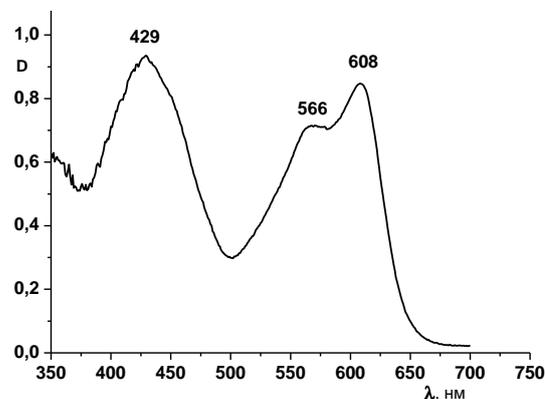


Рис. 6. ЭСП смеси **8** и **9** в ДМФА
Fig. 6. EAS of a mixture of **8** and **9** in DMF

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования позволили усовершенствовать способ получения 2,4-диамино-1,3-тиазола, заключающийся во взаимодействии тиомочевины с хлорацетонитрилом в присутствии триэтиламина.

Показана возможность и подобраны условия для синтеза трехзвенных продуктов с использованием гидрохлорида 2,4-диамино-1,3-тиазола. Показано, что природа гетероцикла и фталонитрила влияет на

формирование состава полученного соединения.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных электронной, ИК, ¹H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-03-00888.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

This work was carried out with the financial support of the RFBR grant No. 19-03-00888.

The study was carried out using the resources of the Center for Shared Use of Scientific Equipment of the ISUCT (with the support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, grant No. 075-15-2021-671).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Chemical Processes with Participation of Biological and Related Compounds. Ed. by T.N. Lomova and G.E. Zaikov. Leiden-Boston: BRILL. 2008. P. 219-270.
2. **Исляйкин М.К., Данилова Е.А.** Структурные аналоги тетрапиррольных макроциклов и их биологические свойства. *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. № 4. С. 663-679. DOI: 10.1007/s11172-007-0107-z.
3. **Trukhina O.N., Rodríguez-Morgade M.S., Wolfrum S., Caballero E., Snejko N., Danilova E.A., Gutiérrez-Puebla E., Islyaikin M.K., Guldi D.M., Torres T.** Scrutinizing the Chemical Nature and Photophysics of an Expanded Hemiporphyrine: The Special Case of [30]Trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-dodecaazahexaphyrin. *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. P. 12991–12999. DOI: 10.1021/ja104577d.
4. **Данилова Е.А., Исляйкин М.К., Штрыголь С.Ю.** Синтез трехъядерного комплекса трис(4-трифенилметилфенокси)замещенного гемигексафизина с CuII и радиопротекторные свойства его водорастворимой формы. *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 7. С. 1610 – 1615. DOI: 10.1007/s11172-015-1049-5.
5. **Матис М.Е., Шмырова А.А., Малых У.В., Подшивалова И.М., Агеева Т.А.** Координационное взаимодействие металлопорфиринов с азотсодержащими лигандами как метод регулирования процесса образования изопорфиринов металлов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 10. С. 132–138. DOI: 10.6060/ivkkt.20216410.6489.
6. **Trukhina O.N., Zhabanov Yu.A., Krasnov A.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K.** Synthesis and thermal behaviour of unsubstituted [30]trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-dodecaazahexaphyrin. *J. Porph. Phthal.* 2011. V. 15. P. 1287-1291. DOI: 10.1142/S108842461100418X.
7. **Койфман О.И., Агеева Т.А., Белецкая И.П., Аверин А.Д., Якушев А.А., Томилова Л.Г., Дубинина Т.В., Цивадзе А.Ю., Горбунова Ю.Г., Мартынов А.Г., Конарев Д.В., Хасанов С.С., Любовская Р.Н., Ломова Т.Н., Королев В.В., Зенькевич Э.И., Блаудек Т., фон Борцисковский К., Цан Д.Р.Т., Миронов А.Ф., Брагина Н.А., Ежов А.В., Жданова К.А., Стужин П.А., Пахомов Г.Л., Русакова Н.В., Семенишин Н.Н., Смола С.С., Парфенюк В.И., Вашурин А.С., Макаров С.В., Деревеньков И.А., Мамардашвили Н.Ж., Куртикян Т.С., Мартиросян Г.Г., Бурмистров В.А., Александрийский В.В., Новиков И.В., Притымов Д.А., Грин М.А., Суворов Н.В., Цыганков А.А., Федоров А.Ю., Кузьмина Н.С., Нючев А.В., Отвагин В.Ф., Кустов А.В., Белых Д.В., Березин Д.Б., Соловьева А.Б., Тимашев П.С., Милаева Е.Р., Грачева Ю.А., Додохова М.А., Сафроненко А.В., Шпаковский Д.Б., Сырбу С.А., Губарев Ю.А., Киселев А.Н., Койфман М.О., Лебедева Н.Ш., Юрина Е.С.** Макрогетероциклические соединения – ключевое звено в создании новых функциональных материалов и молекулярных устройств. *Макрогетероциклы.* 2020. 13(4). С. 311-467. DOI: 10.6060/mhc200814k.
8. **Mabkhot Y.N., Barakat A., Mohammad Al-Majid A., Al-amaray A.S., Al-Nahary T.T.** A Novel and Expedient Approach to New Thiazoles, Thiazolo[3,2-a]pyridines, Dihydrothiophenes, and Hydrazones Incorporating Thieno[2,3-
1. Chemical Processes with Participation of Biological and Related Compounds. Ed. by T.N. Lomova and G.E. Zaikov. Leiden-Boston: BRILL. 2008. P. 219-270.
2. **Islyaikin M.K., Danilova E.A.** Structural analogs of tetrapyrrole macrocycles and their biological properties. *Russ. Chem. Bull.* 2007. V. 56. N 4. P. 689-706. DOI: 10.1007/s11172-007-0107-z.
3. **Trukhina O.N., Rodríguez-Morgade M.S., Wolfrum S., Caballero E., Snejko N., Danilova E.A., Gutiérrez-Puebla E., Islyaikin M.K., Guldi D.M., Torres T.** Scrutinizing the Chemical Nature and Photophysics of an Expanded Hemiporphyrine: The Special Case of [30]Trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-dodecaazahexaphyrin. *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. P. 12991–12999. DOI: 10.1021/ja104577d.
4. **Danilova E.A., Islyaikin M.K., Shtrygol S.Yu.** Synthesis of trinuclear CuII-complex with tris(4-triphenylmethylphenoxy) substituted hemihexaphyrine and radioprotective properties of its water-soluble form. *Izv. AN. Ser. Khim.* 2015. V. 64. N 7. P. 1610 -1615 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-015-1049-5.
5. **Matis M.E., Shmyrova A.A., Malykh U.V., Podshivalova I.M., Ageeva T.A.** Coordination interaction of metalloporphyrins with nitrogen-containing ligands as a method for regulating the formation of metal isoporphyrinates. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2021. V. 64. N 10. P. 132–138. DOI: 10.6060/ivkkt.20216410.6489.
6. **Trukhina O.N., Zhabanov Yu.A., Krasnov A.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K.** Synthesis and thermal behaviour of unsubstituted [30]trithia-2,3,5,10,12,13,15,20,22,23,25,30-dodecaazahexaphyrin. *J. Porph. Phthal.* 2011. V. 15. P. 1287-1291. DOI: 10.1142/S108842461100418X.
7. **Koifman O.I., Ageeva T.A., Beletskaya I.P., Averin A.D., Yakushev A.A., Tomilova L.G., Dubinina T.V., Tsivadze A.Yu., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Konarev D.V., Khasanov S.S., Lyubovskaya R.N., Lomova T.N., Korolev V.V., Zenkevich E.I., Blaudeck T., von Borczyskowski Ch., Zahn D.R.T., Mironov A.F., Bragina N.A., Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Stuzhin P.A., Pakhomov G.L., Rusakova N.V., Semishyn N.N., Smola S.S., Parfenyuk V.I., Vashurin A.S., Makarov S.V., Dereven'kov I.A., Mamardashvili N.Zh., Kurtikyan T.S., Martirosyan G.G., Burmistrov V.A., Aleksandriiskii V.V., Novikov I.V., Pritmov D.A., Grin M.A., Suvorov N.V., Tsiganov A.A., Fedorov A.Yu., Kuzmina N.S., Nyuchev A.V., Otvagin V.F., Kustov A.V., Belykh D.V., Berezin D.B., Solovieva A.B., Timashev P.S., Milaeva E.R., Gracheva Yu.A., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Shpakovsky D.B., Syrbu S.A., Gubarev Yu.A., Kiselev A.N., Koifman M.O., Lebedeva N.Sh., Yurina E.S.** Macroheterocyclic Compounds – a Key Building Block in New Functional Materials and Molecular Devices. *Macroheterocycles.* 2020. V. 13 (4). P. 311 – 467. DOI: 10.6060/mhc200814k.
8. **Mabkhot Y.N., Barakat A., Mohammad Al-Majid A., Al-amaray A.S., Al-Nahary T.T.** A Novel and Expedient Approach to New Thiazoles, Thiazolo[3,2-a]pyridines, Dihydrothiophenes, and Hydrazones Incorporating Thieno[2,3-

- b]thiophene Moiety. *Int. J. Mol. Sci.* 2012. 13. P. 5035-5047. DOI: 10.3390/ijms13045035.
9. **Abdel Latifa N.A., Abbasb E.M.H., Farghalyc T.A., Awad H.M.** Synthesis, Characterization, and Anticancer Screening of Some New Bithiazole Derivatives. *Rus. J. Org. Chem.* 2020. 56 (6). P. 1096–1107. DOI: 10.1134/S1070428020060202.
 10. **Alvareza N., Vellutia F., Guidalib F., Serrab G., Kramer M. G., Ellenae J., Facchina G., Scaroneb L., Torrea M.H.** New BI and TRI-Thiazole copper (II) complexes in the search of new cytotoxic drugs against breast cancer cells. *Inorg. Chim. Acta.* 2020. 508. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ica.2020.119622.
 11. **Stokes J.M., Yang K., Swanson K.** A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell.* 2020. V. 180. N 4. P. 688-702. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021.
 12. **Danilova E.A., Melenchuk T.V., Melekhonova E.E., Tyutina M.A., Islyaikin M.K.** Three-unit products of condensation of alkylsubstituted thiadiazoles with 1,1-dimethoxy-3-iminoisindoline. *Macroheterocycles.* 2009. V. 2. N 3. P. 246 – 250. DOI: 1060606/mhc2009.3-4.246.
 13. **Данилова Е.А., Кудаярова Т.В., Галиев Р.М., Нгуен Минь Тхыи, Абрамов И.Г., Абрамова М.Б.** Синтез и свойства замещенных 3,5-бис(3-иминоизоиндолин-1-илиденамино)-1,2,4-тиадиазолов. *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 3. С. 436-443. DOI: 10.1134/S1070363215030135.
 14. **Тютин М.А., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А.** Синтез нециклических трехзвенных продуктов с фрагментами 3-алкил-1,3,4-тиадиазолина. *ЖОХ.* 2017. № 5. С. 772-777. DOI: 10.1134/S1070363217050139.
 15. Catalog. Alfa Aesar. Catalog of Research Chemicals. Metals & Materials - A Johnson Matthey Company. 2006-2007. P. 1612.
 16. **Михаленко С.А.** Синтез и электронные спектры поглощения тетра-4-*tert*-бутилфталоцианинов. *ЖОХ.* 1971. Т. 41. Вып. 12. С. 2735 – 2739.
 17. **Land A. H., Ziegler C., Sprague J. M.** Derivatives of sulfathiazole. *J. Org. Chem.* 1946. 11. 5. P. 617–623. DOI: 10.1021/jo011175a027.
 18. **Davies W., Maclaren J.A., Wilkinson L.R.** The synthesis and properties of 2 : 4-diaminotiazoles. *J. Chem. Soc.* 1950. V. 687. P. 3491-3494. DOI: 10.1039/JR9500003491.
 19. **Аниканова С.В., Бобошко Л.Г., Михайлов В.А., Зубрицкий М.Ю., Коваленко В.В.** Реакция ароилтиомочевин с хлорацетонитрилом. *Журн. орг. и фарм. химии.* 2010. Т. 8. № 1. С. 71-78.
 20. **Гордон А., Форд Р.** Спутник химика. М.: Мир. 1976. 542 с.
 21. **Браун Б., Флойд А., Сейнсбери М.** Спектроскопия органических веществ. М.: Мир. 1992. 300 с.
 22. Quantum-chemical calculations of the compound 1 were performed by DFT/B3LYP/6-31G(d,p)method, using the software package PC GAMESS v.7.1.E1 (Granovsky A., <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>). б) ChemCraft (Jurko G.A., www.chemcraftprog.com) was applied for preparation of input data files, as well as for rocessing and visualization of the computed results.
 23. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>.
 24. **Жилинская М. А., Данилова Е.А., Суворова Ю.В.** Синтез нециклических соединений с фрагментом 1,3-тиазола – прекурсоров синтеза макрогетероциклов. Сб. тр. Современные проблемы химии, технологии и фармации. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. 2020. С. 66-70.
 9. **Abdel Latifa N.A., Abbasb E.M.H., Farghalyc T.A., Awad H.M.** Synthesis, Characterization, and Anticancer Screening of Some New Bithiazole Derivatives. *Rus. J. Org. Chem.* 2020. 56 (6). P. 1096–1107. DOI: 10.1134/S1070428020060202.
 10. **Alvareza N., Vellutia F., Guidalib F., Serrab G., Kramer M. G., Ellenae J., Facchina G., Scaroneb L., Torrea M.H.** New BI and TRI-Thiazole copper (II) complexes in the search of new cytotoxic drugs against breast cancer cells. *Inorg. Chim. Acta.* 2020. 508. P. 1-10. DOI: 10.1016/j.ica.2020.119622.
 11. **Stokes J.M., Yang K., Swanson K.** A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell.* 2020. V. 180. N 4. P. 688-702. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021.
 12. **Danilova E.A., Melenchuk T.V., Melekhonova E.E., Tyutina M.A., Islyaikin M.K.** Three-unit products of condensation of alkylsubstituted thiadiazoles with 1,1-dimethoxy-3-iminoisindoline. *Macroheterocycles.* 2009. V. 2. N 3. P. 246 – 250. DOI: 1060606/mhc2009.3-4.246.
 13. **Danilova E.A., Kudayarova T.V., Galiev R.M., Min Tkhyi Nguen, Abramov I.G., Abramova M.B.** Synthesis and properties of substituted 3,5-bis(3-imino-2,3-dihydro-1H-isindol-1-ylideneamino)-1,2,4-thiadiazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. V. 85. N 3. P. 607-610. DOI: 10.1134/S1070363215030135.
 14. **Tyutina M.A., Kudayarova T. V., Danilova E.A.** Synthesis of acyclic three-unit products with 3-alkyl-1,3,4-thiadiazoline fragments. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. N 5. P. 969-972. DOI: 10.1134/S1070363217050139.
 15. Catalog. Alfa Aesar. Catalog of Research Chemicals. Metals & Materials - A Johnson Matthey Company. 2006-2007. P. 1612.
 16. **Mikhailenko S.A.** Synthesis and electronic absorption spectra of tetra-4-*tert*-butylphthalocyanines. *ZhOKh.* 1971. V. 41. N 12. P. 2735 – 2739 (in Russian).
 17. **Land A. H., Ziegler C., Sprague J. M.** Derivatives of sulfathiazole. *J. Org. Chem.* 1946. 11. 5. P. 617–623. DOI: 10.1021/jo011175a027.
 18. **Davies W., Maclaren J.A., Wilkinson L.R.** The synthesis and properties of 2 : 4-diaminotiazoles. *J. Chem. Soc.* 1950. V. 687. P. 3491-3494. DOI: 10.1039/JR9500003491.
 19. **Anikanova S.V., Boboshko L.G., Mikhailov V.A., Zubritskiy M. Yu., Kovalenko V.V.** Reaction of aroylthioureas with chloroacetonitrile. *Zhurn. Org. Farm. Khim.* 2010. V. 8. N 1. P.71-78 (in Russian).
 20. **Gordon A., Ford R.** Satellite chemist. М.: Mir. 1976. 542 p. (in Russian).
 21. **Brown B., Floyd A., Sainsbury M.** Spectroscopy of organic substances. М.: Mir. 1992. 300 p. (in Russian).
 22. Quantum-chemical calculations of the compound 1 were performed by DFT/B3LYP/6-31G(d,p)method, using the software package PC GAMESS v.7.1.E1 (Granovsky A., <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>). б) ChemCraft (Jurko G.A., www.chemcraftprog.com) was applied for preparation of input data files, as well as for rocessing and visualization of the computed results.
 23. <http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>.
 24. **Zhilinskaya M.A., Danilova E.A., Suvorova Yu.V.** Synthesis of acyclic compounds with a 1,3-thiazole fragment - precursors for the synthesis of macroheterocycles. In the collection of works. Modern problems of chemistry, technology and pharmacy. Cheboksary: Izd-vo. Chuvash. un-ta. 2020. P. 66-70.

Поступила в редакцию (Received) 05.07.2021
Принята к опубликованию (Accepted) 17.11.2021