

Али Абдулсалам Мохаммед Мутанна

**2-МЕРКАПТОБЕНЗОТЕЛЛУРАЗОЛЫ – НОВЫЕ
ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ: СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре физической и органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный университет».

Научный руководитель: **Рамазанова Патимат Абдулжалиловна**
кандидат химических наук, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет», доцент кафедры физической и органической химии.

Официальные оппоненты: **Ширинян Валерик Зармирович**
доктор химических наук, Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, ведущий научный сотрудник.

Лукьянов Борис Сергеевич
кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, Южный федеральный университет.

Ведущая организация: Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) имени М.И. Платова

Защита состоится « » 2018 года в часов минут на заседании диссертационного совета Д.212.208.14 при ЮФУ по адресу: 344090, г. Ростов на Дону, пр. Стачки 194/2, НИИ физической и органической химии, актовый зал.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке Южного федерального университета (344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Р. Зорге, 21Ж) и на сайте <http://hub.sfedu.ru>.

Автореферат разослан « » 2018 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, скрепленный гербовой печатью, просим направить по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ, ученому секретарю диссертационного совета
(E-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru, asmorkovnik@sfedu.ru)

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.208.14,
доктор химических наук

Морковник А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Селен считался ядом много лет, пока К. Шварц и С. Фольц не идентифицировали его как необходимый микроэлемент для млекопитающих, включая человека. Точно так же и теллур рассматривали как яд в течение многих лет, до тех пор, пока не были открыты малотоксичные теллурурганические соединения с высокой биологической активностью, в частности производное четырёхвалентного теллура, трихлор(диоксоэтилен-0,0')теллурата аммония (препарат AS-101), обладающее мощной иммуномодулирующей способностью. В клинических условиях при его применении для терапии больных СПИДом и вирусом Западного Нила показан его иммуносупрессорный эффект, в экспериментах на мышах было установлено, его противоопухолевое, радиопротекторное действие, а также детоксицирующее действие в отношении костного мозга при химиотерапии. Способность восстанавливать дофаминергические нейроны позиционирует это соединение в качестве средства при лечении рассеянного склероза и болезни Паркинсона.

Хотя в последние годы химия теллурурганических соединений интенсивно развивается, тем не менее она остаётся изученной в гораздо меньшей степени, чем химия других халькогенорганических соединений – производных кислорода, серы и селена.

Поэтому разработка методов синтеза новых теллурурганических соединений и получение на их основе веществ, обладающих полезными свойствами, является актуальной задачей современной органической химии.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени опубликовано довольно много работ в области химии теллур-содержащих гетероциклических соединений, в основном выполненных в НИИ физической и органической химии при Южном федеральном университете (г. Ростов-на-Дону) и в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского. Синтезирован довольно необычный гетероцикл - бензотеллуразол, производные которого представляются весьма перспективными в плане поиска биологически активных теллурупроизводных.

Цель работы. Целью работы являлась разработка методов синтеза 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и его производных и изучение их реакционной способности.

Для достижения поставленной цели потребовалось решить целый ряд задач, к числу которых относятся: 1) разработка метода синтеза 1,3-бензотеллуразол-2-тиола; 2) изучение его реакций нуклеофильного замещения по тиольной группе, образования аммониевых солей, замены атома теллура на другой гетероатом и образования комплексов по атому теллура; установление строения продуктов этих реакций; 3) изучение реакционной

способности производных 1,3-бензотеллуразол-2-тиола в реакциях гидразин-гидратом, POCl_3 и далее с пиросульфитом натрия; 4) получение производных 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола по четырём реакционным центрам: метилтиогруппе, атому теллура, атому азота и бензольному кольцу простыми, доступными и легко воспроизводимыми методами; 5) изучение щелочного гидролиза 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида; 6) синтез цианиновых красителей исходя из 1,3-бензотеллуразол-2-тиола; 7) проведение биоскрининга полученных веществ с целью поиска биологически активных соединений.

Научная новизна. Научная новизна работы заключается в разработке подходов к новому типу функционализированных 1,3-бензотеллуразолов, содержащих различные серосодержащие функциональные группы. Для решения этой общей задачи был осуществлён синтез ранее неизвестных 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов взаимодействием ди(*o*-аминофенил)дителлуридов с сероуглеродом и борогидридом натрия в гексаметапола с последующей циклизацией промежуточного продукта. Соответственно, научной новизной обладает вся исследованная нами химия 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов. При исследовании реакционной способности этих тиолов показано, в частности, что они легко и с хорошими выходами вступают в реакции с галоген- и дигалогеналканами, – в основном посредством нуклеофильного замещения по SH-группе. Для них также возможны реакции с гидразин-гидратом, POCl_3 и иодом. Показано, что в противоположность 2-меркаптобензимидазолу, -оксазолу и -тиазолу 1,3-бензотеллуразол-2-тиол не циклизуется диалкилгалогенидами в присутствии этилата натрия с образованием соответствующих трициклических систем. Однако их можно получить из 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола при его циклизации диалкилгалогенидом в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Исследованы также реакции 2-(алкилсульфанил)-1,3-бензотеллуразолов и на примере 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола установлено, что эти соединения нитруются и галогенируются нестандартным образом: реакция начинается с окислительного присоединения электрофилов по атому Те и образования соответствующих Те-динитратов(дигалогенидов). 2-(Метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразолы нормальным образом кватернизируются иодистым метилом по атому азота и протонируются по нему хлористым водородом с образованием соответствующих четвертичных солей или протонированных форм. Метилсульфанильная группа 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида обладает высокой подвижностью, выраженной в такой степени, что вытесняется метиленовыми основаниями, генерируемыми из четвертичных солей *S*-метилгетаренов, что приводит к образованию цианиновых теллуросодержащих красителей.

По данным проведенных исследований биологической активности, 16 из 56 полученных новых теллуросодержащих гетероциклов обладают антиоксидантной активностью, ингибируя спонтанное и индуцированное пероксидное окисление липидов *in vitro*. Для большинства соединений установлен эффект снижения содержания сульфгидрильных групп в белках плазмы кро-

ви. Ряд соединений обладает гипогликемической активностью и влияет на липидный обмен.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено, что основным направлением взаимодействия ди(*o*-аминофенил)дителлуридов **1** с сероуглеродом в растворе гексаметапола является образование неописанных ранее 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов. Практическое значение работы заключается в разработке легко воспроизводимых и масштабируемых методов синтеза разнообразных новых, S-функционализированных производных 1,3-бензотеллуразол-2-тиола. Эти довольно разнообразные методы включают реакции функционализированных 1,3-бензотеллуразолов с галогеналканами по атому серы или атому азота, реакции с заменой теллура на другой гетероатом, например, S, комплексообразование за счет координации по атому теллура, защиту меркаптогруппы 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов и последующие реакции по четырём реакционным центрам: атому серы, атому теллура, атому азота и ароматическому кольцу. Сюда же относятся и конденсации 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида **39**, позволяющие синтезировать различные новые теллурсодержащие цианиновые красители.

По данным биологических испытаний полученных соединений, ряд из них обладает антиоксидантной активностью *in vitro*. Кроме того, для большинства соединений характерен эффект снижения содержания сульфгидрильных групп в белках плазмы крови. Есть среди синтезированных соединений и такие, которые проявляют гипогликемическую активность и влияние на липидный обмен.

Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола, 2-(проп-2-ен-1-илсульфанил)-1,3-бензотеллуразола и 2-(1,3-бензотеллуразол-2-илсульфанил)ацетамида (Кембриджская база структурных данных, структуры с номерами № CCDC 1506868, № CCDC 1508381, № CCDC 1510198 соответственно).

Методология и методы исследования. В рамках проведённых исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов реакции. Для установления строения синтезированных соединений использованы современные методы анализа структуры, состава и чистоты: ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. *One-pot* синтез 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов исходя из ди(*o*-аминофенил)дителлуридов, по реакции с борогидридом натрия и сероуглеродом в растворе гексаметапола..

2. Данные изучения реакционной способности 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов.

3. Синтез S,N,Te,C-производных 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола.

4. Синтез монометиновых несимметричных цианиновых красителей взаимодействием 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида **39** с четвертичными солями метилгетаренов.

5. Результаты исследования биологической активности синтезированных соединений.

Личный вклад автора. Состоит в поиске, анализе и обобщений научной литературы по теме диссертации. Автором выполнена экспериментальная часть работы по синтезу и изучению химических свойств 1,3-бензотеллуразол-2-тиола, 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола и 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида. Диссертант принимал активное участие в систематизации и интерпретации полученных результатов и данных по масс-спектрометрии, ЯМР и ИК спектроскопии, формулировке выводов, написании статей и тезисов докладов.

Степень достоверности и апробация результатов. Для определения структуры и контроля чистоты синтезированных соединений были использованы классические и современные методы установления структуры, состава и чистоты. Структура и состав полученных соединений установлены с помощью методов ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа.

Результаты работы доложены на: XI международном семинаре по магнитному резонансу «Спектроскопия, томография и экология» (Ростов-на-Дону, 2013), International Symposium and Summer School 11th meeting «Biomolecular NMR and related phenomena» (Saint Petersburg, 2014), XXXVI итоговой научно-технической конференции преподавателей, сотрудников, аспирантов и студентов и опубликованы в сборнике «НЕДЕЛЯ НАУКИ - 2015 Дагестанский государственный технический университет» (Махачкала, 2015), Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки и образования» (Махачкала, 2016), Dombay organic conference Cluster DOCC-2016 Book of abstracts (DOMBAY, 2016), I съезде химиков республики Дагестан (Махачкала, 2016), XX Mendeleevs Congress on general and applied chemistry (Ekaterinburg, 2016), Российской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы и прикладные аспекты химической науки и образования» (Махачкала, 2016).

Публикации результатов работы: По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 научных статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, 2 патента РФ на изобретения, 2 статьи в сборниках и тезисы докладов, представленных на международных и отечественных научных конференциях.

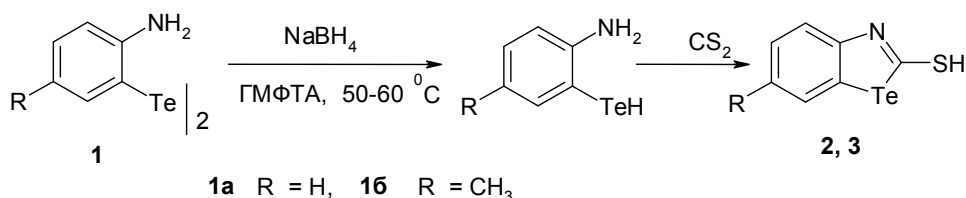
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемой литературы. Работа содержит 231 ссылку на литературные источники, 5 таблиц и 5 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре обобщены и систематизированы последние достижения в области химии теллурсодержащих гетероциклических соединений, а также по методам синтеза и реакционной способности меркаптобензохалькогеназолов в период с 1926 по 2016 год.

Синтез и реакционная способность 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и его производных

Синтез 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и 6-метил-1,3-бензотеллуразол-2-тиола. Известные в литературе методы получения 2-меркаптопроизводных бензимидазола, бензоксазола, и бензтиазола с использованием в качестве циклизующих агентов сероуглерода или ксантогената калия в этиловом спирте оказались непригодны для синтеза 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов из-за большого количества образующихся побочных продуктов и, соответственно, крайне низких выходов целевых соединений. В связи с этим для получения 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов мы разработали метод, основанный на использовании двухстадийной реакции ди(*o*-аминофенил)дителлуридов, включающей восстановление дителлурида борогидридом натрия и циклизацию сероуглеродом в гексаметаполе, проводимой в режиме *one-pot*. В этом случае синтез не сильно осложнялся побочными реакциями, что позволило получить целевые соединения **2**, **3** с хорошими выходами (64 и 65 %) соответственно. На наш взгляд, предлагаемый метод является достаточно общим в плане синтеза замещённых 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов:



В отличие от 2-меркаптобенизимидазола, -оксазола и -тиазола 1,3-бензотеллуразол-2-тиол **2** и 6-метил-1,3-бензотеллуразол-2-тиол **3** по данным спектров ЯМР ¹H и 2D спектров ¹H-¹⁵N НМВС в ДМСО-d₆, содержащих интенсивный кросс-пик ¹H-¹⁵N, а также ИК спектроскопии, существуют в растворе в тиольной форме, а в твёрдом состоянии – как тионный таутомер.

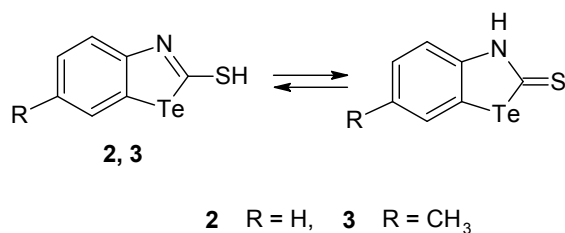
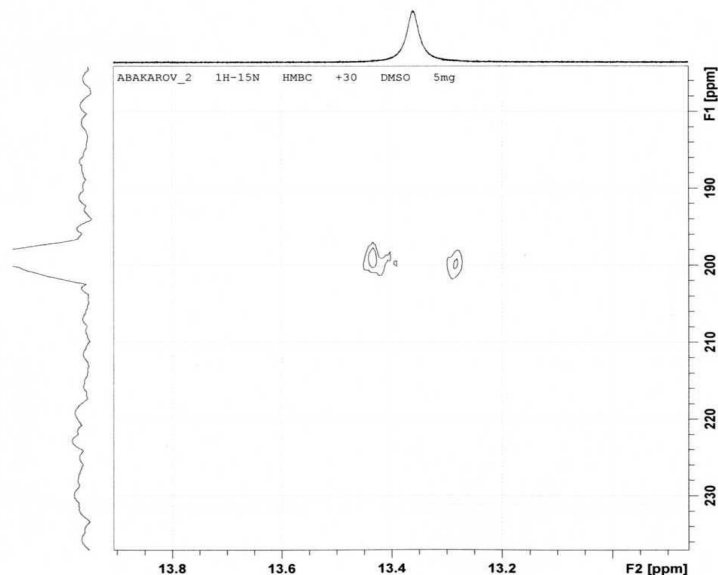
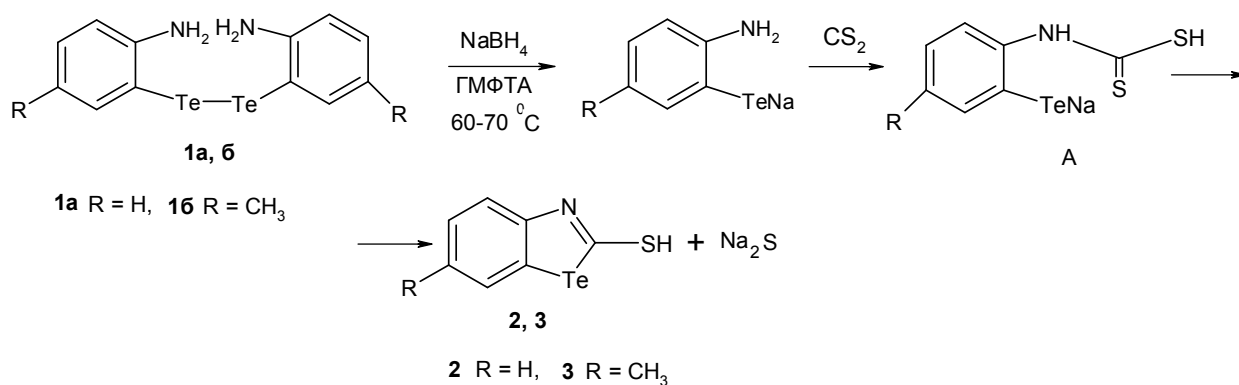


Рис. 1. 2D спектр ¹H-¹⁵N НМВС для соединения **2**



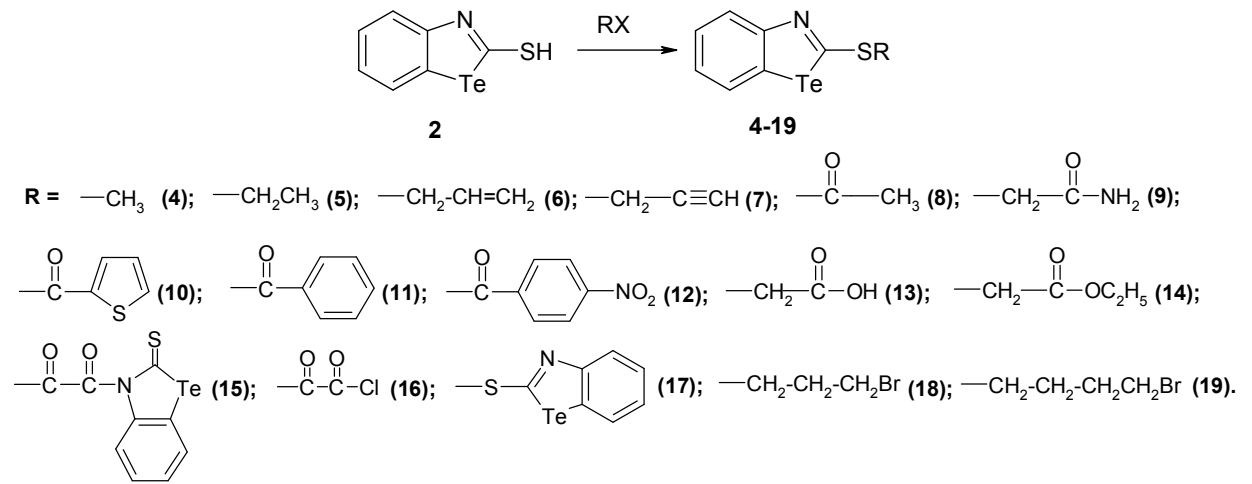
Вероятная схема циклизации дителлуридов **1a, б** включает образование в качестве интермедиата теллурида **A** со структурой дитиокарбаминовой кислоты и его дальнейшую циклизацию с образованием гетероциклов **2** и **3**.



Наличие в 1,3-бензотеллуразол-2-тиолах нескольких, главным образом, нуклеофильных реакционных центров создаёт уникальные возможности для их химического модифицирования взаимодействием с нуклеофильными и электрофильными реагентами, обеспечивая получение различных новых производных этих тиолов.

Реакции 1,3-бензотеллуразол-2-тиола по тиольной группе

Синтез производных 1,3-бензотеллуразол-2-тиола **4-19** по тиольной группе осуществляли с хорошими выходами по модифицированным методикам, с использованием в качестве электрофильных реагентов иодистого метила, бромистого этила, 3-бромпроп-1-ена, 3-бромпроп-1-ина, бромистого ацетила, 2-хлорацетамида, тиофен-2-карбонилхлорида, бензоилхлорида, 4-нитробензоилхлорида, оксалилхлорида, иода, 1,3-дибромпропана и 1,4-дибромбутана в этиловом спирте в присутствии EtONa. Почти во всех случаях были выделены продукты замещения по SH-группе с хорошими выходами (50 – 83 %).



Для трёх соединений **4**, **6** и **9** окончательный вывод о молекулярном строении был сделан на основании данных рентгеноструктурного анализа.

Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **4**

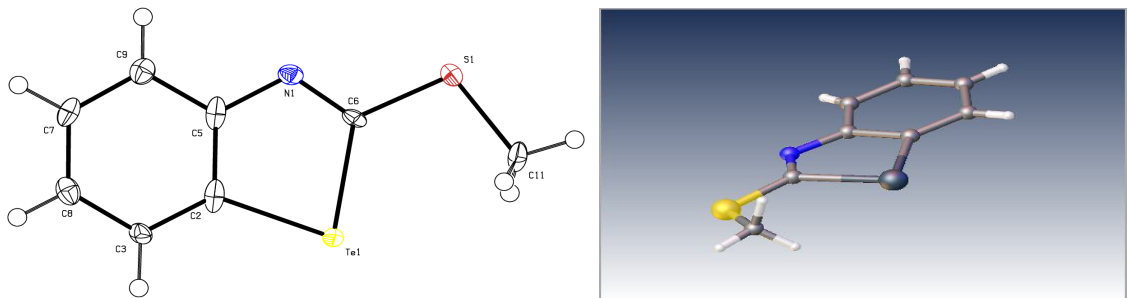


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **6**

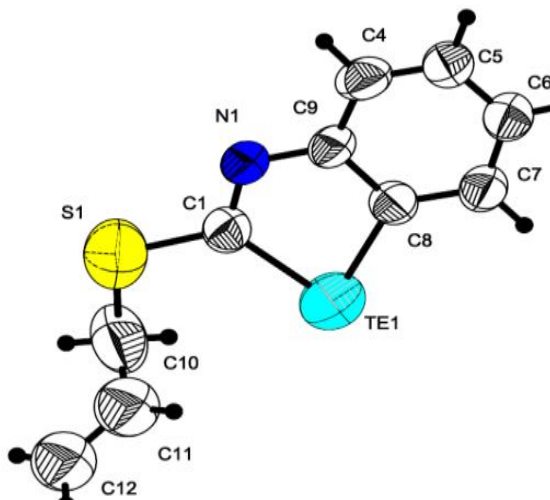


Рис. 4. Общий вид молекулы соединения 9

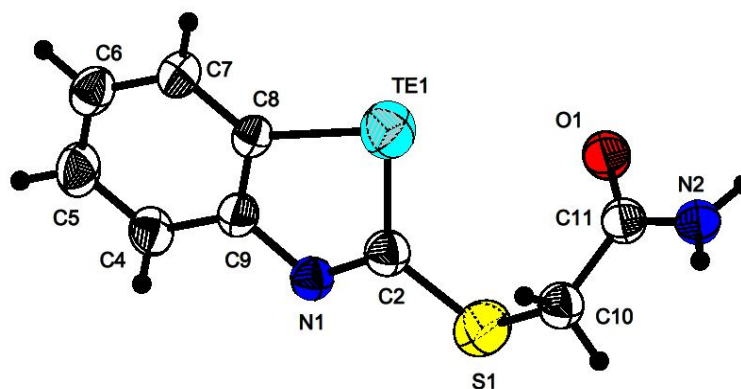


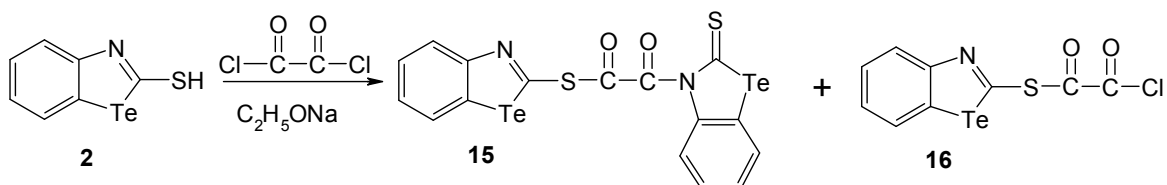
Таблица 1

Кристаллографические данные и параметры уточнения для структур 4, 6 и 9

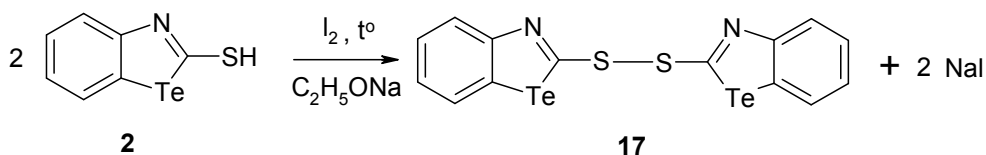
	2-(Метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразол 4	2-(Проп-2-ен-1-илсульфанил)-1,3-бензотеллуразол 6	2-(1,3-Бензотеллуразол-2-илсульфанил) ацетамид 9
CCDC	1506868	1508381	1510198
Брутто формула	C ₈ H ₇ NSTe	C ₁₀ H ₉ NSTe	C ₉ H ₈ N ₂ OSTe
Молекулярная масса	276,61	302,85	319,83
Кристаллическая система	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	C2/c
Z	4	4	8
a, Å	14.7983(7)	16.702(3)	35.349(5)
b, Å	5.6235(3)	5.7873(8)	5.1703(6)
c, Å	11.0699(5)	11.200(2)	11.1380(10)
β, °	106.483(5)	91.88(2)	91.730(10)
V, Å ³	883.36(7)	1082.0(3)	2034.7(4)
d _{выч.} , г·см ⁻³	3.189	1.902	2.088
μ, см ⁻¹	31.119	23.125	24.744
F(000)	801	604	1216
Число независимых отражений	1732	1798	1687
Число отражений с I > 2σ(I)	2976	1106	952
R1	0.1625	0.1175	0.1032
GOF	2.040	1.034	1.354

Взаимодействие 1,3-бензотеллуразол-2-тиола, с алкилгалогенидами и диалкилгалогенидами в отличие от родственных бензохалькогеназолов протекает в более мягких условиях (перемешивание при комнатной температуре от 1-5ч., легкодоступный растворитель, отсутствие катализатора и т.д.) с образованием в основном продукта замещения по меркапто-группе, что можно объяснить специфическим влиянием атома теллура.

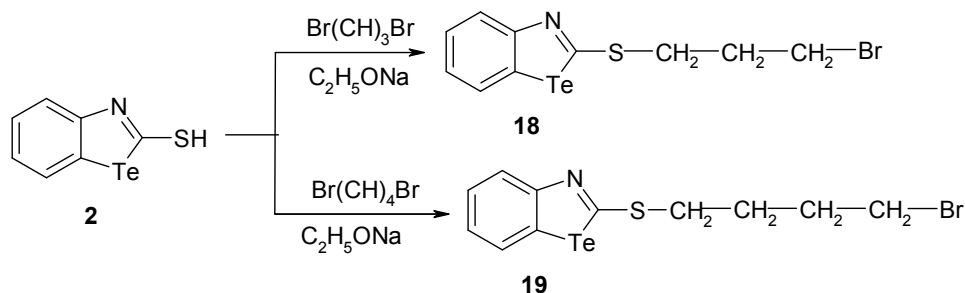
Однако с оксалилхлоридом в этиловом спирте было выделено два продукта реакции: один, отвечающий S-N-замещению (**15**) (66 %) и второй – S-замещению (**16**) (20 %).



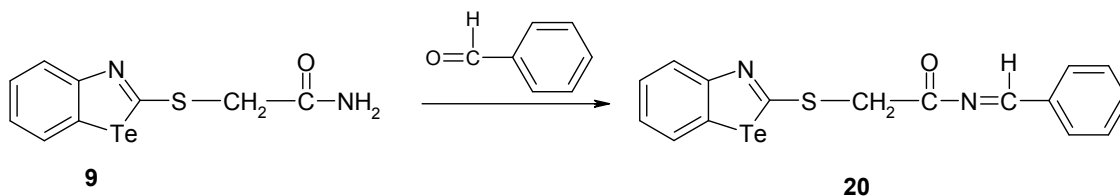
Сильнейшими окислителями, позволяющими превратить наши тиолы в дисульфиды, являются галогены. В случае синтеза дисульфида **17** для проведения реакции был использован йод в этиловом спирте в присутствии этилата натрия.



Действие на тиол **2** 1,3-дибромпропана и 1,4-дибромбутана в этиловом спирте в присутствии этилата натрия в соотношении 1:1 не приводит к циклизации – вероятно из-за пониженной нуклеофильности атома азота. Реакция останавливается на стадии образования галогеналкильных производных **18** и **19**, образующихся с выходами 71 и 76 %.

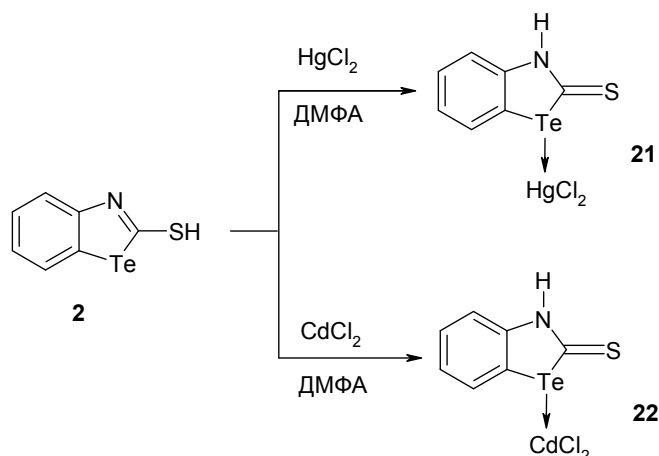


Отметим, что карбамоилметилпроизводное **9** – продукт реакции тиола **2** с хлорацетамидом, способно достаточно легко, при не слишком продолжительном (1 ч) нагревании конденсироваться с бензальдегидом при по низко-нуклеофильной амидной группе. Выход продукта конденсации **20** составил 84 %.

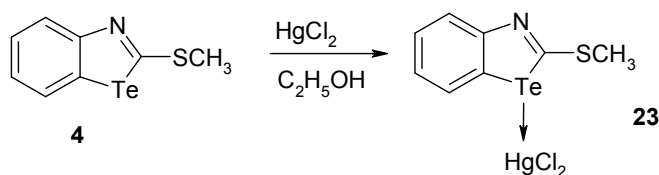


Реакции 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола по атому теллура

При попытке исследовать возможность меркурирования и получить ртуть-органические соединения было найдено, что взаимодействие соединения **2** с хлоридом ртути(II) или кадмия в диметилформамиде при нагревании, реакция останавливается на стадии образования молекулярных комплексов **21** и **22** с выходами 87 и 71 % соответственно. В этом отношении данный тиол ведет себя подобно другим теллуторганическим соединениям, для которых такие реакции весьма характерны.



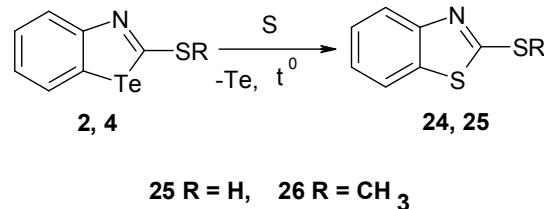
Аналогичные свойства по отношению к хлориду ртути(II) при взаимодействии в этиловом спирте при комнатной температуре проявляет также 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразол **4**. Выход ртуть содержащего молекулярного комплекса **23** составил 89 %.



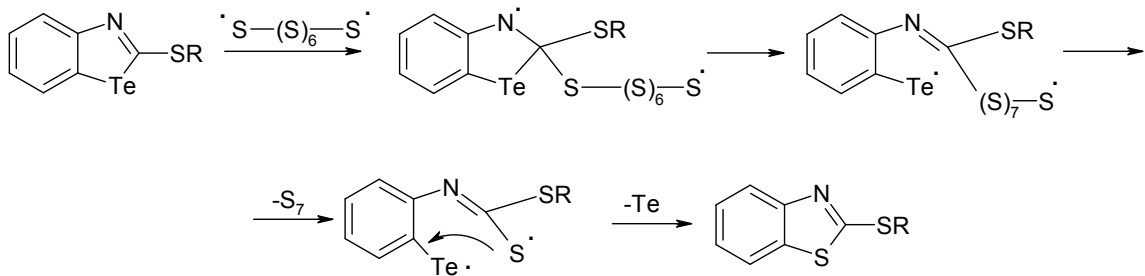
Обмен теллура на серу в 1,3-бензотеллуразол-2-тиоле и 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразоле

Известно, что циклический атом теллура в некоторых случаях способен в жёстких условиях замещаться на атом серы. Нам удалось заменить теллур на серу в соединениях **2**, **4** при их нагревании с серой в запаянной ампуле в течение 6 ч при 150–180 °С. В качестве продуктов были получены 1,3-бензотиазол-2-тиол **24** и 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотиазол **25** с выходами 78 и 34 % соответственно. Образование соединений **24** и **25** может быть объ-

яснено раскрытием теллуразольного кольца при нагревании в инертной среде и дальнейшим замещением атома теллура на атом серы с последующей циклизацией. Так как, бензотиазолы, в которые переходят бензотеллуразолы при нагревании с серой, являются хорошо изученными соединениями, эта реакция может быть использована в качестве удобного метода для установления строения новых бензотеллуразолов, например, являющихся продуктами реакций электрофильного замещения.

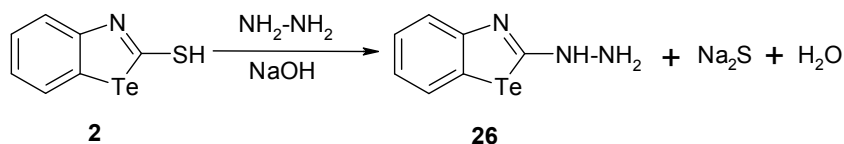


Возможная схема реакции:



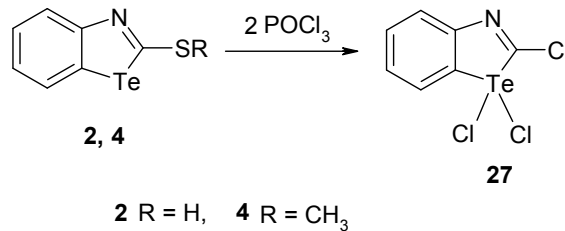
Реакции 1,3-бензотеллуразол-2-тиола, протекающие по двум реакционным центрам: по атому углерода в положении 2 и по атому теллура

Не только метилтиольная, но даже просто тиольная группа в 1,3-бензотеллуразол-2-тиоле весьма подвижна – в такой мере, что подвергается нуклеофильному замещению уже при действии избытка гидразин-гидрата в водном NaOH при нагревании в течение 2 часов. При этом образуется 2-гидразинил-1,3-бензотеллуразол с выходом 78 %.

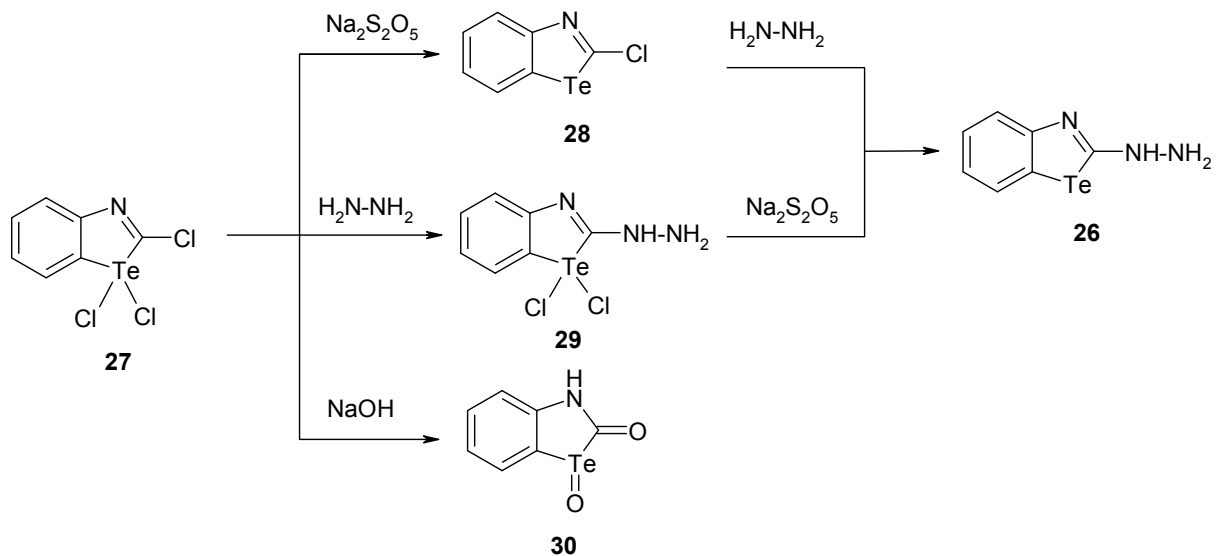


Образование 2-гидразинил-1,3-бензотеллуразола **26** не противоречит литературным данным, 2-меркаптобензотиазол вступает в реакцию с гидразингидратом с выделением сероводорода, образуя 2-гидразинил-1,3-бензотиазол. При добавлении к раствору гидразин гидрата раствора 2-меркаптобензимидазола в этаноле, а затем водного раствора гидроксида натрия и при последующем нагревании в течение 6ч. получен 2-гидразинбензимидазол, с выходом 68%.

При нагревании 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола в течение 2 часов с избытком POCl_3 при температуре $90-100^\circ\text{C}$ выделен один и тот же продукт \square 1,1,2-трихлор-1,3-бензотеллуразол **27** с выходом 84 %.



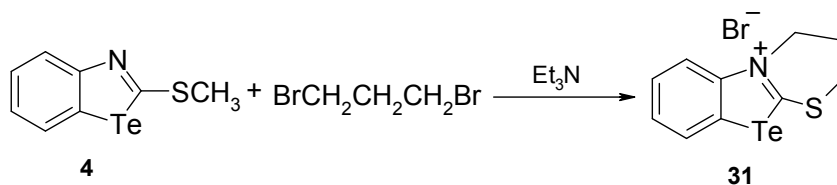
При нагревании соединения **27** с водным раствором пиросульфита натрия в течение 30 мин был выделен продукт восстановления \square хлорпроизводное **28** с выходом 64 %. Взаимодействие соединения **28** с гидразин-гидратом приводит к образованию 2-гидразинил-1,3-бензотеллуразола **26**. Нагревание соединения **27** с гидразин-гидратом приводит к образованию 1,1-дихлор-2-гидразинил-1,3-бензотеллуразола **29**. Соединение **26** также было выделено при обработке 1,1-дихлор-2-гидразинил-1,3-бензотеллуразола пиросульфитом натрия, а обработка соединения **27** спиртовым раствором гидроксида натрия приводит к образованию 1,3-бензотеллуразол-2(3*H*)-он-1-оксида **30**.



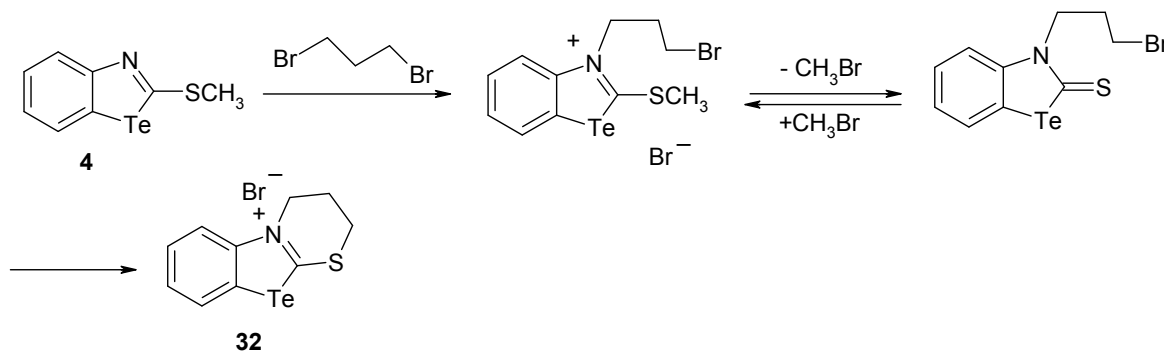
Таким образом, приведенные данные позволяют сделать вывод о необычно высокой электродефицитности положения 2 в тиолах типа **2, 4**, что можно связать со специфическим влиянием атома теллура.

Циклизация 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола под действием дибромпропана

Установлено, что 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразол взаимодействует с избытком 1,3-дибромпропана в присутствии каталитических количеств триэтиламина с образованием трициклической четвертичной соли **31**.



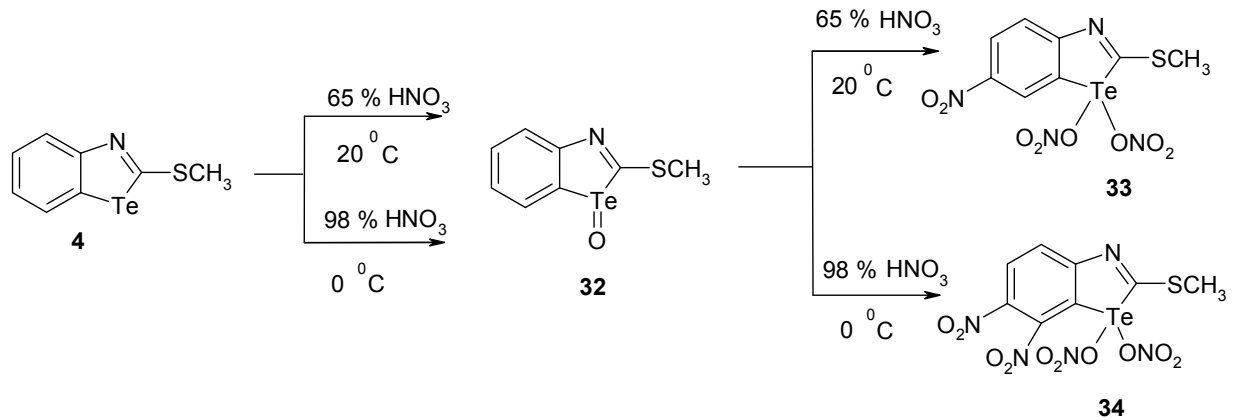
Предполагаемая схема реакции:



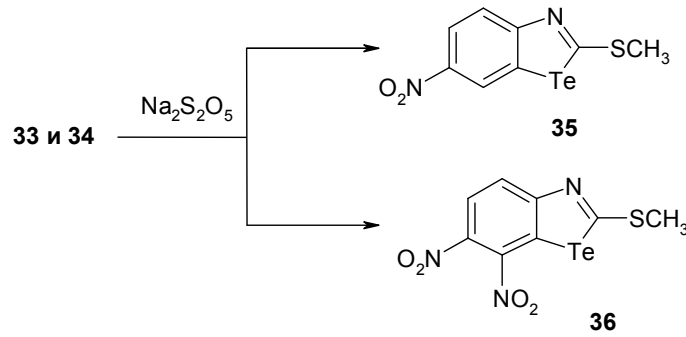
Реакции 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола по ароматическому кольцу и атому теллура

Нитрование 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **4** осуществлялось при взаимодействии его с азотной кислотой в отсутствие растворителей. В зависимости от концентрации азотной кислоты и условий проведения реакции (время, температура) образуются моно- и динитропроизводные **33** и **34**. Установлено, что взаимодействие 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола с 65 % HNO_3 при комнатной температуре протекает с образованием 1,1-динитрат-6-нитро-2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **33** с выходом 56 %. Однако взаимодействие 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола с 98 % HNO_3 протекает очень энергично с воспламенением. Проведении реакции при 0 °С, позволило выделить 1,1-динитрат-6,7-динитро-2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **34** с выходом 57 %.

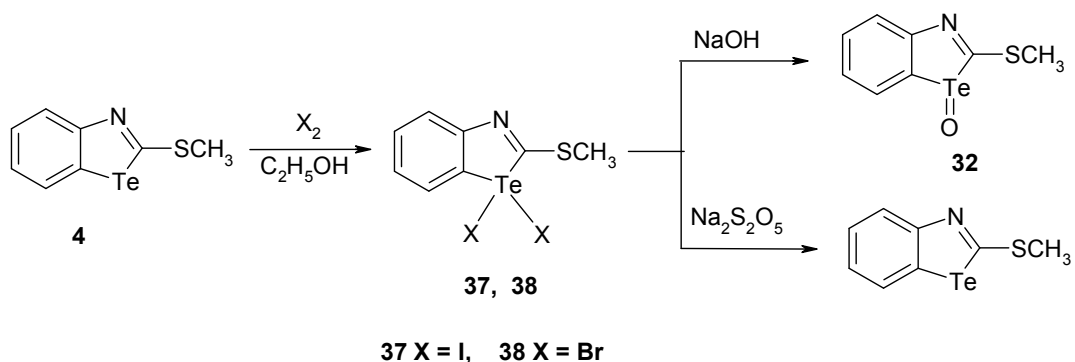
Возможно, что первой быстро протекающей стадией в реакциях 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола с азотной кислотой и галогенами является реакция окислительного присоединения по атому Te, приводящая к Te, Te-динитратам (дигалогенидам). Второй стадией являются реакции электрофильного замещения, так как группировка TeX_2 ($\text{X} = \text{ONO}_2, \text{Hal}$) являются сильными электроноакцепторами, ориентирующими электрофилы в *m*-положение, т.е. в положение 6 гетероцикла **4**.



При обработке водным раствором пиросульфита натрия соединений **33** и **34** образуются продукты восстановления по теллуру соединения **35** и **36**, также как и для 10-этилфенотеллуразина и феноксателлурина, что характерно для соединений с тетракоординированным атомом Te.



Показано, что взаимодействие 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола со спиртовыми растворами иода и брома приводят к образованию 1,1-дииод-2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **37** и 1,1-дибром-2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **38**.



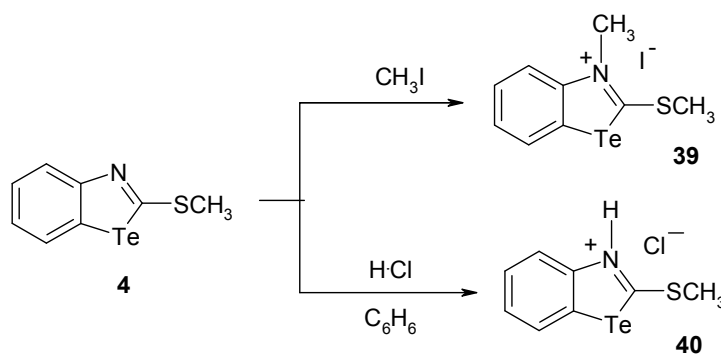
Возможно, подобно другим соединениям, содержащим дикоординированный атом теллура (феноксателлурины, теллуроксантены и 10-алкилфенотеллуразины), 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразол легко переходит в производные тетракоординированного теллура (δ -теллураны).

Установлено, что при обработке водным раствором гидроксида натрия соединений **37** и **38** был выделен теллуроксид **32**, содержащий трикоординированный (π -теллуран) атом теллура, что подтверждается реакцией восста-

новления по атому Te. А при обработке соединений **37** и **38** пиросульфитом натрия был выделен продукт, физико-химические и спектроскопические данные которого идентичны с исходным 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразолом **4**. Способность δ – теллуранов под действием восстановителей переходить в бензотеллуразолы часто используют для выделения последних из реакционных смесей.

Реакции 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола по атому азота

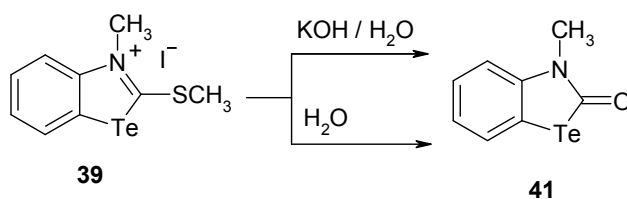
Наиболее характерным для бензотеллуразолов является «жестко-жесткое» взаимодействие по атому азот, которое наблюдалось нами в реакциях 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола с иодистым метилом и хлористым водородом, образуя соответствующие соли **39** и **40**.



При нагревании в течение 6 часов на водяной бане при температуре 40-50 °С 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **4** с иодистым метилом был выделен 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодид **39** с выходом 92 %. При пропускании хлористого водорода через бензольный раствор 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **4** с выходом 83 % образуется гидрохлорид 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола **40**.

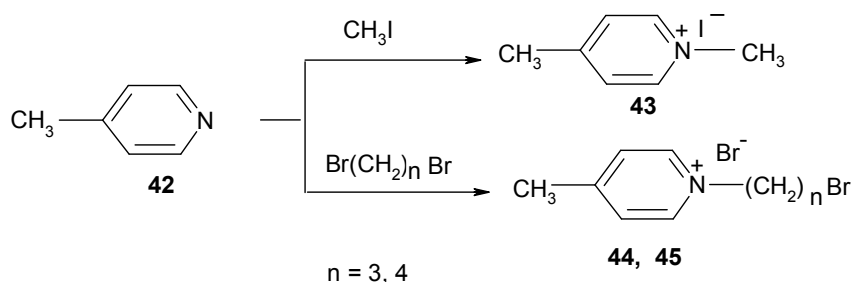
Гидролиз 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида; синтез 3-метилбензотеллуразол-2(3H)-она

Другим примером, ярко иллюстрирующим высокую подвижность метилмеркаптогруппы в солях 2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ия является гидролиз иодида **39**, который протекает не только с водным раствором гидроксида калия, но даже просто с водой и приводит к образованию 3-метилбензотеллуразол-2(3H)-она **41**.

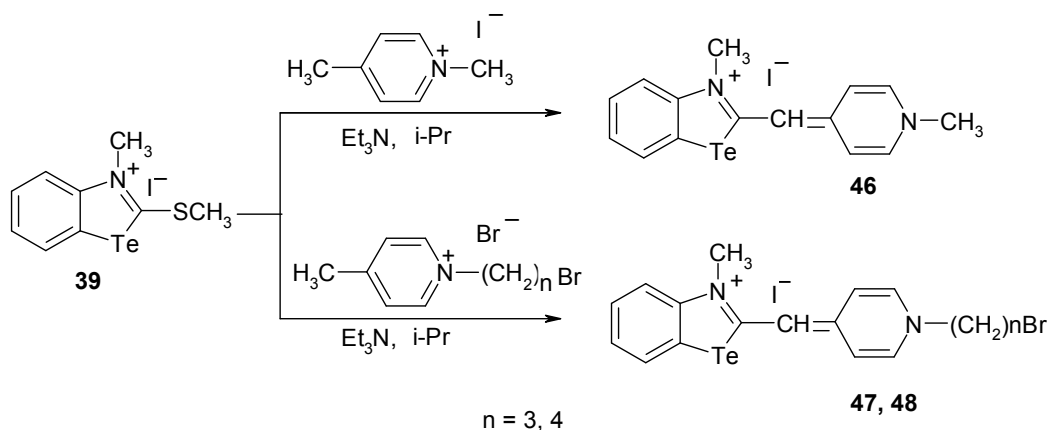


Синтез цианиновых красителей на основе бензотеллуразола

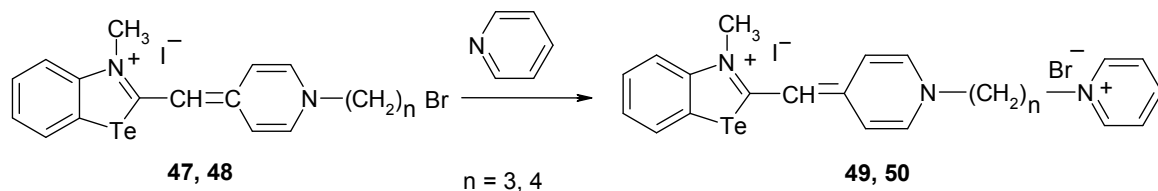
Нами получены цианиновые красители на основе 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий йодида **39** по реакции с четвертичными солями **43-45** и оптимизированы условия реакций. Синтез солей **43-45** осуществляли по известной методике, взаимодействием γ -пиколина с галоген- и дигалогеналканами. Эти соли получались с высокими, почти количественными выходами и использовались без дополнительной очистки.



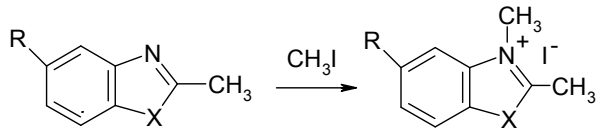
Синтез монометиновых красителей **46-48** проводили в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина, с эквимольными количествами солей, при кипячении в течение 2-3 часов.



Цианиновые красители **49** и **50** с тремя гетероциклическими фрагментами были получены кватернизацией пиридина бромалкилпроизводными **47** и **48**. Выходы красителей составили 66 и 79 %, соответственно.

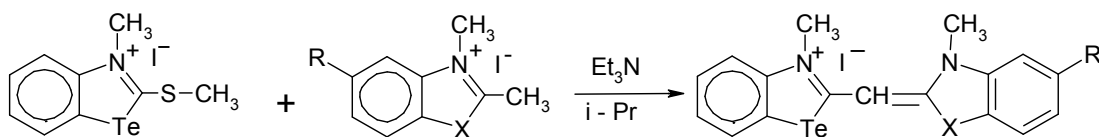


Для получения красителей могут быть использованы и соли бензозолиевого типа **51-53**.



51-53
51, 52 X = O, S, Se, R = H; **53** X = Se, R = OCH₃

Красители **54** и **55** на основе бензотиазола в качестве второго компонента были получены путём конденсации соответствующих аммониевых солей **51** и **52** в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина с соединением **39** с выходами 52 и 75 % соответственно. А из 5-метокси-2,3-диметил-1,3-бензселеназол-3-ий иодида **53** и соединения **39** был получен селенотеллуrowый краситель – 3-метил-2-(3-метил-5-метоксибензселеназол-2(3*H*)-илиден)метилбензотеллуразол-3-ия иодид **56**.

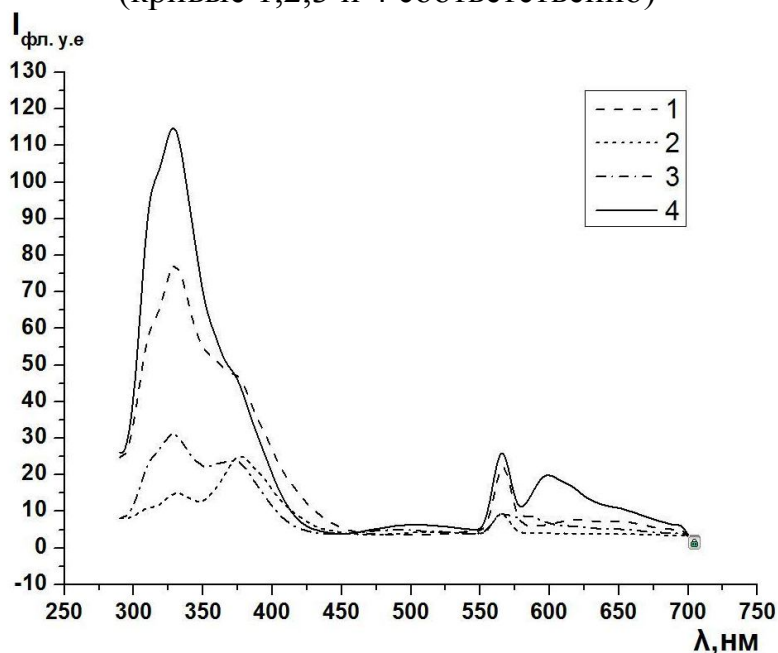


39 **51 - 53** **54 - 56**
51, 52 X = S, Se, R = H; **53** X = Se, R = OCH₃; **54, 55** X = S, Se R = H;
56 X = Se, R = OCH₃.

Цианиновые красители кристаллические вещества: соединение **46** красно-оранжевого цвета, **47** тёмно-оранжевого цвета, **48** оранжево-красного цвета, **49, 50** красно-коричневого цвета, **54** золотистого цвета, **55** красного цвета, **56** зелёного цвета

Используя спектрофлуориметр F 7000 FL (Япония) у исследуемых веществ анализировали спектр флуоресценции в диапазоне 290-700 нм при длине волны возбуждения 280 нм (рис. 5, табл. 2).

Рис. 5. Спектры флуоресценции соединений **46,47,54** и **55** (кривые 1,2,3 и 4 соответственно)



Спектр флуоресценции вещества **46** характеризуется наличием основного максимума при $\lambda = 375$ нм и левого плеча при $\lambda = 330,8$ нм, а также второго максимума при $\lambda = 565$ нм. Спектр флуоресценции вещества **47** характеризуется наличием основного максимума при $\lambda = 330,2$ нм и правого плеча при $\lambda = 375$ нм, а также второго максимума при $\lambda = 566,4$ нм. Спектр флуоресценции вещества **54** характеризуется наличием основного максимума при $\lambda = 327$ нм и правого плеча при $\lambda = 375$ нм, а также второго максимума при $\lambda = 565,6$ нм. Спектр флуоресценции вещества **55** характеризуется наличием основного максимума при $\lambda = 327,8$ нм и второго максимума при $\lambda = 565,4$ нм.

Таблица 2

Максимумы флуоресценции для соединений **46**, **47**, **54**, **55** растворенных в ДМСО. Длина волны возбуждения 280 нм.

Вещество	λ_{\max} в УФ области, нм	λ_{\max} в видимой области, нм
46	375	565
47	330	566
54	327	565
55	327	565

Исходя из этих данных можно предположить, что синтезированные цианинвые красители **46**, **47**, **54** и **55**, обладающие максимумом флуоресценции в видимой области, можно использовать в молекулярной биологии в качестве флуоресцентных зондов.

Выводы

1. Разработаны методы синтеза ранее неописанных 1,3-бензотеллуразол-2-тиолов. Эти соединения удалось получить с хорошими выходами по реакции ди(*o*-аминофенил)дителлуридов с борогидридом натрия и далее сероуглеродом в гексаметапола в режиме *one-pot* синтезированы.

2. Найдено, что 1,3-бензотеллуразол-2-тиолы при взаимодействии с галоген- и дигалогеналканами, образуют, в основном, продукты замещения по меркапто-группе.

3. Показано, что 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразол обладает довольно разнообразной реакционной способностью, что связано с наличием у него четырёх реакционных центров: тиольной группы, бензольного кольца, а также атомов азота и теллура. В зависимости от условий каждый из этих центров может подвергаться атаке, в первую очередь, электрофильными агентами.

4. Установлено, что для 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола характерны реакции окислительного присоединения по атому теллура, которые, в частности, протекают при действии галогенов, разбавленной и концентрированной HNO_3 и приводят к образованию т.н. δ -теллуранов.

5. Обнаружено, что для 1,3-бензотеллуразол-2-тиола и 2-(метилсульфанил)-1,3-бензотеллуразола общей реакцией является обмен атома теллура на атом серы под действием элементарной серы, а также образование молекулярных комплексов с хлоридами ртути(II) и кадмия.

6. Разработаны методы синтеза необычных, теллурсодержащих цианиновых красителей на основе 3-метил-2-(метилсульфанил)-бензотеллуразол-3-ий иодида, по реакции с четвертичными солями метилгетаренов.

Благодарность. Автор выражает благодарность за финансовую поддержку проектной части госзадания Минобрнауки России в научной деятельности, (проект 3.1262.2014К), д.х.н., профессору Анисимову А.В. и к.х.н., с.н.с. Хорошутину А.В. (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова) за помощь в интерпретации спектральных данных, к.б.н., доценту Бекшокову К.С. (ДГУ, г. Махачкала) за проведение биологических испытаний.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. Али, А.А.М. Меркаптобензотеллуразолы-новые халькогенсодержащие гетероциклические соединения / А.А.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров, А.В. Тараканова, А.В. Анисимов // ЖОХ. – 2015. – Т. 85. – № 3. – С. 770-772. [Ali, A.A.M. . Mercaptobenzotellurazoles, New Chalcogen-Containing Hetrocycles / A.A.M. Ali, P.A. Ramazanova, G.M. Abakarov, A.V. Tarakanova, A.V. Anisimov // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – V. 85. – №. 3. – P. 570-522.].
2. Али, А.А.М. Новые производные 2-меркаптобензотеллуразола / А.А.М. Али, П.А. Рамазанова., Г.М. Абакаров, А.В. Тараканова, А.В. Анисимов // ЖОХ. – 2016. – Т. 86. – № 4. – С. 643-647. [Ali A.A.M. New Derivatives of 2-Mercaptobenzotellurazole /Ali, A.A.M., P.A. Ramazanova, G.M. Abakarov., A.V. Tarakanova, A.V. Anisimov. New Derivatives of 2-Mercaptobenzotellurazole // Russ. J. Gen. Chem. – 2016. – V. 86. – № 4. – P. 830-834.].
3. Али, А.М.М. Синтез и реакционная способность 2-меркаптобензотеллуразола / А.М.М. Али, Г.М. Абакаров, П.А. Рамазанова, Р.М. Гаджимурадова // Известия дагестанского государственного педагогического университета «Естественные и точные науки» Махачкала. – 2015. – № 1. – С. 13-22.

4. Али, А.М.М. Реакционная способность 2,3-диметилмеркаптобензотеллуразоля иодида / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров, Р.М. Гаджимурадова, Х.С. Хибиев, А.С.А. Салим // Известия дагестанского государственного педагогического университета серия «Естественные и точные науки». – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 5-11.

Патенты:

5. Пат. № 2546674 С2 РФ, МПК А61К31/41, С07D293/10 2-Меркаптобензотеллуразолы и способ их получения / П.А. Рамазанова, А.М.М. Али, Г.М. Абакаров, Е.В. Плохих; заявитель и патентообладатель Дагестанский государственный университет (RU). – 2013136474/04; заявл. 02.08.2013; опубл. 10.02.2015, – Бюл. № 4.
6. Пат. № 2602499 С1. РФ, МПК С07D293/10 Производные 2-меркаптобензотеллуразоля и способ их получения / П.А. Рамазанова, А.М.М. Али, Г.М. Абакаров, К.С. Бекшоков, Х.С. Хибиев; заявитель и патентообладатель Дагестанский государственный университет (RU). – 2015137564 /04; заявл. 02.09.2015; опубл. 20.11.2016, – Бюл. № 32.

Другие публикации:

7. Али, А.М.М. Синтез 2-меркаптобензотеллуразолов и их производных / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Х.С. Хибиев, Р.М. Гаджимурадова, Г.М. Абакаров // Журнал актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 4. Часть 1. – С. 39-45.
8. Али, А.М.М. Спектральные характеристики 2-меркаптобензотеллуразоля и их производных / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров, Х.И. Хибиев // Сборник научных трудов АН Чеченской республики. – № 5. Грозный. – 2016. – С. 82-88.
9. Абакаров, Г.М. 2-Меркаптобензотеллуразолы - новые халькогенсодержащие гетероциклические производные / Г.М. Абакаров, Г.С. Бородкин, А.М.М. Али, И.С. Васильченко, П.А. Рамазанова, П.Б. Чепурной, И.Г. Бородкина, С.Б. Зайченко, Г.К. Меротра, А.С. Бурлов // Сборник тезисов XI Международного семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология). Ростов-на-Дону. – 2013. – С. 205.
10. Borodkina, I.G. Synthesis and NMR study of thenovel class of tellurazoles-2-sulphur functionalized benzotellurazoles / I.G. Borodkina, G.M. Abakarov, G.S. Borodkin, A.M.M Ali, P.A. Ramazanova // Nuclear magnetic resonance in condensed matter. 11th Meeting “Biomolecular NMR and related phenomena” Saint Petersburg. Russia. – 2014. – P. 42.
11. Али, А.М.М. Азоттеллурсодержащие гетероциклы. Реакции рециклизации четвертичных солей S-метилмеркаптобензотеллуразоля / А.М.М. Али, Г.М. Абакаров, П.А. Рамазанова // В книге: НЕДЕЛЯ НАУКИ - 2015. Сборник тезисов докладов XXXVI итоговой научно-технической конференции преподавателей, сотрудников, аспирантов и студентов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет». Под ред. Т.А. Исмаилова. – 2015. – С. 97.
12. Али, А.М.М. Синтез 2-меркаптобензотеллуразоля и его производных по атому азота / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров // Материалы региональной научно-практической конференции, посвящённой 85-

- летию ДГУ «Актуальные проблемы химической науки и образования». Махачкала, – 2016. – С. 69.
13. Ali, A.M.M. Cyanine dyes of the basis of 2-mercaptobenzotellurazole / A.M.M. Ali, G.M. Abakarov, P.A. Ramazanov, R.M. Gadhimuradova // Dombay organic conferens Cluster DOCC-2016 Book of abstracts 29th may-04th IUNE, – 2016. DOMBAY, RUSSIA. – P. 141.
 14. Али, А.М.М. Синтез и реакционная способность производных 2-меркаптобензтеллуразолов / А.М.М. Али, Г.М. Абакаров, П.А. Рамазанова, М.Г. Мурсалова //Материалы конференции, посвящённой I съезду химиков республики Дагестан. Махачкала. – 2016. – С. 100.
 15. Али, А.М.М. Синтез производных 2-метилмеркаптобензтеллразола по атому теллура / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров, А.В. Тараканова, А.В. Анисимов //Сборник тезисов XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Екатеринбург. – 2016. – С.395
 16. Али, А.М.М. S–Производные 2-меркаптобензотеллуразола / А.М.М. Али, П.А. Рамазанова, Г.М. Абакаров, А.В. Анисимов, Ш.К. Шахбанов, Р.М. Гаджимурадова, Х.С. Хибиев //Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы и прикладные аспекты химической науки и образования». Махачкала. – 2016. – С. 109