

Изотиазолы (1,2-тиазолы): синтез, свойства и применение

Р.В.Кабердин, В.И.Поткин

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларусь
220072 Минск, ул. Сурганова, 13, Беларусь, факс (517)284–1679

Обобщены и систематизированы последние достижения в области химии изотиазолов. Кратко рассмотрены основные направления практического использования производных изотиазола.
Библиография — 293 ссылки.

Оглавление

I. Введение	764
II. Синтез изотиазолов	765
III. Химические превращения изотиазолов	776
IV. Области практического применения изотиазолов	782
V. Заключение	784

I. Введение

Изотиазолы — относительно новый класс гетероциклических соединений. Родоначальник этого класса веществ — 1,2-тиазол — был получен в 1956 г.¹

К тому времени были уже достаточно хорошо исследованы другие 1,2-азолы, причем не только теоретически, но и в плане практического применения. Последующее активное развитие химии изотиазола, интенсивные разработки методов синтеза и изучение химических превращений его производных, выполненные в 1960–1990-х гг., были обусловлены прежде всего необычайно широким диапазоном полезных свойств, выявленных у этого класса веществ. Полученные на основе изотиазолов пенициллины и цефалоспорины оказались высокоеффективными медицинскими препаратами, не уступающими по своей активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов ампициллину.^{2,3} В последнее десятилетие XX в. среди изотиазолов найдены препараты для лечения болезни Альцгеймера,⁴ противовоспалительные, противотромбозные и противоконвульсивные средства,^{5,6} ингибиторы сериновых протеаз,^{7,8} получены физиологически активные соединения, взаимодействующие с глутаматными рецепторами.⁹ На основе изотиазолов предложены ингибиторы транспорта ауксинов,^{10–14} которые используют в смесях с гербицидами

для усиления действия последних. Производные изотиазола обладают синергическим эффектом также при добавлении их к другим биоцидным препаратам.^{15–19} Смеси, содержащие производные изотиазола, применяют для защиты полимеров, красителей, моющих средств,²⁰ кожевенных изделий,²¹ для обеззараживания пигментов, латексов, продуктов питания,²² сточных вод,²³ в качестве необрастающих покрытий (антифouлингов).^{24,25} Недавно появились данные об использовании изотиазолов в цветной фотографии как стабилизаторов фотоматериалов,^{26,27} а также в качестве красящей основы для принтеров.^{28,29} В настоящее время организовано промышленное производство ряда изотиазолонов, которые являются биоцидами широкого спектра действия, не представляют опасности для человека и животных и не загрязняют окружающую среду.³⁰

Первоначальные сведения по химии изотиазолов были обобщены в обзорах Вулдриджа с соавт.^{31,32} Дальнейшие успехи в области синтеза и реакций изотиазолов отражены в обзорах^{33–39}, большинство из которых малодоступны для отечественного читателя, и в монографиях^{40–45}, в которых данные по изотиазолам рассматриваются выборочно, совместно со сведениями по другим гетероциклическим соединениям. Наиболее систематическое и полное обобщение результатов исследований по химии 1,2-тиазолов сделано в фундаментальной монографии Губена-Вейля⁴⁶, в которой содержится более 500 ссылок до 1992 г. включительно. В отечественной литературе обзор, посвященный физическим и химическим свойствам 1,2-азолов, был опубликован в 1979 г.⁴⁷ Кроме того, изотиазолы и их бензоаннелированные аналоги обсуждаются в книге «Общая органическая химия».⁴⁸

Необходимость систематизации и обобщения сведений, касающихся изотиазолов, диктуется тем, что в последнее десятилетие появилось большое число новых работ как по синтезу и реакциям, так и по практическому использованию соединений этого класса. Представленный в настоящем обзоре материал включает статьи и патентные данные, опубликованные с 1993 по 2001 г. включительно. С целью пополнения изложения в отдельных случаях привлечены более ранние источники, в которых обсуждаются методы получения изотиазолов.

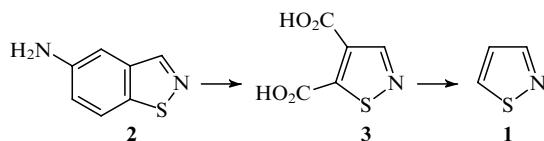
Р.В.Кабердин. Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганических соединений ИФОХ НАН Беларусь. Телефон: (017)284–1600, e-mail: ifoch@ifoch.bas-net.by
Область научных интересов: химия хлоралифатических соединений, синтез гетероциклических веществ.

В.И.Поткин. Доктор химических наук, член-корреспондент НАН Беларусь, заведующий той же лабораторией.
Телефон: (017)284–0972, e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by
Область научных интересов: хлорорганический синтез, методы получения и свойства гетероциклических веществ.

Дата поступления 3 июня 2002 г.

II. Синтез изотиазолов

Изотиазол (1) был впервые получен окислением 5-амино-бензо-1,2-изотиазола (2) щелочным раствором перманганата калия с последующим декарбоксилированием изотиазол-4,5-дикарбоновой кислоты (3).^{1,49}



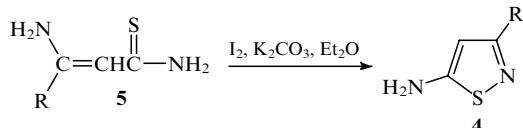
Этот метод синтеза имеет лишь историческое значение. В дальнейшем изотиазолы синтезировали из более простых и доступных веществ.

1. Синтез изотиазолов на основе реакций циклизации

Основные методы построения изотиазольного цикла базируются на реакциях циклизации соединений, содержащих фрагменты $N-C-C-C-S$, и гетероциклизации веществ, имеющих в своем составе атомы азота, серы и углерода.

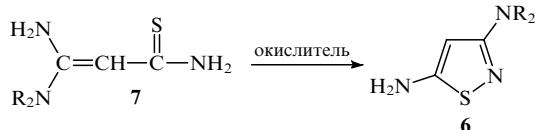
a. Получение изотиазолов из соединений, содержащих группировку $N-C-C-C-S$

Метод построения изотиазольного цикла из соединений, в которых имеется готовый фрагмент $N-C-C-C-S$, является наиболее привлекательным. Так, различные 5-аминоизотиазолы 4 могут быть получены окислением амидов 2-аминоалк-1-ентиокарбоновых кислот 5.⁵⁰



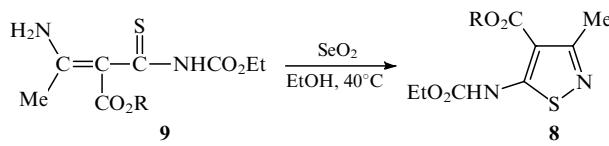
$R = Et, Pr^i, Bu^n, Bu^t, cyclo-C_6H_{11}$.

При окислении амидов 3-амино-3-(диалкиламино)тиоакриловой кислоты 7 образуются 3,5-диаминопроизводные изотиазола 6.⁵¹



$R = Alk.$

Недавно был разработан способ получения алкиловых эфиров 3-метил-5-этоксикарбониламиноизотиазол-4-карбоновой кислоты (8) путем окисления диоксидом селена замещенных тиоамидов 9.⁵²

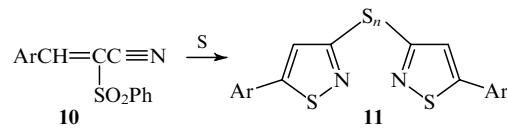


$R = Me, Et$.

б. Синтез изотиазолов из серы и соединений, содержащих фрагмент $C-C-C-N$

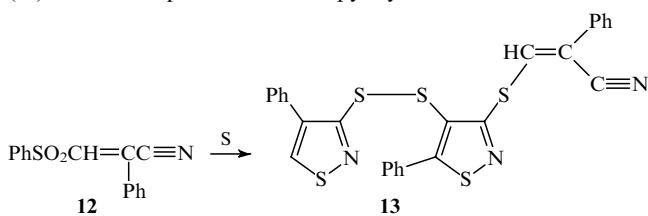
Построение изотиазольного цикла из серы и соединений, содержащих фрагмент $C-C-C-N$, относительно мало изучено. В этом способе используют главным образом нитрилы.⁴⁶

Так, при электролизе 3-арил-2-фенилсульфонилакрилонитрилов (10) в ацетонитриле или ДМФА с химически активным серно-графитовым электродом образуются бис(5-арилизотиазол-3-ил)ди- или -трисульфиды (11).⁵³



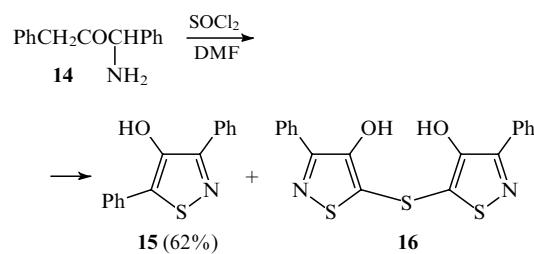
$Ar = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-PhC_6H_4; n = 2, 3$.

В случае использования 2-фенил-3-фенилсульфонилакрилонитрила (12) получен бис(изотиазолил)дисульфид 13, содержащий положении 3 одного из изотиазольных циклов (*Z*)-2-циано-2-фенилвинилтиогруппу.⁵³

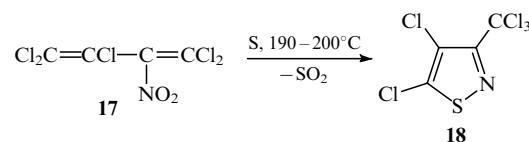


Предполагают, что электрохимический синтез серосодержащих соединений осуществляется путем элиминирования фенилсульфонильной группы, сопровождаемого присоединением полисульфидного аниона, который получается при электровосстановлении элементной серы.

Согласно патентным данным⁵⁴ замещенные α -амино-кетоны взаимодействуют с хлористым тионилом, давая соответствующие 4-гидроксизотиазолы. Так, реакция аминокетона 14 с $SOCl_2$ в ДМФА приводит к изотиазолу 15. При использовании избытка тионилхлорида кроме изотиазола 15 в продуктах реакции найден ди(изотиазолил)сульфид 16.



Авторами данного обзора и Ю.А.Ольдекопом показано,⁵⁵⁻⁵⁷ что 2-нитропентахлорбута-1,3-диен (17) при нагревании с серой подвергается гетероциклизации с образованием 3-трихлорметил-4,5-дихлоризотиазола (18).



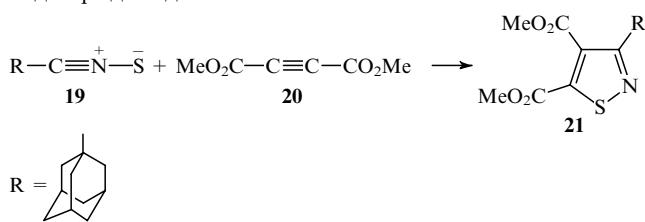
Это — новый подход к построению изотиазольного цикла. Известно, что взаимодействие галогензамещенных бутенов и бутадиенов с серой является методом получения соответствующих галогенпроизводных тиофена.⁵⁸ В случае нитродиена 17 процесс протекает по другому пути: в гетероциклизации принимает участие нитрогруппа, в ходе реакции выделяется диоксид серы. Выход изотиазола 18 достигает 52%. Побочным продуктом этой реакции является тетрахлортиофен (выход 4%). Реакция, по-видимому, протекает по радикальному пути, поскольку в условиях высокой темпе-

ратуры молекулы серы существуют в виде реакционноспособных бирадикалов S_n .⁵⁹

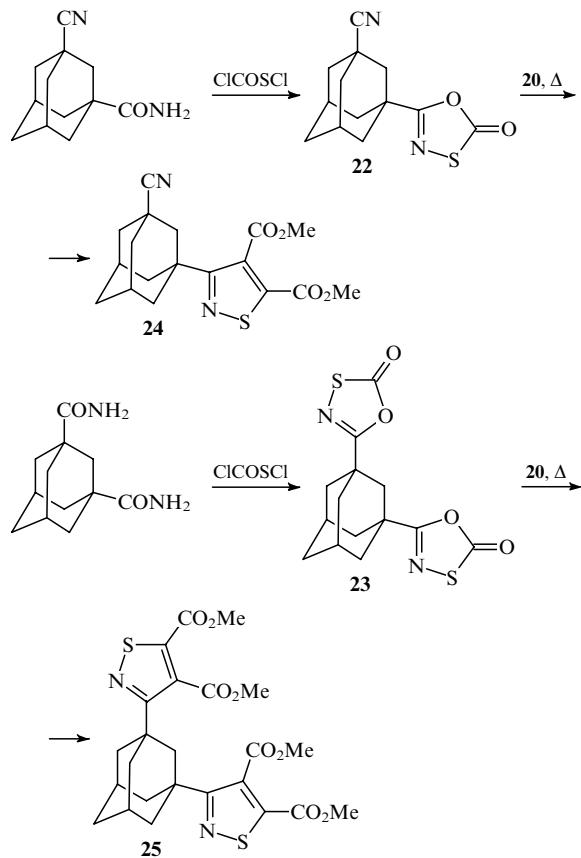
в. Получение изотиазолов реакциями циклоприсоединения и конденсации

Способы получения изотиазолов реакциями циклоприсоединения или конденсации соединений, содержащих набор необходимых фрагментов, являются наиболее изученными и по-прежнему продолжают привлекать внимание исследователей.

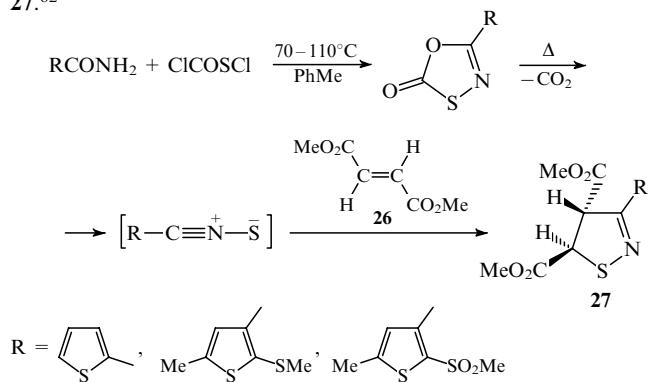
Так, 1,3-диполярное присоединение нитрилсульфида **19** к диметиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (**20**) приводит к производному изотиазола **21**, строение которого подтверждено данными РСА.⁶⁰



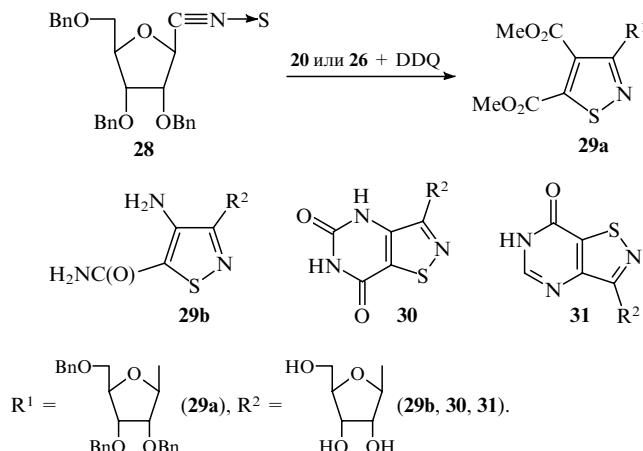
При взаимодействии 3-(2-оксо-1,3,4-оксатиазол-5-ил)-1-цианоадамантана (**22**) и 1,4-бис(2-оксо-1,3,4-оксатиазол-5-ил)адамантана (**23**), полученных из амидов соответствующих адамантанкарбоновых кислот и хлорсульфенилкарбонилхлорида, с алкином **20** вначале происходит декарбоксилирование оксатиазолонового фрагмента. Образовавшиеся нитрилсульфиды реагируют с алкином **20** по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, давая 3-(4,5-диметоксикарбонилизотиазол-3-ил)-1-цианоадамантан (**24**) и 1,3-бис(4,5-диметоксикарбонилизотиазол-3-ил)адамантан (**25**).⁶¹



Реакция нитрилсульфидов ряда тиофена с диметилфумаратом (**26**) приводит к замещенным 4,5-дигидроизотиазолам **27**.⁶²

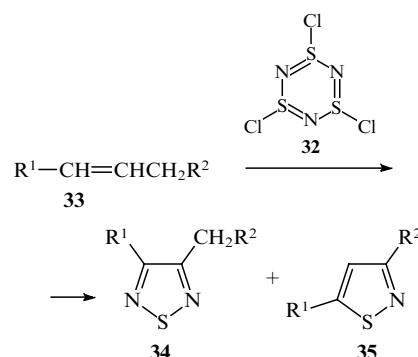


Циклоприсоединение 3,4,6-три-*O*-бензил-2,5-ангиdro-*D*-аллононитрил-*N*-сульфида (**28**) к диметилацетилендикарбоксилату (**20**) или диметилфумарату (**26**) и последующее окисление продуктов реакции 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензоиноном (DDQ) приводит к бензилзамещенному 3-(β -*D*-рибофуранозил)изотиазолдикарбоксилату **29a**, на основе которого получены С-нуклеозид **29b** и изотиазол[4,5-*d*]пиридиновые аналоги природных С-нуклеозидов пиразофурина (**30**) и формицина (**31**).⁶³

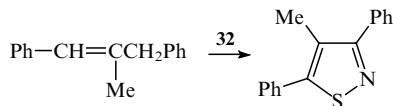


Весьма перспективным представляется метод синтеза изотиазолов с участием 1,3,5-трихлор-1,3,5,2,4,6-тритиатриазина (**32**).

Оказалось, что простые аллильные соединения типа **33** могут взаимодействовать с реагентом **32** как в качестве двухуглеродного фрагмента, давая 1,2,5-тиадиазолы **34**, так и в качестве трехуглеродного фрагмента с образованием изотиазолов **35**. Соотношение соединений **34** и **35** зависит от условий реакции и природы заместителей.⁶⁴

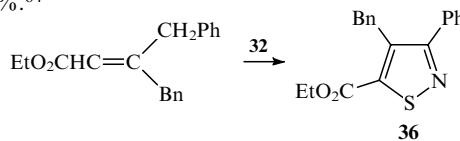


Так, 1,3-дифенилпропен (**33**, $R^1 = R^2 = \text{Ph}$) реагирует с двумя эквивалентами соединения **32** в кипящем CCl_4 , давая 3,5-дифенилизотиазол **35** с выходом 53%. Введение заместителя к центральному атому углерода аллильной системы подавляет образование тиадиазолов. Из 2-метил-1,3-дифенилпропена образуется 4-метил-3,5-дифенилизотиазол также без примеси соответствующего тиадиазола.



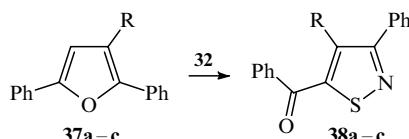
Наличие терминальных электроноакцепторных групп в аллильных производных **33** повышает их реакционную способность по отношению к реагенту **32**.⁶⁴

В случае несимметричных аллильных соединений реакция протекает региоспецифично с образованием изомера, в котором электроноакцепторная группа находится рядом с атомом серы цикла. Так, при взаимодействии тримера **32** с этил-3,3-дифенилакрилатом получается изотиазол **36** с выходом 66%.⁶⁴



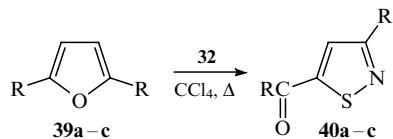
Тритиазинтрихлорид **32** может быть использован для синтеза производных изотиазола из других гетероциклических соединений.

Так, в работах^{65–67} было показано, что ди- и тризамещенные фураны **37a–c** под действием тритиазинтрихлорида **32** в кипящем CCl_4 превращаются в одну стадию в 5-бензоил-изотиазолы **38a–c** с высокими выходами.



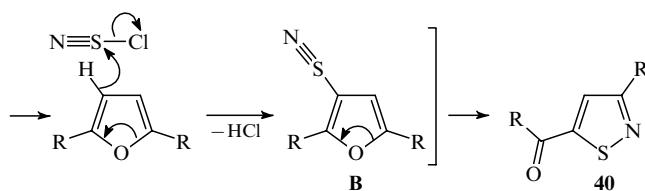
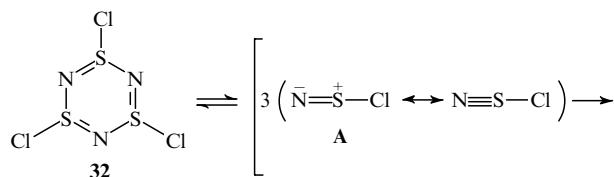
$R = \text{H (a), Ph (b), Br (c).}$

2,5-Дизамещенные фураны **39a–c** при кипячении в CCl_4 или толуоле дают с соединением **32** аналогичные продукты **40a–c** с выходами 50–60%.⁶⁵



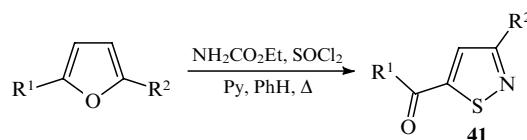
$R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (a), } 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (b), } \text{Bu}^1 \text{ (c).}$

Полагают, что при нагревании 1,3,5-трихлор-1,3,5,2,4,6-тритиатриазина (**32**) происходит его распад с образованием реакционноспособного мономера **A**, который атакует молекулу фурана, давая интермедиат **B**. Рециклизация последнего приводит к изотиазолам.⁶⁵



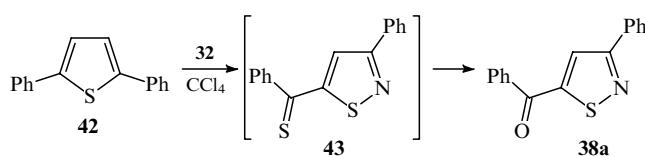
В работе⁶⁸ показано, что полностью замещенные фураны не реагируют с реагентом **32**, поскольку для элиминирования HCl необходимо наличие атома водорода в β -положении исходного фурана.

Еще один путь получения 5-ацилзамещенных изотиазолов **41** основан на взаимодействии 2,5-дизамещенных фуранов с этилкарбаматом, SOCl_2 и пиридином.⁶⁸

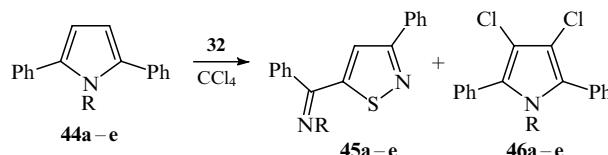


$R^1 = R^2 = \text{Ph, } 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Bu}^1; R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, R^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4.$

В отличие от 2,5-дифенилфурана (**37a**) 2,5-дифенилтиофен (**42**) в реакции с реагентом **32** дает 5-бензоил-3-фенилизотиазол (**38a**) с низким выходом. Возможно, что он образуется путем окисления промежуточно получающегося 5-тиобензоильного производного **43**.⁶⁹



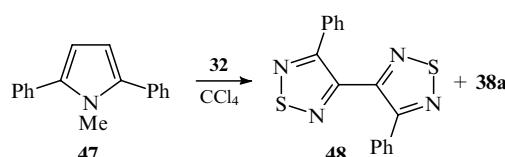
Взаимодействие *N*-замещенных 2,5-дифенилпирролов **44a–e** с соединением **32** приводит к смеси тиазолилзамещенных иминов **45a–e** и 3,4-дихлорпроизводных пиррола **46a–e**. Соотношение продуктов реакции зависит от природы заместителя R .⁶⁹



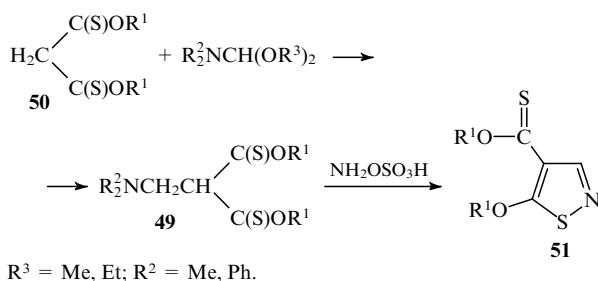
$R = \text{Ph (a), } 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (b), } 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4 \text{ (c), } \text{MeOC(O) (d), } \text{Bu}^1\text{OC(O)H (e).}$

Соединения **45b,e** образуются в виде двух геометрических изомеров. Имин **45b** легко гидролизуется с образованием кетона **38a**. Получившийся из *N*-метоксикарбонилпиррола (**44d**) имин **45d** уже при комнатной температуре полностью гидролизуется, давая кетон **38a**.

Следует отметить, что при взаимодействии 1-метил-2,5-дифенилпиррола (**47**) с реагентом **32** реакция протекает по другому пути и приводит к образованию бис-(1,2,5-тиадиазол-3-ила) **48**; 5-бензоил-3-фенилизотиазол (**38a**) получается лишь в следовых количествах.⁶⁹

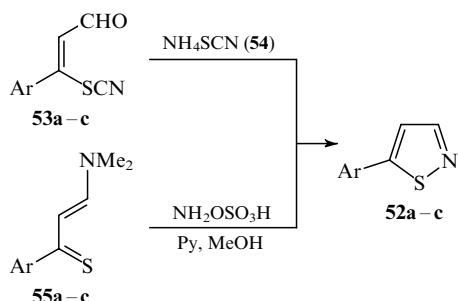


Конденсация 2-диалкиламинометилдитиомалонатов **49** (продуктов взаимодействия дитиомалонатов **50** с ацеталиями формамида) с гидроксиламин-*O*-сульфокислотой ведет к изотиазолам **51**.⁷⁰



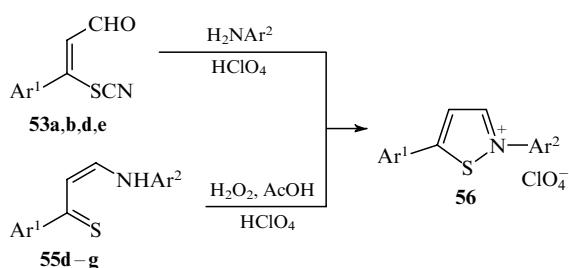
Шульце с соавт.⁷¹ разработал два способа синтеза изотиазолов **52a–c**, содержащих фторзамещенные арильные группы. Первый путь основан на взаимодействии β -тиоцианатокоричных альдегидов **53a,b** с тиоцианатом аммония (**54**). При этом изотиазолы **52a,b** получены с хорошими выходами (~60%). Тиоцианат аммония (**54**) в данном случае является источником амиака, необходимого для замыкания кольца. Следует отметить, что с участием тиоцианата аммония (**54**) ранее были получены 4- и 5-алкилизотиазолы.⁷²

Второй путь основан на использовании в качестве исходных соединений енаминотионов **55a–c**, которые при взаимодействии с гидроксиламин-*O*-сульфокислотой дают изотиазолы **52a–c**. В этом случае выходы достигают 98%.



$\text{Ar} = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**a**), $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**b**), $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**c**).

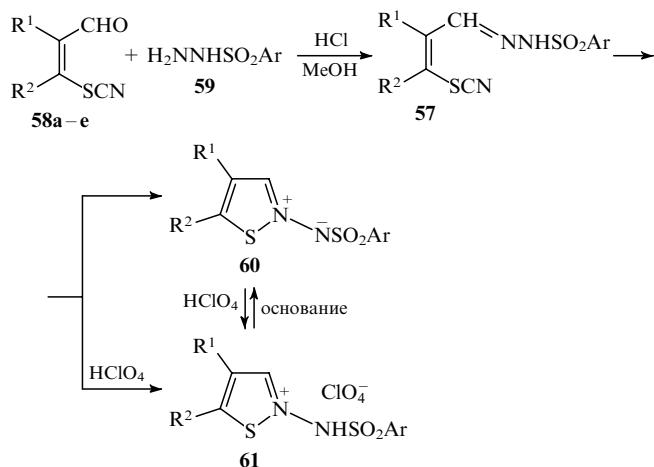
Кроме того, на основе коричных альдегидов **53a,b,d,e** и енаминотионов **55d–g** разработаны пути получения изотиазолиевых солей **56**.⁷¹



$\text{Ar}^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**53a, 55f**), $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**53b, 55g**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**53d, 55d**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**53e, 55e**); $\text{Ar}^2 = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4$.

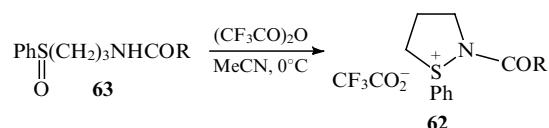
При синтезе 4-тиоцианато-1-аза-1,3-диенов **57** из β -тиоцианатозамещенных α,β -непредельных альдегидов **58** и аренсульфоногидразидов **59** происходит их циклопонденсация. Продуктами реакции являются *N*-арилсульфонилизо-

тиазол-2-илимины **60**, а также соответствующие *N*-арилсульфонилзамещенные 2-аминоизотиазолиевые соли **61**.⁷³



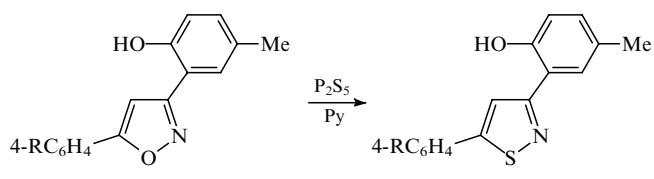
Таким образом, реакции непредельных тиоцианатоальдегидов с аренсульфонгидразидами в зависимости от природы заместителей R^1 , R^2 и Ar могут приводить к разным продуктам. Из соединений **58a,b** образуются непосредственно изотиазолы, в то время как алициклические тиоцианатоальдегиды **58c–e** дают устойчивые гидразоны **57**, при обработке которых хлорной кислотой получают изотиазолиевые соли **61c–e**.

Разработан удобный метод синтеза трифторацетатов *N*-ацилизотиазолидинов **62** действием ангидрида трифторуксусной кислоты на *N*-ациламиносульфоксиды **63**.⁷⁴



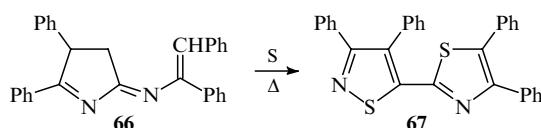
2. Синтез изотиазолов из других гетероциклических соединений

Методы синтеза замещенных изотиазолов из других гетероциклических соединений относятся к наиболее старым. В настоящее время они получили дальнейшее развитие. Так, 3,5-дизамещенные изотиазолы **64a,b** получены из изоксазолов **65a,b** при их взаимодействии с пятисернистым фосфором в пиридине.⁷⁵

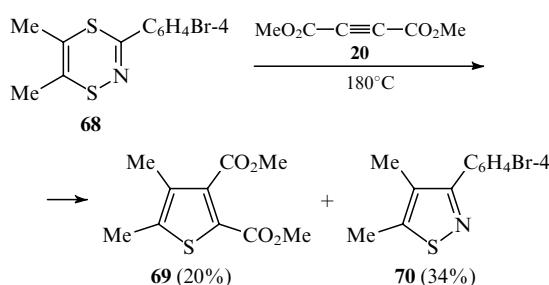


$\text{R} = \text{H}$ (**a**), MeO (**b**).

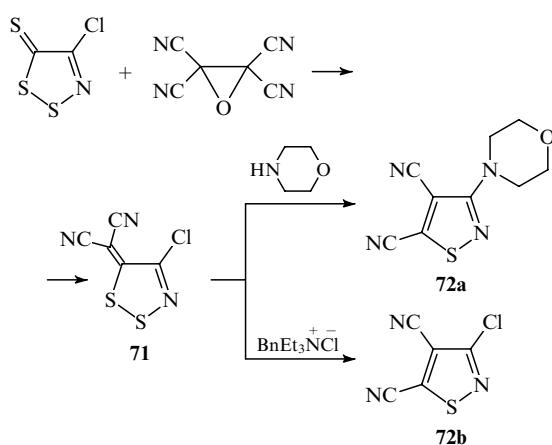
Реакция 3,4-дигидро-2-имино-2*H*-пиррола **66** с серой при нагревании сопровождается дегидрированием и включением атома серы в пиррольное кольцо с образованием ранее неизвестных тиазолилизотиазолов **67**.⁷⁶



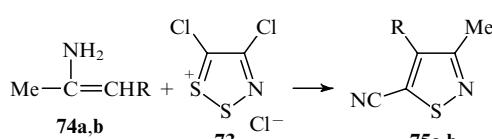
Проведено исследование термической фрагментации 1,4,2-дитиазинов в присутствии диенофилов, целью которого был синтез 1,4-дитиазинов.⁷⁴ Установлено, что производные 1,4,2-дитиазина **68** реагируют с диметиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты (**20**) при нагревании в *o*-дихлорбензоле, давая смесь диметилового эфира 4,5-диметилтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (**69**) и 3-(4-бромфенил)-4,5-диметилизотиазола (**70**). Последний образуется при термолизе дитиазина **68** с потерей атома серы из положения 4.⁷⁷



Недавно предложен новый метод образования изотиазольного цикла на основе 5-дицианометилен-4-хлор-5*H*-1,2,3-дитиазола (**71**), полученного конденсацией 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-тиона с тетрацианэтilenоксидом. При действии на нитрил **71** морфолина или хлорида бензилтриэтиламмония образуются соответственно 3-морфолино- (**72a**) и 3-хлор-изотиазол-4,5-дикарбонитрилы (**72b**).⁷⁸

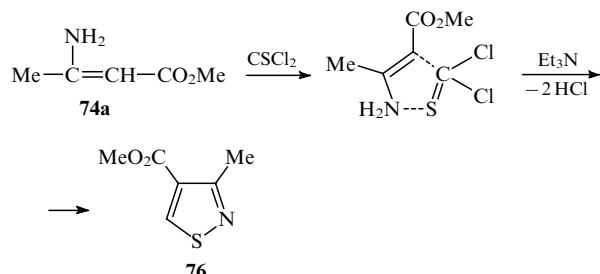


Разработан новый достаточно простой способ получения изотиазолов из первичных енаминов и 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолийхлорида (**73**). Так, при взаимодействии метил-3-аминоакротоната (**74a**) и 3-аминокротононитрила (**74b**) с солью **73** в мягких условиях (20°C, дихлорэтан) получены 3-метил-4-метоксикарбонил-5-цианоизотиазол (**75a**) и 3-метил-4,5-дицианоизотиазол (**75b**).⁷⁹



R = CO₂Me (a), CN (b).

Авторы работы⁷⁹ отмечают, что превращение енамина **74a** при действии соли **73** в изотиазол **75a** происходит аналогично превращению этого же енамина в изотиазол **76** под действием тиофосгена, которое было использовано Вудвордом с соавт. в синтезе колхицина еще в 1965 г.⁸⁰

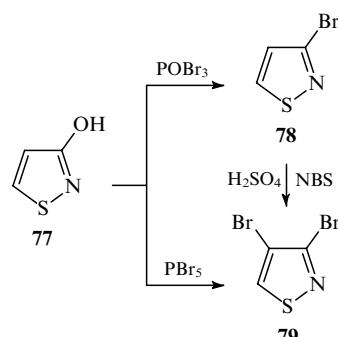


3. Синтез новых производных изотиазола модификацией соединений, содержащих изотиазольный цикл

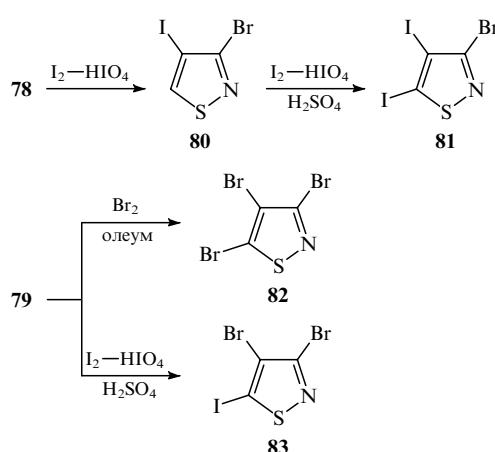
Получение новых функционально замещенных изотиазолов путем обмена заместителей в изотиазольном кольце или модификацией боковой цепи доступных производных представлено в литературе достаточно широко.⁴⁶

а. Реакции замещения

Недавно российскими химиками разработаны новые методы синтеза различных галогензамещенных изотиазолов.^{81–83} Так, на основе доступного 3-гидроксизотиазола (**77**) получены бром- и иодсодержащие изотиазолы **78–83**.⁸¹

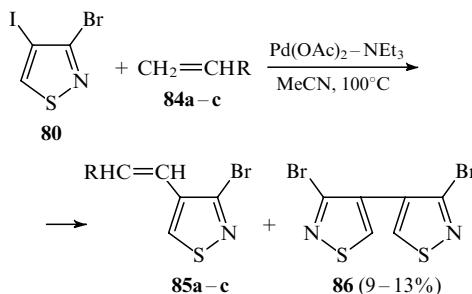


NBS — *N*-бромусукцинимид.



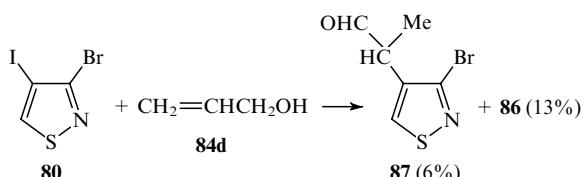
Изучена возможность получения алкенилгалогенизотиазолов путем катализируемого палладием кросс-сочетания галогенпроизводных **80** и **83** с терминальными алкенами **84a–d** (реакция Хека).⁸² Оказалось, что 3,4-дигром-5-иод-

изотиазол (83) не реагирует с алkenами в выбранных условиях. 3-Бром-4-иодизотиазол **80** вступает в реакцию Хека с алkenами **84a–c** в присутствии катализической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{--NEt}_3$, давая 4-алкенил-3-бромизотиазолы **85a–c**. В качестве побочного продукта в этой реакции обнаружен 4,4'-бис(3-бромизотиазол) (**86**), причем он образуется и в отсутствие олефина.

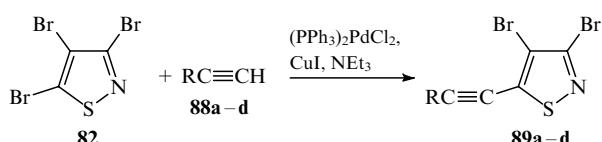


$\text{R} = \text{Ph}$ (**a**, 60%), CO_2Me (**b**, 29%), CN (**c**, 33%).

Реакция изотиазола **80** с аллиловым спиртом (**84d**) дает сложную смесь продуктов, из которой выделены 3-бром-4-(1-оксопропан-2-ил)изотиазол (**87**) и бизотиазолил **86**.



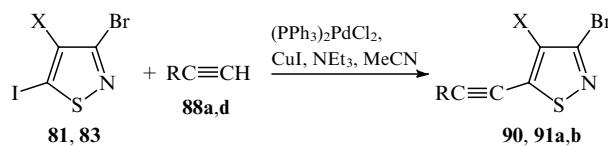
Бром- и иодсодержащие изотиазолы в условиях металлокомплексного катализа взаимодействуют с терминальными алкинами.⁸³ Так, трибромизотиазол (**82**) реагирует с фенилацетиленом (**88a**), окт-1-ином (**88b**), пропаргиловым спиртом (**88c**) и метоксиметилацетиленом (**88d**) в присутствии $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ уже при 20°C , давая продукты кросс-сочетания (**89a–d**).



$\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), $\text{n-C}_6\text{H}_{13}$ (**b**), CH_2OH (**c**), CH_2OMe (**d**).

Наибольшие выходы (20–56%) достигнуты при использовании 4 мол.-% $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$. В реакции изотиазола **82** с фенилацетиленом **88a** в качестве побочного продукта был выделен 1,4-дифенилбута-1,3-дien.

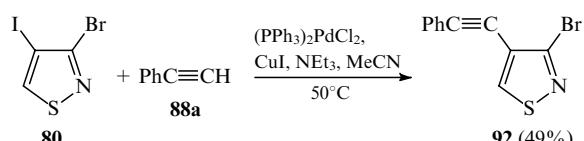
Следует отметить, что незамещенный ацетилен не вступает в реакцию кросс-сочетания с изотиазолом **82** даже при 80°C : в реакционной смеси был обнаружен лишь продукт частичного восстановления трибромида **82** — 3,4-дibромизотиазол (**79**). Последний не реагировал с фенилацетиленом, т.е. в реакции кросс-сочетания активны лишь атомы брома в положении 5. Наиболее реакционноспособными оказались 5-иодзамещенные изотиазолы. Взаимодействие 3,4-дibром-5-иодизотиазола (**83**) и 3-бром-4,5-диiodизотиазола (**81**) с терминальными алкинами **88a,d** происходит в присутствии 2 мол.-% $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ и приводит к соответствующим 3,4-дibром-5-алкинил- (**90**) и 3-бром-4-иод-5-алкинилизотиазолам (**91a,b**).



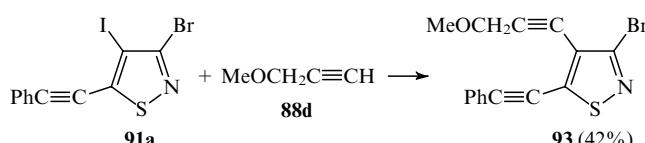
Соединения	X	R
90	Br	Ph
91a	I	Ph
91b	I	CH_2OMe

Среди побочных продуктов в реакции терминальных алкинов с 3,4-дibром-5-иодизотиазолом (**83**) и 3-бром-4,5-диiodизотиазолом (**81**) найдены продукты восстановления атома иода в положении 5 — дибромид **79** и 3-бром-4-иодизотиазол (**80**).⁸³

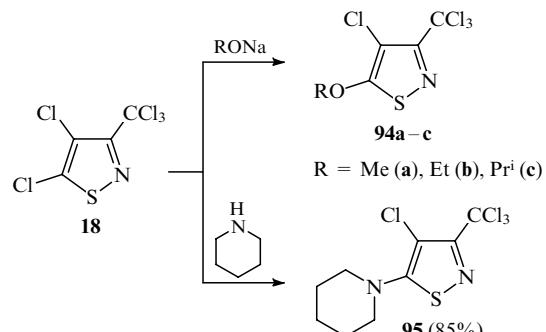
3-Бром-4-иодизотиазол (**80**) способен вступать в реакцию кросс-сочетания с фенилацетиленом (**88a**) в условиях металлокомплексного катализа, образуя 3-бром-4-(фенилэтинил)-изотиазол (**92**).⁸³



Реакцией 3-бром-4-иод-5-(фенилэтинил)изотиазола (**91a**) с метоксиметилацетиленом (**88d**) в аналогичных условиях получен 3-бром-4-(3-метоксипроп-1-инил)-5-(фенилэтинил)-изотиазол (**93**) — первый представитель изотиазолов с двумя алкинильными заместителями.⁸³

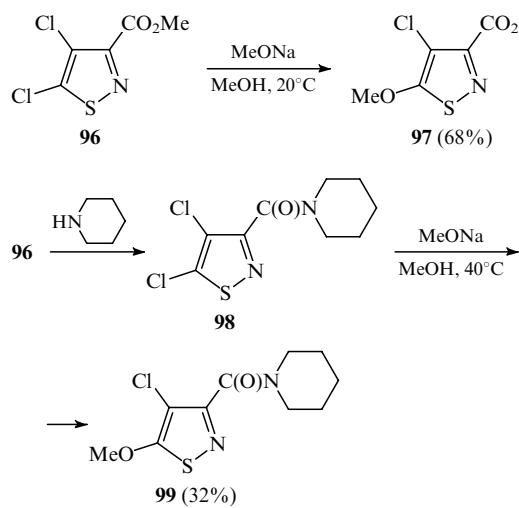


4,5-Дихлор-3-трихлорметилизотиазол (**18**) гладко взаимодействует с различными нуклеофильными реагентами, при этом замещается атом хлора в положении 5 изотиазольного цикла. Так, с метилатом, этилатом и изопропилатом натрия образуются соответствующие 5-алокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазолы (**94a–c**) с выходами 73–78%. Реакция изотиазола **18** с пиперидином приводит к 5-пиперидино-4-хлор-3-трихлорметилизотиазолу (**95**).⁵⁶

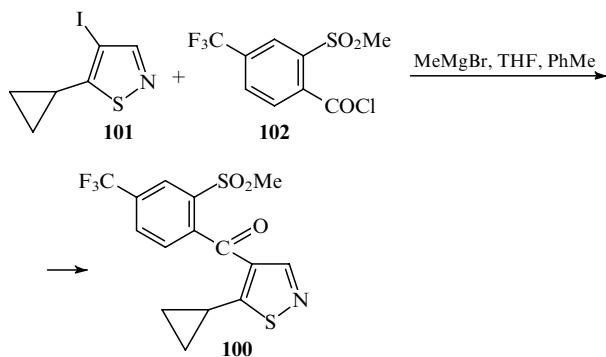


Взаимодействие метилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**96**) с метилатом натрия в метаноле при 20°C протекает аналогично, давая метиловый эфир 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**97**).⁸⁴ При более высокой температуре наблюдается омыление

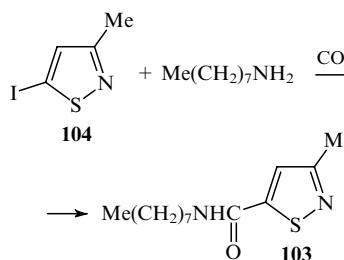
эфира **96**. Реакция метилата натрия с пиперидидом 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**98**), полученным действием пиперидина на эфир **96**, приводит к соединению **99** — продукту замещения на метоксигруппу атома хлора в положении 5.⁸⁴



На основе замещенных 4-иодизотиазолов разработаны пути получения большого числа различных 4-ароил- и 4-гетароилизотиазолов.^{85–88} Примером синтеза таких соединений может быть получение 4-(2-метилсульфонил)-4-трифторометилбензоила-5-циклогексапириазола (**100**) из 4-иод-5-циклогексапириазола (**101**), который обрабатывают метилмагнийбромидом и 2-метилсульфонил-4-трифторометилбензоилхлоридом (**102**).

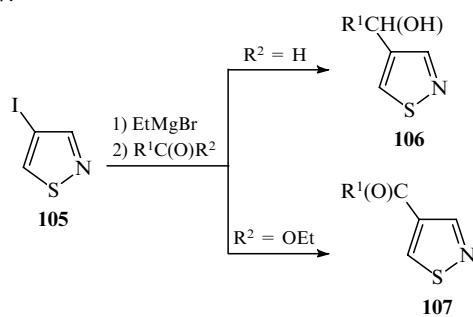


N-Алкилизотиазолкарбоксамиды синтезируют из иодизотиазолов действием CO и аминов в присутствии палладиевых катализаторов.⁸⁹ Так, *N*-октил-3-метилизотиазол-5-карбоксамид (**103**) был получен в результате нагревания при 100°C в течение 6 ч смеси 5-иод-3-метилизотиазола (**104**), октиламина и трифенилфосфина в атмосфере CO (10 атм) в присутствии $(PPh_3)_2PdCl_2$.



На основе реакций тиазол-4-илмагнийбромида, полученного из 4-иодизотиазола (**105**) и этилмагнийбромида, с кар-

бонильными соединениями разработан удобный региоспецифичный метод получения производных изотиазола типа **106** и **107**.⁹⁰



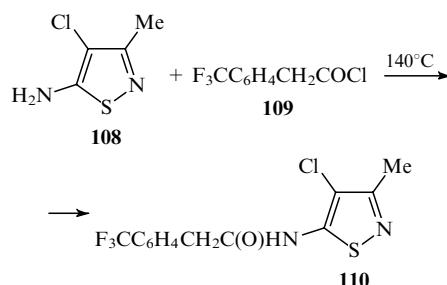
$R^1 = Ph, 4-ClC_6H_4, 2,4-Cl_2C_6H_3, Ph; R^2 = H, OEt.$

При взаимодействии изотиазол-5-иллития с хлоридом золота(I) или с тетрагидротиофен(пентафторменил)золотом были впервые получены изотиазолильные комплексы золота(I), которые при протонировании или алкилировании давали соответствующие изотиазолинилиденовые комплексы.⁹¹

6. Модификация амино-, гидроксильных, карбоксильных и других групп, а также функционализации боковой цепи в производных изотиазола

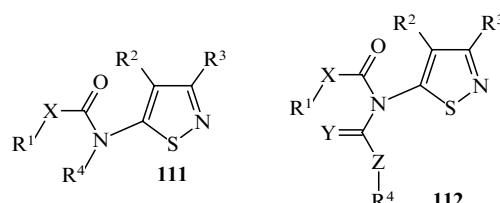
В связи с целенаправленным изучением биологических свойств функционально замещенных изотиазолов в последние годы интенсивно ведутся работы по созданию методов получения этих соединений на основе известных амино- и гидроксизотиазолов, изотиазолкарбоновых кислот и их хлорангидридов и т.д., а также путем функционализации боковой цепи.⁴⁶

При нагревании смеси 3-метил-4-хлор-5-аминоизотиазола (**108**) и хлорангидрида (4-трифторометилфенил)уксусной кислоты (**109**) в ксиоле получен изотиазол-5-иламид **110**.⁹²



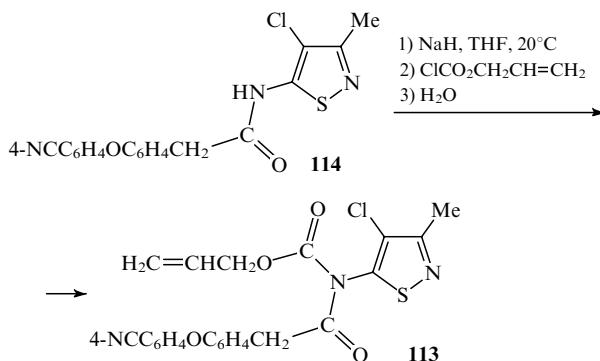
С использованием хлорангидридов более сложного строения и аминоизотиазолов с разнообразными заместителями в положениях 3 и 4 было получено большое число новых изотиазол-5-иламидов, имеющих практическое применение.^{92, 93}

Разработаны^{94–96} способы получения ацилированных 5-аминоизотиазолов типа **111** и **112**.

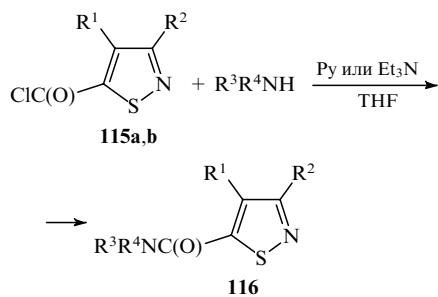


$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, CN, NO_2, CHO, \text{алкил, галогеналкил, алкоксиалкил, алкилокси, алкилтио};$
 $X = \text{алкилен, алкиленокси}; Y, Z = O, S.$

Например, ацилированный 5-аминоизотиазол **113** получают из 3-метил-4-хлор-5-[4-(4-цианофенокси)фенил]ацетиламиноизотиазола (**114**) действием NaH в тетрагидрофuranе, а затем двукратного избытка аллилоксикарбонилхлорида.⁹⁵



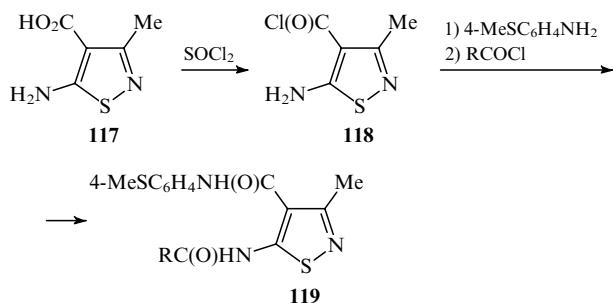
Карбоновые кислоты и хлорангидриды ряда изотиазола являются удобными исходными соединениями в синтезе амидов изотиазолкарбоновых кислот. Так, на основе хлорангидридов 3-метилизотиазол-5-карбоновой (**115a**) и 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновой (**115b**) кислот и различных аминов в присутствии триэтиламина или пиридина синтезирован ряд биологически активных амидов **116**.^{97–101}



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**115a**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$ (**115b**);
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 1,2,4\text{-триазолил},$
 $\text{пиразолил, пиперазинил}; \text{R}^4 = \text{H, Et}.$

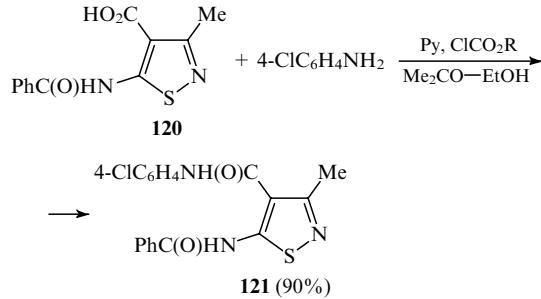
Амиды **116** ($\text{R}^3 = \text{Het}, \text{R}^4 = \text{H}$) могут быть получены при взаимодействии амида 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновой кислоты с производными соответствующих гетероциклических соединений.¹⁰¹

5-Амино-3-метилизотиазол-4-карбоновая кислота (**117**) является исходным веществом в синтезе амидов более сложного строения. Так, реакция хлорангидрида **118** с 4-метилтиоанилином и последующее ацилирование хлорангидридами приводит к амидам 5-ациламиноизотиазол-4-карбоновых кислот **119**.¹⁰²

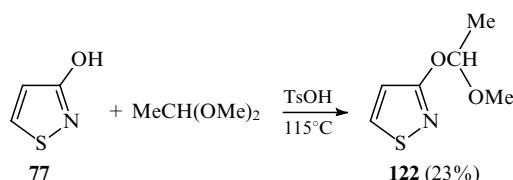


Взаимодействие 5-бензоилиамино-3-метилизотиазол-4-карбоновой кислоты (**120**) с *n*-хлоранилином в присутствии

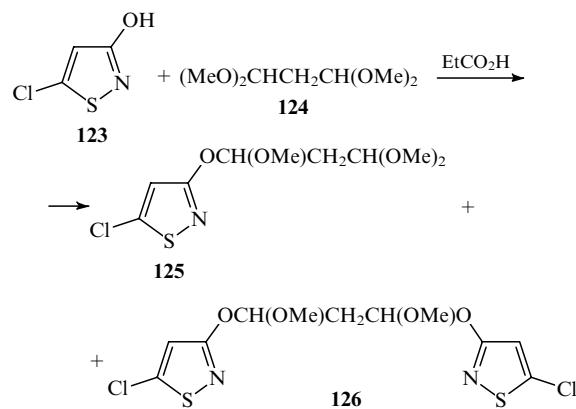
пиридина в качестве катализатора и аллоксикарбонилхлорида в качестве активирующего агента получен *n*-хлоранилид 5-бензоилиамино-3-метилизотиазол-4-карбоновой кислоты (**121**).¹⁰³



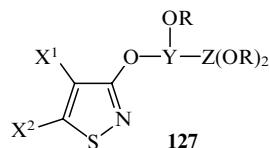
3-Гидроксиизотиазол и его 4-галогенпроизводные взаимодействуют с ацеталами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с образованием смешанных ацеталей. Например, реакция изотиазола **77** с диметилацеталем ацетальдегида приводит к 3-(1-метоксиэтил)оксиизотиазолу (**122**).¹⁰⁴



При взаимодействии 3-гидрокси-5-хлоризотиазола (**123**) с бис(диметилацеталем) малонового диальдегида (**124**) в пропионовой кислоте образуется смесь 3-(1,3,3- trimетокси-пропил)окси-5-хлоризотиазола (**125**) и 1,3-диметокси-1,3-(5-хлоризотиазол-3-илокси)пропана (**126**).¹⁰⁵

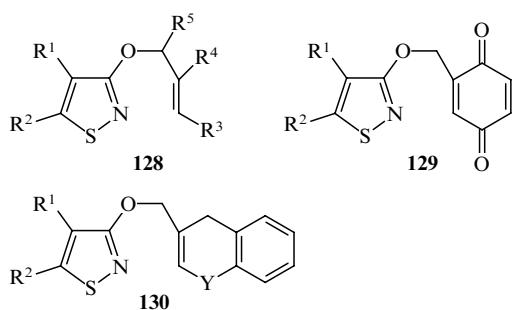


Аналогичным путем было получено большое число производных изотиазола общей формулы **127**.



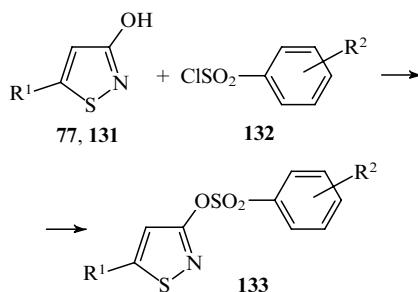
$\text{R} = \text{Alk(C}_1\text{–C}_{18}\text{)}; \text{X}^1 = \text{H, Br, Cl, Me}; \text{X}^2 = \text{H, Br, Cl};$
 $\text{Y-Z} = \text{HC(CH}_2\text{)}_n\text{CH.}$

4,5-Дизамещенные 3-гидроксиизотиазолы взаимодействуют с различными аллилбромидами, давая алкениловые эфиры 3-гидроксиизотиазолов **128**–**130**.¹⁰⁶



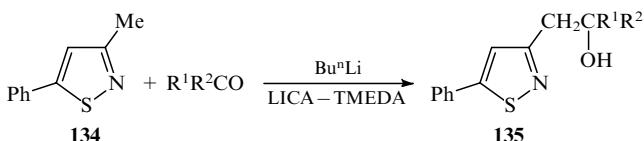
$R^1, R^2 = H, Cl$, алкил (C_1-C_4); $R^3 = H$, алкил, алкенил, алкинил, Ph и др.; R^4 — различные электроноакцепторные группы; $R^5 = H$, алкил; $Y = O, S, SO_2$.

Изотиазол 77 и его 5-метилтиопроизводное 131 при конденсации с аренсульфонилхлоридами 132 в присутствии основания образуют соответствующие 3-арилсульфонилоксизотиазолы 133.¹⁰⁷



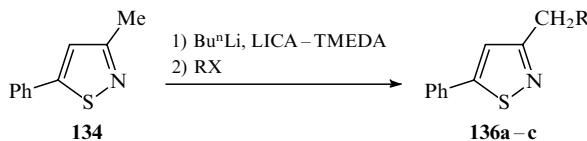
$R^1 = H$ (77), SMe (131); $R^2 = H, 4-Me, 2-NO_2, 4-NO_2, 4-Br, 2-CO_2Et$.

Для функционализации изотиазолов можно использовать альдегиды и кетоны. Реакция с карбонильными соединениями литиевого производного, полученного металлизированием 3-метил-5-фенилизотиазола (134) n -бутиллитием в присутствии системы изопропилциклогексиламид лития- N,N,N',N' -тетраметилендиамин (LICA-TMEDA), приводит к гидроксипроизводным 135.¹⁰⁸



$R^1 = H, R^2 = Et, CH=CH_2, Ph, CH=CHPh$;
 $R^1-R^2 = (CH_2)_n, n = 4, 5; R^1 = Ph; R^2 = Me, CH=CH_2, Ph, CH=CHPh$.

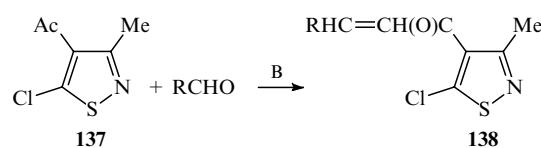
При алкилировании литиевого производного изотиазола 134 иодистыми или бромистыми алкилами образуются соединения 136a-c с выходами до 83%.¹⁰⁹



$R = Me, X = I$ (a); $R = Bn, X = Br$ (b); $R = Bu, X = Br$ (c).

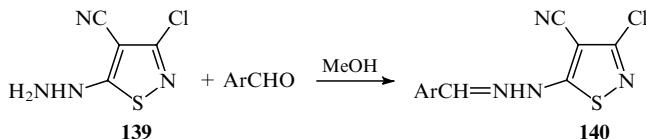
Конденсация 4-ацетил-3-метил-5-хлоризотиазола (137) с некоторыми ароматическими и гетероциклическими альдегидами протекает по метильной группе ацетильной группировки, не затрагивая метильной группы в положении 3 изотиазольного цикла. Продуктами реакции являются α,β -непредельные карбонильные соединения 138.¹¹⁰

изотиазольного цикла. Продуктами реакции являются α,β -непредельные карбонильные соединения 138.¹¹⁰



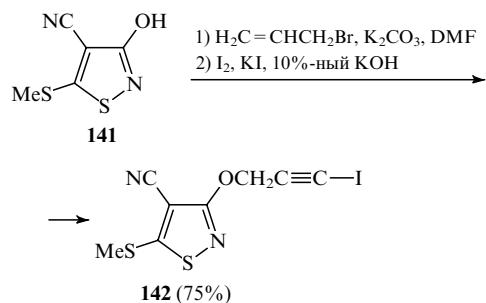
$R = 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-Me_2NC_6H_4, 2$ -фурил.

(3-Хлор-4-цианоизотиазол-5-ил)гидразин (139) реагирует с ароматическими альдегидами, давая соответствующие (3-хлор-4-цианоизотиазол-5-ил)гидразоны 140.¹¹¹

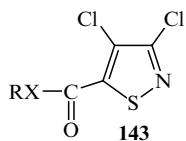


$Ar = Ph, 4-O_2NC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2,4-Cl_2C_6H_3, 3-O_2NC_6H_4, 2,4-(O_2N)_2C_6H_3, 4-HOC_6H_4, 2-HOC_6H_4, 3-MeOC_6H_4, 2-MeOC_6H_4$.

При действии на 3-гидрокси-5-метилтио-4-цианоизотиазол (141) бромистого аллила в присутствии карбоната калия в ДМФА и последующей обработке иодом, иодистым калием и KOH образуется иодпропаргилоксипроизводное 142.¹¹² Аналогичным способом синтезированы и другие производные цианоизотиазолов, содержащие в положениях 3 и 5 различные алкил-, алкенил- и алкинилокси(тио)группы.¹¹²



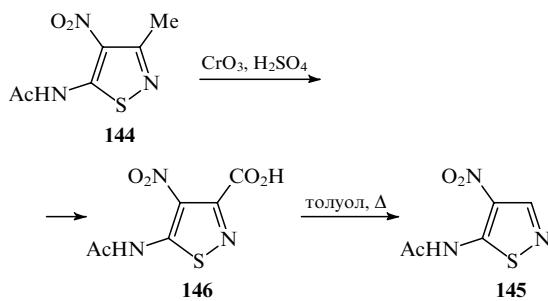
Недавно на основе хлорангидрида 115b синтезированы производные 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновой кислоты 143 (X = O, S; R — замещенные алкильные, арильные, гетероциклические остатки, содержащие галоген, CN, NO2, карбонильную, галогеналкили- и другие группировки).¹¹³



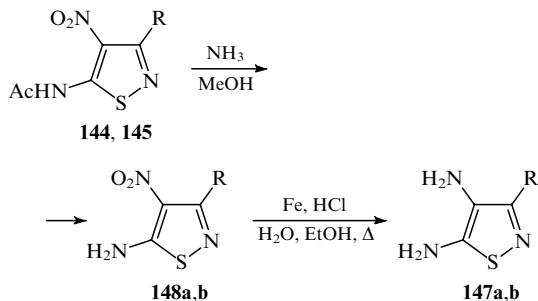
4. Другие реакции получения изотиазолов

Получение 3-замещенных 4,5-диаминоизотиазолов, используемых в синтезе новых гетероциклических систем (см. раздел III), основано на превращениях 5-ацетиламино-3-метил-4-нитроизотиазола (144), который легко получить из коммерческого продукта — гидрохлорида 5-амино-3-метилизотиазола.¹¹⁴

Незамещенный в положении 3 изотиазол 145 образуется в результате окисления изотиазола 144 до карбоновой кислоты 146 и последующего декарбоксилирования.

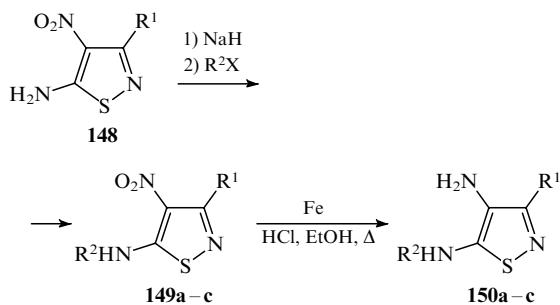


4,5-Диаминоизотиазолы **147a,b** получают из соединений **144**, **145** в результате дезацетилирования и восстановления нитрогруппы в производных **148a,b**.¹¹⁴



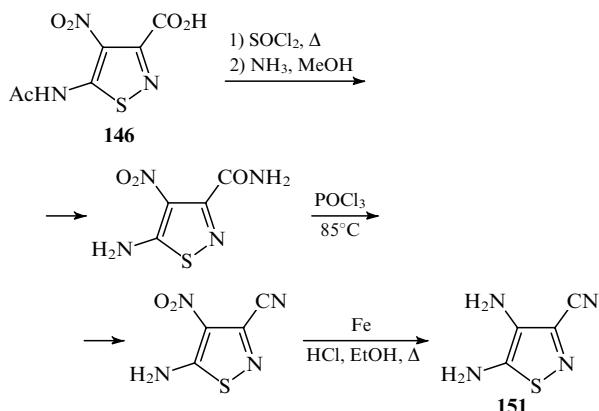
R = Me (a), H (b).

5-(N-Алкиламино)-4-нитроизотиазолы **149a-c** получены с высокими выходами алкилированием натриевых солей 5-амино-4-нитроизотиазолов **148**. При восстановлении нитрогруппы в соединениях **149a-c** образуются 5-(N-алкиламино)-4-аминоизотиазолы **150a-c**.¹¹⁵

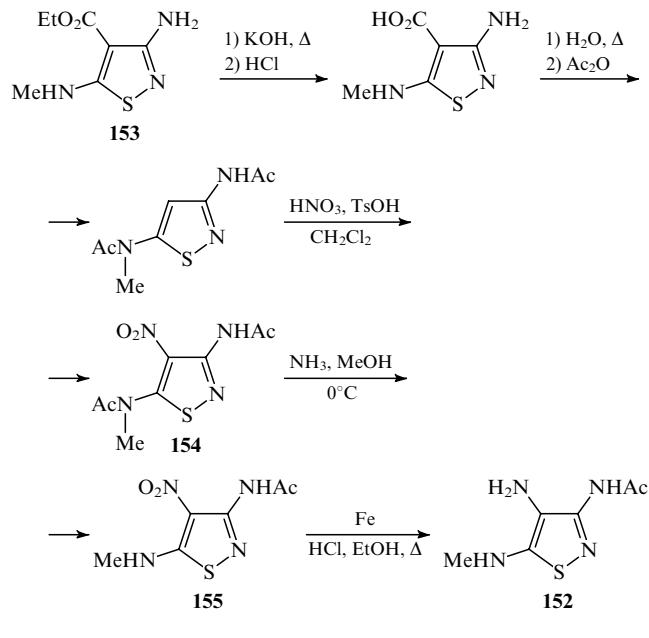


R¹ = R² = Me (a); R¹ = H, R² = Me (b); R¹ = Me, R² = Buⁿ (c).

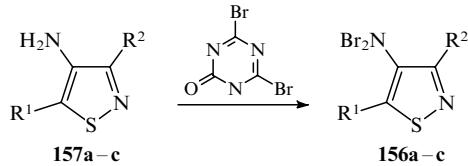
4,5-Диамино-3-цианоизотиазол (**151**) получен из 5-ацетаминогруппы-4-нитроизотиазол-3-карбоновой кислоты (**146**) в четыре стадии, включающие превращение карбоксильной группы в нитрильную и восстановление нитропроизводного до диамина **151**.¹¹⁵



В синтезе 4-амино-3-ацетамило-5-(N-метиламино)изотиазола (**152**), используемого при получении новых аннелированных гетероциклов, исходным веществом служит этил-3-амино-5-(N-метиламино)изотиазол-4-карбоксилат (**153**), который в несколько стадий превращают в нитропроизводное **154**. Селективное снятие ацетильной защиты с аминогруппы в положении 5 действием метанольного раствора аммиака и последующее восстановление образующегося 3-ацетамило-5-(N-метиламино)-4-нитроизотиазола (**155**) завершают схему.^{115, 116}



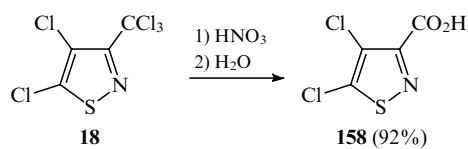
4-Дибромаминоизотиазолы **156a-c**, которые используют в синтезе бисизотиазолпиразинового цикла, получают при взаимодействии 4-аминоизотиазолов **157a-c** с дигромизоциануровой кислотой.¹¹⁷⁻¹¹⁹



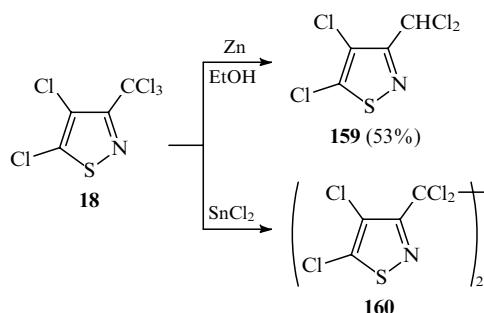
R¹ = Br; R² = Me (a), Ph (b); R¹ = R² = Cl (c).

Способ получения 5-циано-3,4-дихлоризотиазола путем хлорирования продукта взаимодействия сероуглерода с NaCN в ДМФА¹²⁰ был усовершенствован.¹²¹ Синтезированный 3,4-дихлор-5-цианоизотиазол (выход ~ 88%) был превращен в 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновую кислоту, используемую в синтезе эффективных рострегулирующих препаратов. Аналогично из 3,5-дихлор-4-цианоизотиазола синтезирована 3,5-дихлоризотиазол-4-карбоновая кислота.¹²²

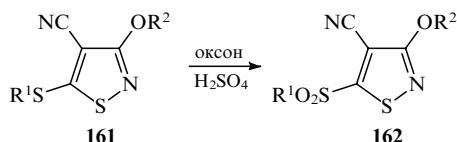
4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота (**158**) получена в результате гидролиза трихлорметильной группы в 4,5-дихлор-3-трихлорметилизотиазоле (**18**) дымящей азотной кислотой и последующей обработки реакционной смеси водой.⁵⁶



При восстановлении изотиазола **18** направление реакции зависит от природы восстановителя. При кипячении с цинковой пылью в этаноле происходит частичное восстановление трихлорметильной группы с образованием 4,5-дихлор-3-дихлорметилизотиазола (**159**). При использовании дихлорида олова протекает реакция дехлордимеризации изотиазола **18**, приводящая к 1,2-бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)тетрахлорэтану (**160**) с высоким выходом.⁵⁶

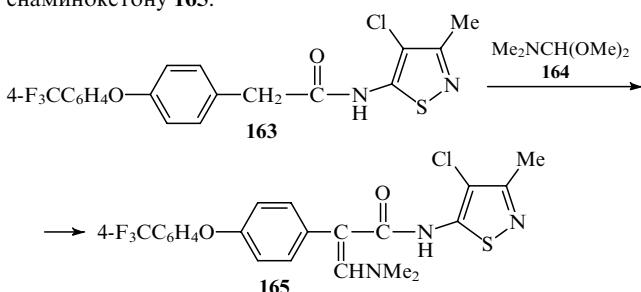


Окисление 5-алкил-3-алкокси-4-цианотиотиазолов **161** под действием оксона (2 KHSO₃ · KHSO₄ · K₂SO₄) проходит селективно по эндоциклическому атому серы и с высоким выходом приводит к соответствующим 5-алкилсульфонилизотиазолам **162**.^{123,124}

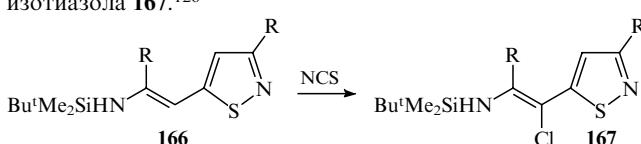


R¹, R² = H, C₁–C₁₂-алкил, C₂–C₇-алкенил, C₃–C₇-алкинил, C₃–C₇-циклоалкил, Ph, PhO.

Окисление метиленовой группы в замещенном ацетамиде **163** с помощью диметилацетала диметилформамида (**164**), которое можно рассматривать как вариант реакции конденсации с отщеплением двух молекул MeOH, приводит к енаминокетону **165**.¹²⁵



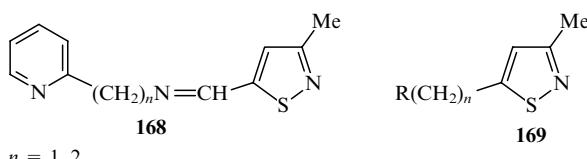
Хлорирование 5-[2-(*N*-*tert*-бутилдиметилсиламиновинил]изотиазолов **166** *N*-хлорсукцинимидом (NCS) протекает селективно по винильной группе, приводя к *Z*-изомерам изотиазола **167**.¹²⁶



R = 4-ClC₆H₄, Ph.

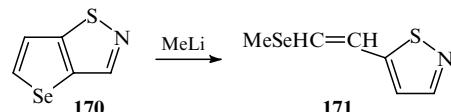
Селективно происходитmonoхлорирование *N*-хлорсукцинимидом других подобных соединений.

Изотиазолы **168**, **169** при взаимодействии с AgO₃SCF₃ образуют димерные комплексы серебра(I), в которых изотиазольный фрагмент связан с металлическим центром через атом азота.¹²⁷

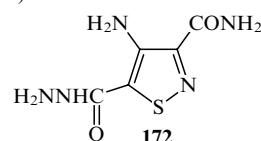


R = [Et₂N(CH₂)₂]₂N, n = 1;
R = MeS, n = 2.

При действии метиллития на селенооло[2,3-*d*]изотиазол (**170**) образуется смесь веществ, среди которых найден изотиазол **171**.¹²⁸

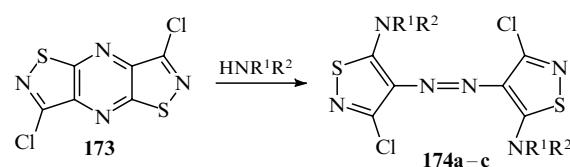


При действии гидразина на 5-замещенные 4,5-дигидро-3-карбоэтоксизотиазоло[4,3-*d*]пиридин-7(6*H*)-оны происходит раскрытие кольца дигидропиридинона и образуется 4-амино-3-карбамоил-5-гидразинокарбонилизотиазол (**172**).¹²⁹



Следует отметить, что приведенные выше реакции раскрытия одного из колец в бициклических соединениях ряда изотиазола представляют лишь теоретический интерес.

Взаимодействие 3,7-дихлоризотиазоло[4,5-*b*:4'5'-*e*]-пиразина (**173**) с бензиламином, анилином и морфолином происходит с раскрытием пиразинового цикла. Продуктами реакции являются *N,N'*-ди(5-амино-3-хлоризотиазол-4-ил)-диазены (**174a–c**). В реакции соединения **173** с бензиламином в качестве побочного продукта образуется 3,7-бис(бензиламино)бисизотиазоло[4,5-*b*:4'5'-*e*]пиразин (5%).¹³⁰



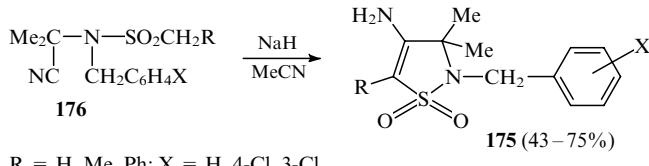
R¹ = H, R² = Bn (**a**, 25%); R¹ = H, R² = Ph (**b**, 25%);
R¹–R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**c**, 28%).

Предложена схема образования соединений **174a–c**. Первой стадией процесса является присоединение амина по связи C=N пиразинового цикла. Интересно, что взаимодействие соединения **173** с MeONa в MeOH приводит к 5,6-диметокси-3-хлоризотиазоло[4,5-*b*]пиразину, т.е. наблюдается раскрытие одного из изотиазольных циклов. Различие в поведении соединения **173** при взаимодействии с алкоголят-анионом и аминами объясняется разницей в основности, а также наличием в аминах подвижного атома водорода, за счет чего становится возможным присоединение по кратным связям пиразинового цикла.¹³⁰

5. Синтез изотиазол-1,1-диоксидов

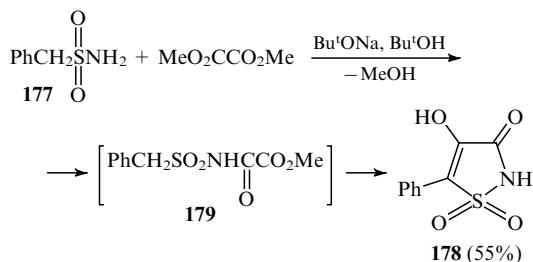
Методы синтеза, реакции и биологические свойства изотиазол-1,1-диоксидов рассмотрены в опубликованном в 1997 г. обзоре¹³¹. Мы обсудим лишь последние публикации. Так, недавно разработан новый способ получения производных

4-амино-3,3-диметил-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксидов **175** на основе замещенных *N*-бензил-*N*-сульфониламинонитрилов **176**. Циклизацию осуществляли действием гидрида натрия в ацетонитриле.¹³²



По аналогичной методике были получены и другие производные 4-амино-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксидов,¹³³ в частности соединения, содержащие в положении 5 циано группу.^{134–136}

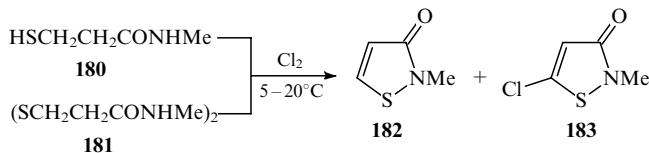
Фенилметансульфамид (177) в присутствии оснований взаимодействует с диметилоксалатом, давая 4-гидрокси-5-фенилизотиазол-3(2H)-он-1,1-диоксид (178). Предполагают, что первоначально образуется линейный метил-*N*-(бензилсульфонил)оксалиламид **179**, который затем подвергается циклизации. Получен комплекс диоксида **178** с ДМФА.¹³⁷



6. Синтез дигидроизотиазолов

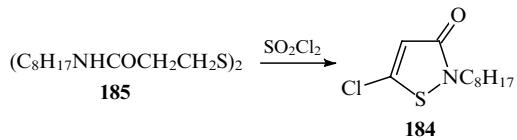
Среди веществ этой группы наибольший интерес представляют дигидроизотиазол-3-оны, обладающие высокой биологической активностью. Сведения об этих соединениях обобщены в обзоре¹³⁸.

В последнее время появились новые данные по синтезу дигидроизотиазолов. Так, хлорированием 2-(*N*-метилкарбамоил)этантиола (**180**) или бис[2-(*N*-метилкарбамоил)-этил]дисульфида (**181**) получена смесь 2,3-дигидро-2-метилизотиазол-3-она (**182**) и 2,3-дигидро-2-метил-5-хлоризотиазол-3-она (**183**).¹³⁹



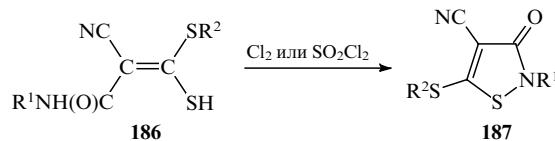
Изотиазол-3-оны **182** и **183** могут быть получены также при действии на соединения **180** и **181** хлористого тионила.^{140, 141}

2,3-Дигидро-2-октил-5-хлоризотиазол-3-он (**184**) синтезирован при действии SO₂Cl₂ на дисульфид **185**.¹⁴²



Клатрат соединения **184** с четырьмя молекулами 4,4'-дигидроксидифенилметана обладает повышенной водорасторимостью.

На основе 3-алкилио-3-меркапто-2-цианакриламидов **186** разработан способ получения производных изотиазол-3-онов **187**.¹⁴³



R¹, R² = H, низший алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетарилалкил.

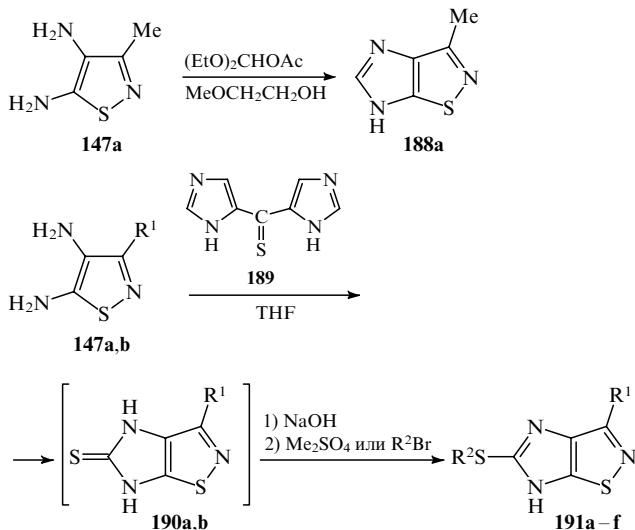
Синтез изотиазол-3-онов, свободных от высокотоксичных и канцерогенных нитрозоаминов, представлен в патенте¹⁴⁴.

III. Химические превращения изотиазолов

Изотиазолы проявляют ароматические свойства и вступают в те же реакции, что и другие гетероароматические соединения. Следует отметить также реакции раскрытия и трансформации изотиазольного цикла, в результате которых образуются либо функционально замещенные алкены, либо другие гетероциклические соединения. Весьма привлекательны реакции присоединения к изотиазолам, позволяющие получать новые бистероциклические структуры, содержащие изотиазольный фрагмент. Большое значение имеют реакции окисления по атому серы изотиазольного кольца, приводящие к образованию реакционноспособных диоксидов.⁶⁴

1. Реакции конденсации

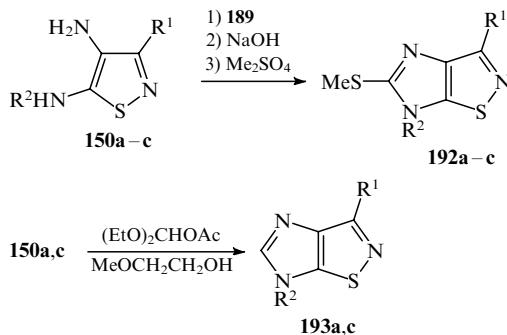
В последние годы на основе производных изотиазола осуществлен синтез ряда новых бициклических соединений. Так, при взаимодействии 4,5-диамино-3-метилизотиазола (**147a**) с диэтиоксиметилацетатом образуется 3-метилимидазо[4,5-*d*]-изотиазол (**188a**) с невысоким выходом. Из соединения **147b** получить незамещенный имидазо[4,5-*d*]-изотиазол не удалось.¹¹⁴ Изотиазолы **147a,b** легко вступают в реакцию циклизации с тиокарбонилдиимидацетолом (**189**), давая неустойчивые тионы **190a,b**, которые в щелочной среде метилируются *in situ* действием Me₂SO₄, образуя 5-метилтиоимидазо[4,5-*d*]-изотиазолы (**191a,b**) с хорошими выходами. Натриевые соли тионов **190a,b** алкилируются также бензил- и аллилброми-



R¹ = R² = Me (191a); R¹ = H, R² = Me (191b);
R¹ = Me, R² = Bn (191c); R¹ = Me, R² = All (191d);
R¹ = H, R² = Bn (191e); R¹ = H, R² = All (191f).

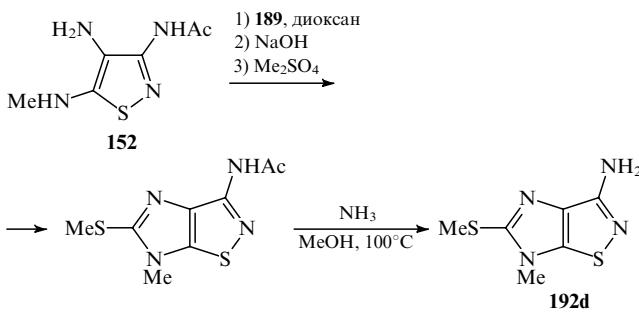
дами, в результате чего с препаративными выходами получены соответствующие имидазо[4,5-*d*]изотиазолы **191c-f**.^{114, 115}

При действии тиокарбонилдиimidазола (**189**) на 5-(*N*-алкиламино)-4-аминоизотиазолы **150a-c** и последующем метилировании получены 6-алкил-5-метилтиоимидазо[4,5-*d*]изотиазолы **192a-c**. Взаимодействие изотиазолов **150a,c** с диэтоксимилацетатом приводит к соединениям **193a,c**.¹¹⁵



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (a); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (b); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bu}^n$ (c).

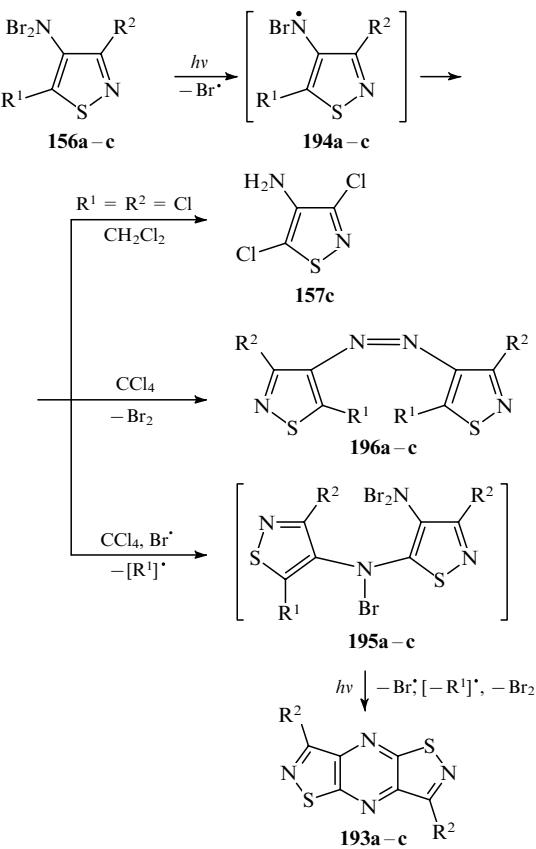
3-Амино-6-метил-5-метилтиоимидазо[4,5-*d*]изотиазол (**192d**) получен с хорошим выходом в результате обработки 3-ацетамида-4-амино-5-(*N*-метиламино)изотиазола (**152**) тиокарбонилдиimidазолом (**189**) и затем диметилсульфатом.¹¹⁵



Следует, однако, отметить, что не все 4,5-диамино-3-*R*-изотиазолы дают аннелированные продукты. Так, изотиазол **151**, содержащий в положении 3 цианогруппу, не реагирует ни с диэтоксимилацетатом, ни с тиокарбонилдиimidазолом.¹¹⁵

Предложены два способа получения 3,7-дизамещенных бисизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразинов **193a-c** — первых соединений, содержащих новую гетероциклическую систему.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Было обнаружено, что при взаимодействии 3,5-дихлор-4-дигромаминоизотиазола (**156c**) с системой $\text{Cu}(0)$ —кодиллин образуется 3,7-дихлордизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразин (**193c**) с выходом 67%.¹¹⁷ Авторы работы¹¹⁸ предположили радикальный характер реакции и исследовали действие УФ-излучения на изотиазолы **156a-c**. Оказалось, что при облучении соединений **156a,c** ртутной лампой происходит разрыв связи N—Br с образованием радикалов **194a,c**, дальнейшие превращения которых зависят от природы используемого растворителя. Так, в хлористом метилене изотиазол **156c** практически полностью превращается в 4-амино-3,5-дихлоризотиазол (**157c**). В CCl_4 основными продуктами реакций соединений **156a,c** являются 3,7-дизамещенные диизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразины **193a,c** (выходы 58 и 76% соответственно), образование которых, по-видимому, происходит через интермедиаты **195a,c**. В качестве побочных продуктов найдены *N,N'*-ди(изотиазол-4-ил)диазены **196a,c** (выходы 37 и 13% соответственно).¹¹⁸

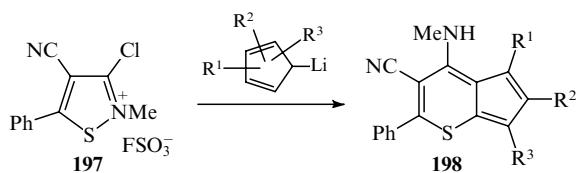
соответственно), образование которых, по-видимому, происходит через интермедиаты **195a,c**. В качестве побочных продуктов найдены *N,N'*-ди(изотиазол-4-ил)диазены **196a,c** (выходы 37 и 13% соответственно).¹¹⁸



$\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (a), Ph (b); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$ (c).

Аналогично ведет себя под действием УФ-света и 5-бром-4-дигромамино-3-фенилизотиазол (**156b**). Основными продуктами реакции являются 3,7-дифенилдизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразин (**193b**) и *N,N'*-бис(5-бром-3-фенилизотиазол-4-ил)диазен (**196b**).¹¹⁹

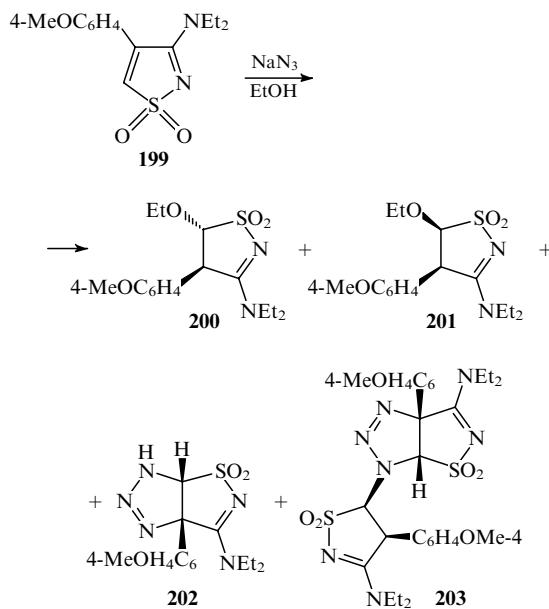
Соль изотиазолия **197** конденсируется с циклопентадиенил-, *трем*-бутилцикlopентадиенил- и ди-*трем*-бутилцикlopентадиениллитием с образованием тиаленов **198**.¹⁴⁵



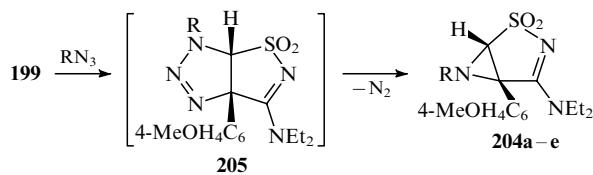
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{Bu}^t$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$;

$\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bu}^t$; $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Bu}^t$, $\text{R}^2 = \text{H}$.

Исследована реакционная способность некоторых производных изотиазол-1,1-диоксидов¹⁴⁶ и показано, что 3-диэтиламино-4-(4-метоксифенил)изотиазол-1,1-диоксид (**199**) реагирует с азидом натрия в спирте, давая смесь дигидроизотиазолоксидов **200**, **201** и изотиазолтриазолов **202** и **203** в соотношении 72:12:9:7.¹⁴⁶



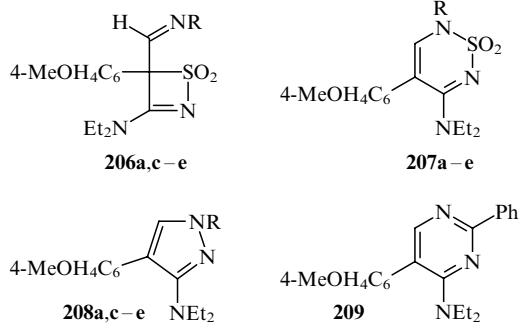
Реакция циклоприсоединения диоксида 199 с арилалкил- и арилазидами приводит к производным *N*-арилалкил- или *N*-арилтиадиазабицикло[3.1.0]гексена 204. Первоначально образуются неустойчивые циклоаддукты 205 (в некоторых случаях они были выделены из реакционной смеси), способные легко элиминировать молекулу азота.



R = Ph (a), Bn (b), PhCH₂CH₂ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 4-O₂NC₆H₄ (e).

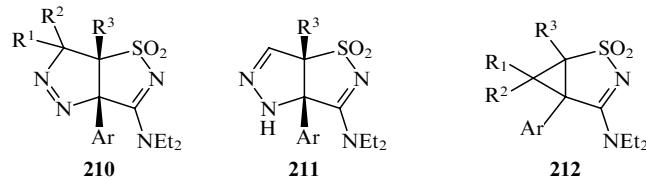
Термическая перегруппировка *N*-арил- и *N*-фенилзамещенных бициклических соединений 204a,c–e приводит к 1,1-диоксидам 1,2-тиазета 206a,c–e, 1,2,6-тиадиазина 207a,c–e и производным пиразола 208a,c–e. При оптимизации условий соединение 207a получается с выходом 51%.

Если у атома азота азидина находится бензильный заместитель (соединение 204b), реакция протекает по другому пути с образованием производного тиадиазина 207b и пиримидина 209.¹⁴⁷



R = Ph (a), Bn (b), PhCH₂CH₂ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 4-O₂NC₆H₄ (e).

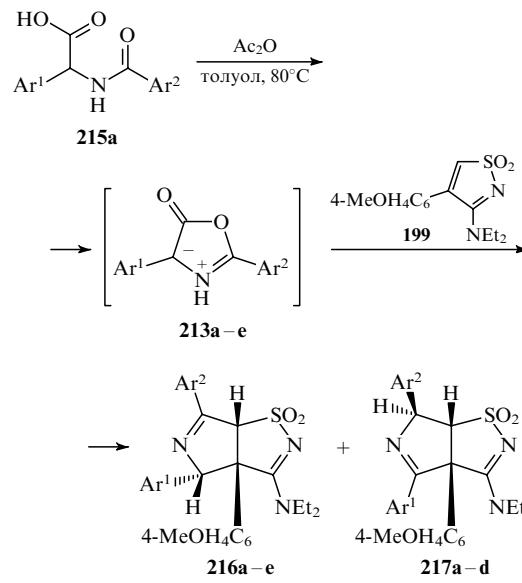
4-Арил-3-диэтиламино-5-*R*-изотиазол-1,1-диоксиды вступают в реакции циклоприсоединения с диазоалканами, образуя с высокой регио- и стереоселективностью бициклические соединения 210. При взаимодействии с диазометаном получается смесь таутомерных пиразолинов 210 и 211. Термолиз соединений 210 и 211 протекает двумя путями. При потере молекулы азота образуются 2-тиа-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-2,2-диоксиды 212. При отщеплении SO₂ и диэтилцианамида продуктами трансформации циклоаддуктов являются соответствующие пиразолы.¹⁴⁸



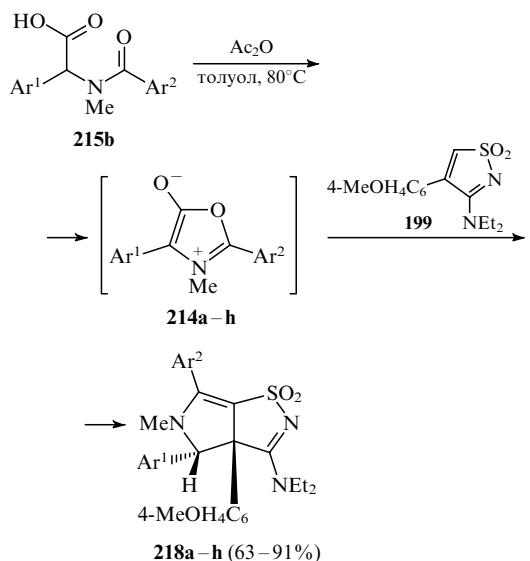
R¹ = R² = H, Me; R¹ = H, R² = CO₂Et; R³ = H, Me, Ph; Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Легко доступный диоксид 199 вступает в реакции циклоприсоединения с оксазолонами 213a–e и мюнхононами 214a–h, которые получают циклизацией (*N*-ариламино)арилуксусных кислот 215a,b.¹⁴⁹

При взаимодействии с соединениями 215a образуются 3-диэтиламино-4,6-диарил-3*a*,4-дигидро-3*a*-(4-метоксифенил)-6*a*H-пирроло[3,4-*d*]изотиазол-1,1-диоксиды (216a–e) (выходы 60–74%) и их изомеры 217a–d (выходы 5–13%). В реакции с мюнхононами 214a–h основными продуктами являются 3-диэтиламино-4,6-диарил-5-метил-3*a*-(4-метоксифенил)-3*a*-4-дигидропирроло[3,4-*d*]изотиазол-1,1-диоксиды 218a–h.¹⁴⁹

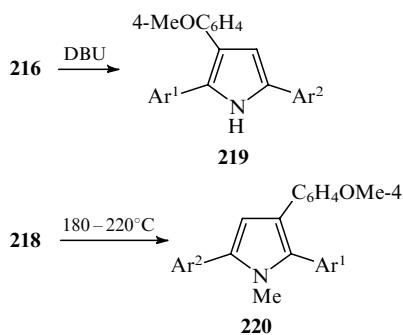


Соединения 216, 217	Ar ¹	Ar ²
a	Ph	Ph
b	4-ClC ₆ H ₄	Ph
c	Ph	4-ClC ₆ H ₄
d	4-MeC ₆ H ₄	Ph
e	Ph	4-MeC ₆ H ₄



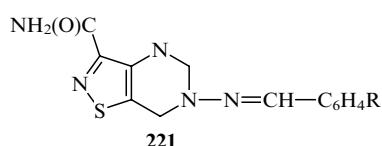
Соединение 218	Ar ¹	Ar ²	Соединение 218	Ar ¹	Ar ²
a	Ph	Ph	e	4-MeOC ₆ H ₄	Ph
b	Ph	4-MeC ₆ H ₄	f	Ph	4-FC ₆ H ₄
c	4-MeC ₆ H ₄	Ph	g	Ph	4-BrC ₆ H ₄
d	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	h	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄

При повышенной температуре или в щелочной среде циклоаддукты **216** и **218** разлагаются с выделением SO_2 и дистилицианамида, давая 2,3,5-триарилпирролы **219** и 1-метил-2,3,5-триарилпирролы **220** соответственно.¹⁴⁹



DBU — диазабициклоундекен.

4-Амино-3-карбамоил-5-(этоксикарбонил)изотиазол используют для получения производных изотиазол[4,5-*d*]пири-милов **221**¹⁵⁰

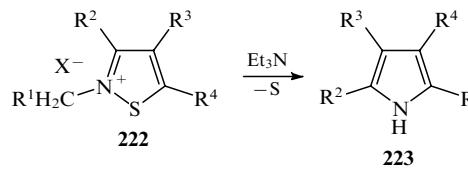


R = 2-OMe, 2-Cl, 3-Br, 3-NO₂.

2. Реакции трансформации цикла

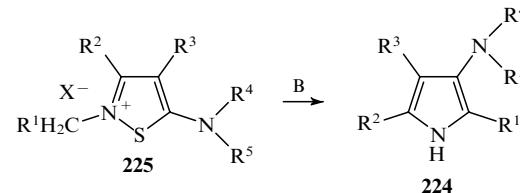
В последнее время некоторые доступные соли изотиазолия нашли применение в синтезе других гетероциклов, в частности производных пиррола. Так, при взаимодействии солей *N*-алкоксикарбонилметил- и *N*-цианометилизотиазолия 222 с

триэтиламином происходит выделение серы и рециклизация с образованием производных пиррол-2-карбоновой кислоты 223.¹⁵¹



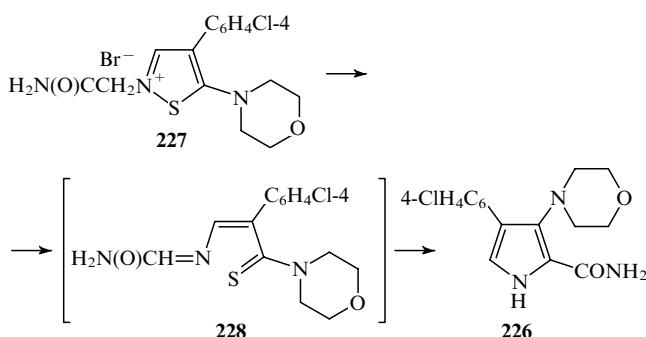
$R^1 = CO_2Me, CO_2Et, CN; R^2 = H, Me, Ph;$
 $R^3 = H, Ph, 2-MeC_6H_4, 4-FC_6H_4, CO_2Et;$
 $R^4 = Ph, N$  $O, NHPh, SMe, 4-ClC_6H_4, N$  $NMe; X = Cl, Br.$

Аминопирролы **224** получены с выходами 70–90% аналогичным способом, исходя из солей изотиазолия **225**.¹⁵²

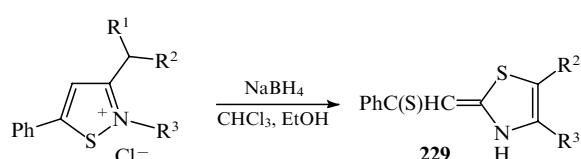


$R^1 = H$, алкенил, арил, NO_2 ; $R^2, R^3 = H$, замещенный или незамещенный алкил, Ar , $HetAr$; $R^4, R^5 = H$, гетерозамещенный арил или алкил; $X = Hal, ClO_4^-, BF_4^-, HSO_4^-, SO_4^{2-}, OH^-, CF_3SO_3^-$.

Изучен¹⁵³ механизм образования производных 3-амино-пирролов при десульфуризации солей изотиазолия. Установлено, что пиррол **226** образуется из соли **227** путем последовательных реакций через тиоамид **228**.¹⁵³



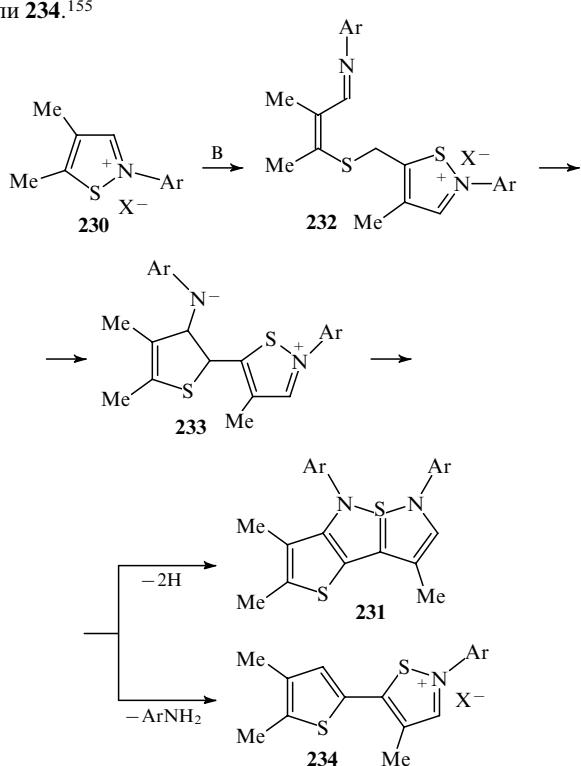
На основе хлоридов изотиазолия разработан удобный метод получения производных 2-фенилтиокарбонилметил-илендигидротиазола 229.¹⁵⁴



$R^1 \equiv Ac, EtCO$; $R^2 \equiv CO_2Et, CO_2Me$; $R^3 \equiv Me, Et$.

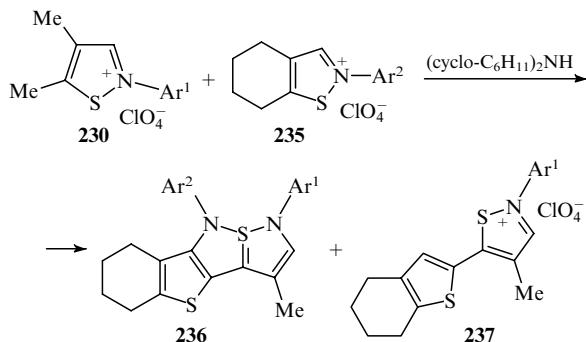
N-Арилизотиазолиевые соли **230** с активированной метильной группой в положении 5 под действием оснований димеризуются в тиадиазапенталены **231**. Атом серы одной молекулы соли атакуется активированной метильной группой другой молекулы с образованием интермедиатов **232**. Последующее окислительное замыкание цикла через цвингер-ионные интермедиаты **233** приводит к тиенотиазапенталенам **231**. По конкурирующей реакции в результате

выделения анилина образуются 5-(2-тиенил)изотиазолиевые соли **234**.¹⁵⁵

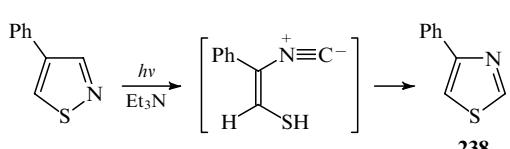


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄; X = Cl⁻, ClO₄⁻; B = (cyclo-C₆H₁₁)₂NH.

Реакция между солями **230** и **235**, катализируемая дициклогексиламином в метаноле или ДМСО, дает «смешанные» тиадиазапенталены **236**, которые образуются в результате окислительной циклизации, и соли **237**, которые получаются при элиминировании анилина.^{156, 157}



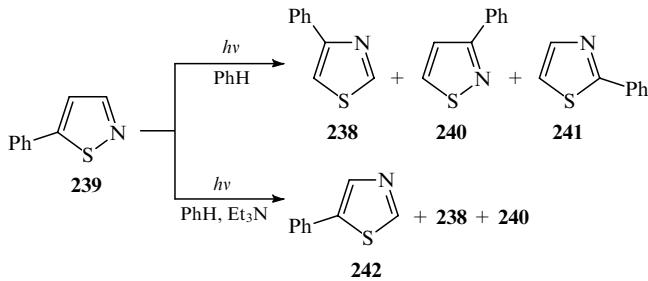
Изучены фотохимические реакции некоторых изотиазолов. При облучении 4-фенилизотиазола в бензоле в небольших количествах был обнаружен 4-фенилиазол (**238**). При фотолизе в присутствии триэтиламина эта перегруппировка



Исследовано¹⁵⁹ влияние триэтиламина и полярности растворителей на фотохимическую реакцию 5-фенилизотиазола (239). Оказалось, что при облучении в отсутствие триэтил-

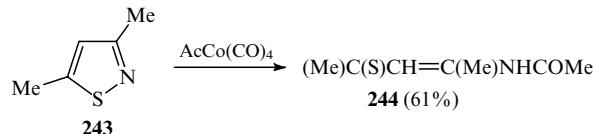
амина основным продуктом является 4-фенилтиазол (238) (выход 15%). Среди продуктов реакции найдены также 3-фенилизотиазол (240) и 2-фенилтиазол (241). В присутствии Et_3N основным продуктом реакции становится 5-фенилтиазол (242) (выход 14%).

При облучении 5-фенилизотиазола (**239**) в полярных растворителях перегруппировка становится более региоселективной. Фотолиз в метаноле (в присутствии Et_3N) приводит только к продуктам **238** и **242** с выходами 9 и 34% соответственно. При использовании более полярного растворителя — 2,2,2-трифторэтанола — в продуктах реакции найден лишь тиазол **241**, при этом в присутствии Et_3N выход составляет 42%, а в отсутствие — 32%.¹⁵⁹



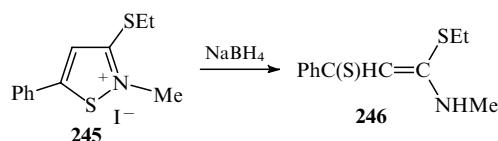
3. Реакции раскрытия цикла

Взаимодействие 3,5-диметилизотиазола (**243**) с тетракарбонилом ацетилcobальта (генерируемым *in situ* из $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CO и MeI) в условиях межфазного катализа (PhH , H_2O , трис(2,6-диоксагентил)амин) сопровождается разрывом кольца и *N*-ацилированием, приводя к тиону (**244**) (соотношение *E*- и *Z*-изомеров равно 1 : 10).¹⁶⁰

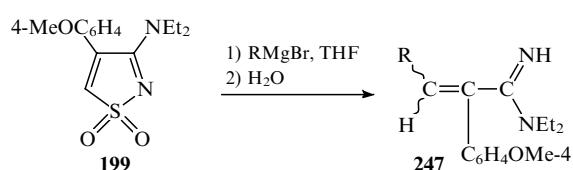


Аналогичным способом из изотиазолов с другими заместителями можно получать и другие *N*-ацилированные непредельные тионы.

На основе реакций 2-алкил-3-алкилтио-5-фенилизотиазолиевых солей, например соли **245**, с боргидридом натрия разработан удобный метод синтеза *S,N*-ацеталей фенилтиокарбонилкетена (**246**).¹⁶¹



При взаимодействии 3-диэтиламино-4-(4-метоксифенил)-изотиазол-1,1-диоксида (**199**) с магнийорганическими соединениями в ТГФ наблюдается раскрытие цикла с образованием смеси *E*- и *Z*-изомеров 3-замещенных 2-арил-пропенамидинов **247**.¹⁶²

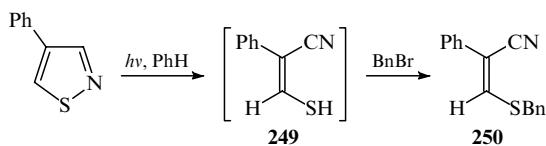


R = Me, Et, Ph, HC≡C, MeC≡C, PhC≡C.

Химия производных 4-нитроизотиазол-5(2*H*)иминов **248**, в частности их реакции изомеризации и десульфуризации, обсуждены в работах^{163, 164} и недавно опубликованном обзоре¹⁶⁵.

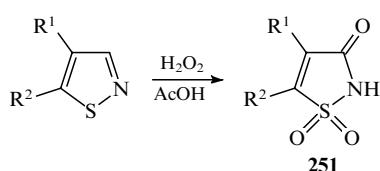


Нами уже отмечалось (раздел III.2), что при фотолизе 4-фенилизотиазола в бензole за счет перегруппировки образуется в небольшом количестве 4-фенилизотиазол (**238**); основным продуктом фотолиза в отсутствие основания является цианоил **249**, который улавливали в виде бензилсульфида **250**.¹⁵⁸



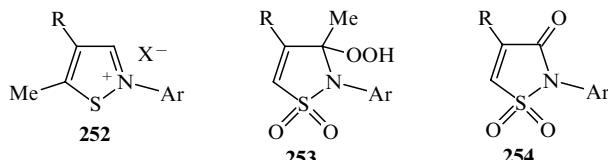
4. Другие реакции производных изотиазола

Окисление 4,5-дизамещенных изотиазолов пероксидом водорода приводит к соответствующим изотиазол-3(2*H*)-он-1,1-диоксидам **251**.¹⁶⁶



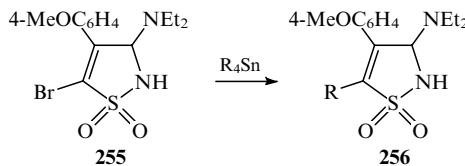
R¹ = Me, Ph, H; R² = Me, Ph, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

Продуктами окисления изотиазолиевых солей **252** являются диоксиды **253**, **254**.¹⁶⁷



R = Alk, Ph.

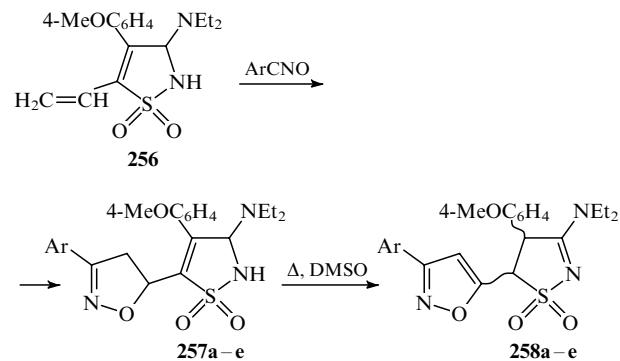
3-Диэтиламино-5-бром-4-(4-метоксифенил)-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксид (**255**) реагирует с различными олововоорганическими соединениями в присутствии палладиевых катализаторов. Таким путем легко получают соответствующие 5-замещенные производные **256**.¹⁶⁸



R = CH₂=CH, Ph, HetAr, Ar.

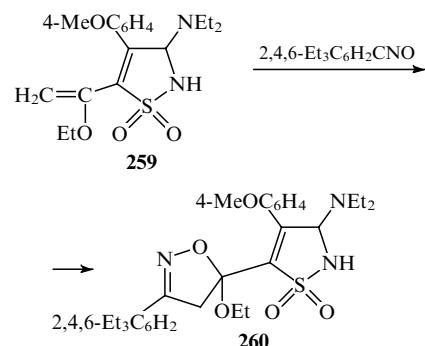
Взаимодействие винильного производного **256** с нитрил-оксидами приводит к циклоаддуктам **257a–e**, которые при нагревании в ДМСО перегруппировываются в 4,5-дигидро-5-

(изоксазол-5-ил)изотиазол-1,1-диоксиды **258a–e** (смесь *cis*-и *trans*-изомеров в равном соотношении).¹⁶⁹

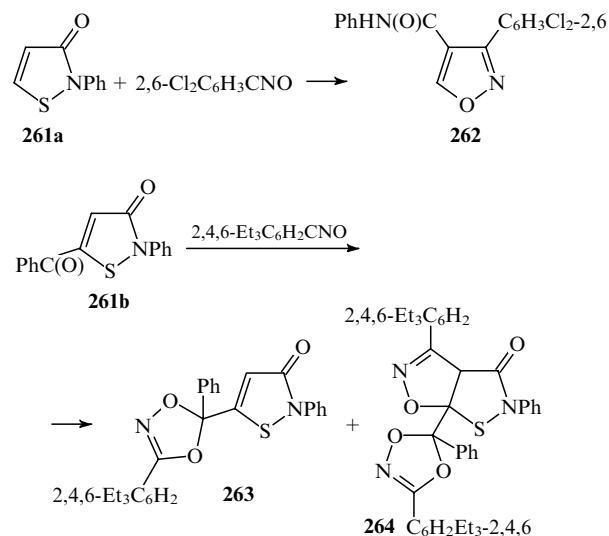


Ar = 3,5-Cl₂-2,4,6-Et₃C₆ (a), 2,6-Cl₂C₆H₃ (b), 4-ClC₆H₄ (c), 2,4,6-Et₃C₆H₂ (d), 4-NO₂C₆H₄ (e).

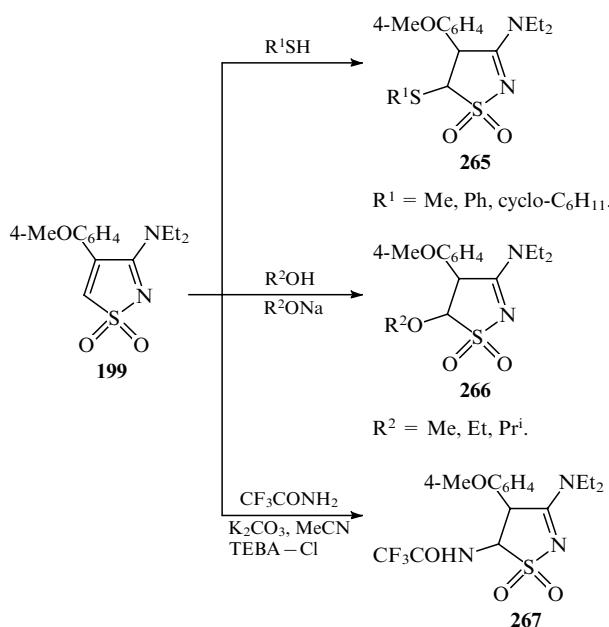
3-Диэтиламино-2,3-дигидро-5-(1-этоксивинил)-4-(4-метоксифенил)изотиазол-1,1-диоксид (**259**) вступает в реакцию циклоприсоединения с 2,4,6-триэтилбензонитриллоксидом, образуя производное дигидроизоксазола **260**.¹⁶⁹



2,6-Дихлорбензонитриллоксид реагирует с изотиазолоном (**261a**) по двойной связи, давая изоксазолкарбоксалид (**262**) за счет трансформации образующихся первичных циклоаддуктов. 2,4,6-Триэтилбензонитриллоксид, вопреки ожиданиям, присоединяется к эзоциклической карбонильной группе изотиазолона **261b**, даваяmonoаддукт **263** и бисаддукт **264**.¹⁷⁰

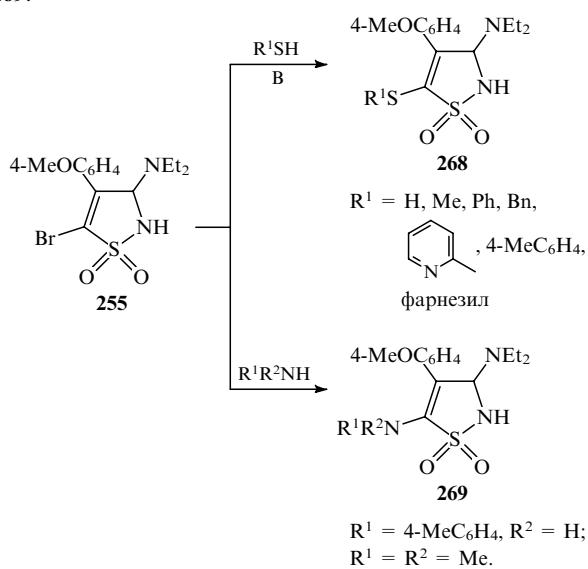


Эффективный путь синтеза 5-замещенных 3-амино-4-арилизотиазол-1,1-диоксидов и их 4,5-дигидропроизводных основан на реакции Михаэля. Присоединение тиолов, спиртов и амида трифтормукусной кислоты к 3-диэтиламино-4-(4-метоксифенил)изотиазол-1,1-диоксиду (**199**) в присутствии оснований происходит региоспецифично с образованием смеси (4S,5S)- и (4R,5S)-диастереомеров 5-замещенных 4,5-дигидроизотиазол-1,1-диоксидов **265** – **267**.¹⁷¹



TEBA – Cl — триэтилбензиламмонийхлорид.

Взаимодействие 5-бромпроизводного **255** с тиолами или аминами приводит к продуктам замещения атома брома **268** и **269**.¹⁶⁸



IV. Области практического применения изотиазолов

Как уже отмечалось, производные изотиазола обладают широким спектром полезных свойств. Еще в 1967 г. на основе изотиазолов были получены высокоеффективные пенициллины и цефалоспорины,^{2,3} что послужило мощным стимулом для проведения систематических исследований биологических свойств производных изотиазолов. В 1988 г. Мельни-

ков, изучая производство и применения химических средств защиты и регуляторов роста растений, отметил широкие перспективы использования в этих целях производных изотиазола.¹⁷² В последние годы появилось много работ, в том числе патентов и заявок, в которых сообщают об использовании изотиазолов в качестве эффективных агрохимических и медицинских препаратов.

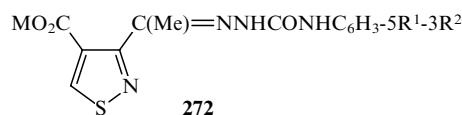
Установлено, что гербицидной активностью обладают производные 4-бензоил- и 4-(гетароил)изотиазолов.^{85–88,173} Имеются сведения об использовании в качестве гербицидов замещенных амидов изотиазол-5-карбоновых кислот **270**,¹⁷⁴ производных изотиазолилипирдинов **271**¹⁷⁵ и дигидроизотиазолона.¹⁷⁶



Substituents R^1 and R^2 are defined as follows:

- 270**: $\text{R}^1 = \text{H, (не)замещенный алкил, (не)замещенный ацил}; \text{R}^2 = \text{(не)замещенный арил, гетарил}; \text{Z} = \text{(не)замещенный C}_1\text{–C}_4\text{-алкилен.}$
- 271**: $\text{R}^1 = \text{Hal, MeO, FCH}_2\text{O, F}_3\text{CO}; \text{R}^2 = \text{CN, CO}_2\text{H, CHO.}$

При использовании в качестве гербицидов производные изотиазола проявляют синергический эффект, в связи с чем их часто включают в состав различных композиций. Так, соединения **272** являются ингибиторами транспорта ауксинов и используются в гербицидных препаратах совместно с другими гербицидами для усиления их действия.^{10–14}

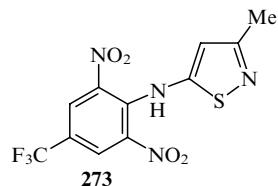


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, F, Cl}; \text{M} = \text{H, Na.}$

В качестве гербицидов в этих композициях применяют такие соединения как дикамба, глифосат, 2,4-Д,¹⁰ гербициды на основе феноксипропионовой¹¹ и феноксимасляной кислот.¹⁴

Некоторые изотиазолы обладают высокой инсектицидной активностью. К ним относятся производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, содержащие в положении 4 различные изотиазольные заместители,^{177,178} производные 1,2,3-триазолов с изотиазольными заместителями в положении 3¹⁷⁹ и другие. Производные цианоизотиазолов **161** проявляют высокую инсектицидную активность против термитов.¹⁸⁰

Многие производные изотиазола, например ацилированные 5-аминоизотиазолы,^{94,95} амиды изотиазолкарбоновых кислот,^{96–98} 4-цианоизотиазолы,^{112,123,124} 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновая кислота и ее производные,¹²¹ проявляют фунгицидную активность. (3-Метилизотиазол-5-ил)-(2,6-динитро-4-трифторметилфенил)амин (**273**) применяют в агрохимии.¹⁸¹



Высокой фунгицидной активностью обладают многие гетероциклические и ароматические соединения, содержащие

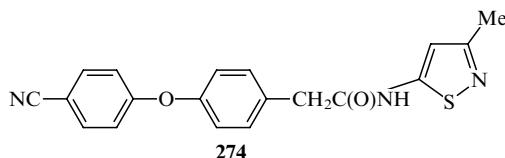
в боковой цепи различные изотиазольные остатки,^{182, 183} а также производные 3-изотиазолонов.^{184 – 189} Изотиазолоны являются биоцидами широкого профиля и входят в состав различных композиций, в том числе выпускаемых промышленностью. Они весьма перспективны для применения в технике и сельском хозяйстве, поскольку не представляют опасности для здоровья человека и животных и не загрязняют окружающую среду.^{20, 23, 30, 190 – 197}

Производные изотиазолов и изотиазолонов используют в фотографии,^{198–212} косметике,^{213–215} в качестве красителей,^{216–218} они входят в состав синергических бактерицидных препаратов,^{219–225} их используют в хемилуминесцентном анализе^{226, 227} и для радиографической визуализации.²²⁸ Многие из них являются антифулингами.^{229–235}

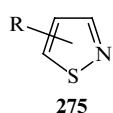
У большого числа производных изотиазола выявлена высокая антимикробная активность, и их широко используют для защиты природных и технических материалов, растений и других объектов от вредных микроорганизмов. Такого рода активностью обладают 3-алкоксизотиазолы (в частности, соединение 122),¹⁰⁴ аллильные эфиры 128 – 130,¹⁰⁶ 5-аминоизотиазолы,²³⁶ 3,5-дiamинопроизводные изотиазола 6,⁵¹ амиды изотиазолкарбоновых кислот,¹⁰¹ производные 125 и 126.¹⁰⁵

Наибольшее число соединений, обладающих противомикробной активностью, выявлено среди производных изотиазолонов.^{237–265} Показано, что при введении в композицию даже простейших изотиазолонов, например, 2-метил- или 2-метил-5-хлор-2,3-дигидроизотиазол-3-онов, происходит значительное усиление активности используемых смесей.^{266–271}

Некоторые производные изотиазола обладают несколькими видами биологической активности. Так, ацилированные аминоизотиазолы (соединения 165^{125,272} и 274²⁷³) используют в качестве инсектицидов и акарицидов.



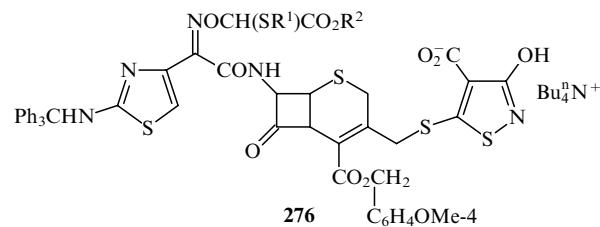
Составы с бактерицидными и фунгицидными свойствами приготовлены на основе некоторых дигидроизотиазолов.²⁷⁴ Цианоизотиазолы¹¹² применяют в качестве фунгицидов и бактерицидов. Смеси, состоящие из тиоамидов аминоакриловой кислоты и тризамещенных изотиазолов, обладают инсектицидной, фунгицидной и гербицидной активностями.²⁷⁵ Соединения 275 запатентованы в качестве нематоцидов, инсектицидов и акарицидов.²⁷⁶



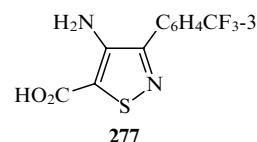
R = CF₂=CHCH₂CH₂SO_n, n = 0-2.

Изотиазол-5-иламиды (например, соединение 110⁹²) обладают еще более широким спектром пестицидной активности, проявляя нематоцидную, инсектицидную, митицидную и фунгицидную активности.

В течение последних 10 лет среди производных изотиазола ведется интенсивный поиск лекарственных средств. Цефалоспорины с (4-карбокси-3-гидроксиизотиазол-5-ил)тиометильной группой в положении 3 (276) являются лекарственными препаратами с широким спектром антибактериальной активности, в том числе по отношению к грамотрицательным бактериям.²⁷⁷

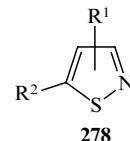


Изотиазоламинокетоны запатентованы для применения в качестве мышечных релаксантов.²⁷⁸ 5-Карбокси-3-фенилизотиазолы, в частности 4-амино-3-(3-трифторметилфенил)-изотиазол-5-карбоновая кислота (277), предложены как противовоспалительные средства.^{279–281}



Ингибиторами сериновых протеаз являются производные 1,1-диоксида дигидроизотиазол-3-она. Они рекомендованы также для лечения различных воспалительных заболеваний и как антиметастатические агенты.^{7,8} Некоторые ароматические и гетероциклические соединения, содержащие изотиазольные остатки, являются ингибиторами фосфодиэстеразы и находят широкое применение в медицинской практике в качестве антиастматических препаратов, для лечения диабета, гипертонии, аллергических ринитов, нефрита и других заболеваний.^{282, 283}

Соединения 278 и их соли запатентованы в качестве средств для лечения болезни Альцгеймера.⁴



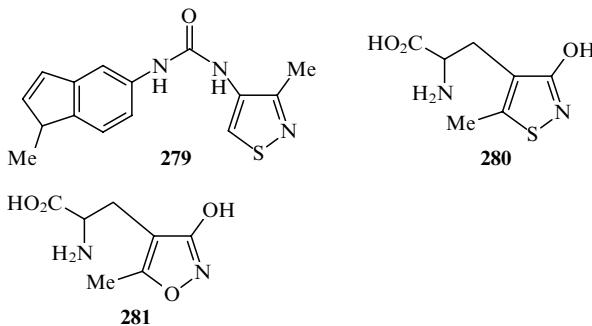
$R^1 = H$, алкил, циклоалкил, (не)замещенный фенил;
 $R^2 =$ замещенный пирролидинил.

Производные тризамещенных изотиазолов, содержащие в положении 3 фрагмент аминокислоты или циклобутена, предложены в качестве средств для лечения ишемии мозга, болезней Хантингтона и Паркинсона, эпилепсии, болезни Альцгеймера, шизофрении, для снятия состояний стресса, беспокойства и нарушений памяти.²⁸⁴

Производные 5-гидразиноизотиазола являются иммуно-депрессантами,²⁸⁵ а производные 3-изотиазолонов входят в состав препаратов, предназначенных для похудения.²⁸⁶ Их используют также для модификации рецептора интерлейкина-5.²⁸⁷

Изотиазольный цикл входит в состав различных физиологически активных соединений. Так, гетероциклические производные мочевины, содержащие изотиазольный заместитель, являются антагонистами 5-HT_{2C}- и 5-HT_{2B}-рецепторов и используются для получения антидепрессантов и лечения болезни Альцгеймера, шизофрении и др.²⁸⁸ Соединение 279 является высокоселективным антагонистом 5-HT_{2B}-рецепторов, хотя активность его не слишком высока.²⁸⁹⁻²⁹¹ 2-Амино-3-(3-гидрокси-5-метилизотиазол-4-ил)пропановая кислота (280) — изотиазольный аналог 2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропановой кислоты (281, АМРА) — блокирует активацию глутаматных рецепторов, которые в значительной степени ответственны

за возникновение таких заболеваний, как ишемия мозга, болезнь Альцгеймера, гипогликемия и др.^{292, 293}



V. Заключение

Как видно из представленного в обзоре материала, в последние годы разработаны новые оригинальные способы получения многих производных изотиазола. Можно отметить неизвестные ранее реакции гетероциклизации (например, синтезы на основе α -аминооктонов и 2-нитропентахлор-1,3-бутадиена), получение изотиазолов из других, более доступных гетероциклических соединений (в частности, синтезы с использованием тритиатриазинтрихлорида), а также синтез ранее неизвестных фторзамещенных изотиазолов. Получили дальнейшее развитие работы по функционализации изотиазолов, например реакции кросс-сочетания, позволившие синтезировать ранее недоступные производные (в частности, изотиазолы, содержащие две ацетиленовые группировки). Осужден синтез биологически активных амидов и изотиазолонов, высокореакционноспособных 1,1-диоксидов. На основе изотиазолов получены новые ранее недоступные бигетероциклические структуры: имидазоизотиазолы, диизотиазолопиразины, изотиазолотриазины, замещенные пирролоизотиазол-1,1-диоксиды и другие соединения.

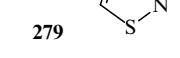
На основе доступных производных изотиазола разработаны способы получения разнообразных гетероциклических соединений: пиразолов, тиадизапенталенов и других труднодоступных соединений.

Определяющим стимулом для проведения интенсивных исследований в области химии изотиазола является их высокая биологическая активность. Больше половины цитируемых в обзоре работ составляют патенты, посвященные синтезу и использованию изотиазолов в качестве эффективных агрохимических и медицинских препаратов.

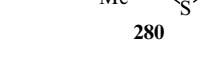
Очевидно, что чрезвычайно широкий спектр полезных свойств обуславливает целесообразность дальнейшего изучения химии изотиазолов, а настоящий обзор, как мы надеемся, будет способствовать привлечению еще большего внимания к этой области химии.

Литература

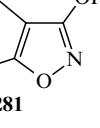
- а возникновение таких заболеваний, как ишемия мозга, олезнь Альцгеймера, гипогликемия и др.^{292, 293}



279



280



281

7. Заключение

Как видно из представленного в обзоре материала, в последние годы разработаны новые оригинальные способы получения многих производных изотиазола. Можно отметить известные ранее реакции гетероциклизации (например, интезы на основе α -аминокетонов и 2-нитропентахлор-1,3-утадиена), получение изотиазолов из других, более доступных гетероциклических соединений (в частности, синтезы с использованием тритиатриазинтрихлорида), а также синтез анее неизвестных фторзамещенных изотиазолов. Получили дальнейшее развитие работы по функционализации изотиазолов, например реакции кросс-сочетания, позволившие интезировать ранее недоступные производные (в частности, зотиазолы, содержащие две ацетиленовые группировки). Существлен синтез биологически активных амидов и изотиазолонов, высокореакционноспособных 1,1-диоксидов. На основе изотиазолов получены новые ранее недоступные гетероциклические структуры: имидазоизотиазолы, дизотиазолопиразины, изотиазолтриазины, замещенные ирролоизотиазол-1,1-диоксиды и другие соединения.

На основе доступных производных изотиазола разработаны способы получения разнообразных гетероциклических соединений: пиразолов, тиадиазапенталенов и других труднодоступных соединений.

Определяющим стимулом для проведения интенсивных исследований в области химии изотиазола является их высокая биологическая активность. Больше половины цитируемых в обзоре работ составляют патенты, посвященные интезу и использованию изотиазолов в качестве эффективных агрохимических и медицинских препаратов.

Очевидно, что чрезвычайно широкий спектр полезных свойств обуславливает целесообразность дальнейшего изучения химии изотиазолов, а настоящий обзор, как мы надеемся, будет способствовать привлечению еще большего внимания к этой области химии.

Литература

 1. A.Adams, R.Slack. *Chem. Ind. (London)*, **42**, 1232 (1956)
 2. R.Raap, R.G.Micetich. *J. Med. Chem.*, **11**, 70 (1968)
 3. Пат. 3268523 США; *Chem. Abstr.*, **65**, 18597 (1967)
 4. Пат. 5409946 США; *Chem. Abstr.*, **123**, 55872 (1995)
 5. Пат. 5411977 США; *РЖХим.*, 06 О 76П (1997)
 6. Пат. 5378729 США; *Chem. Abstr.*, **123**, 33643 (1995)
 7. Пат. 5550139 США; *РЖХим.*, 7 О 152П (1999)
 8. WO PCT 95 18797; *Chem. Abstr.*, **123**, 340140 (1995)
 9. L.Matzen, A.Engesaard, B.Ebert, M.Didriksen, B.Frolund, P.Krogsgaard-Larsen, J.W.Jaroszewski. *J. Med. Chem.*, **40**, 520 (1997)
 10. Пат. 670809 Австралия; *РЖХим.*, 22 О 391П (1997)
 11. Пат. 5681793 США; *РЖХим.*, 07 О 394П (2000)
 12. Пат. 5888931 США; *РЖХим.*, 02 О 475П (2000)
 13. Пат. 5888932 США; *РЖХим.*, 04 О 402П (2000)
 14. Пат. 5888937 США; *РЖХим.*, 11 О 431П (2000)
 15. Заявка 04-270203 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 75364 (1993)
 16. Пат. 5591760 США; *РЖХим.*, 01 О 255П (1998)
 17. Пат. 5489588 США; *РЖХим.*, 02 О 379П (1998)
 18. Пат. 5648086 США; *РЖХим.*, 23 О 385П (1998)
 19. Пат. 5559083 США; *РЖХим.*, 12 О 426П (1999)
 20. Заявка 19548710 Германия; *Chem. Abstr.*, **127**, 118601 (1997)
 21. Пат. 5661119 США; *Chem. Abstr.*, **127**, 222242 (1997)
 22. Пат. 5922745 США; *РЖХим.*, 14 О 380П (2000)
 23. Пат. 5658467 США; *Chem. Abstr.*, **127**, 224778 (1997)
 24. Пат. 5188663 США; *Chem. Abstr.*, **119**, 88937 (1993)
 25. Пат. 5683686 США; *РЖХим.*, 17 О 402П (1999)
 26. Заявка 07-140620 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 241899 (1995)
 27. Заявка 09-211786 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 255264 (1997)
 28. Заявка 4426623 Германия; *Chem. Abstr.*, **124**, 204936 (1996)
 29. Заявка 2335924 Великобритания; *РЖХим.*, 09 Н 162П (2000)
 30. T.Mulligam. *Spec. Chem.*, **16**, 161 (1996); *РЖХим.*, 05 О 282 (1997)
 31. R.Slack, K.R.H.Wooldridge. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **4**, 107 (1965)
 32. K.R.H.Wooldridge. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1 (1972)
 33. M.Hori, H.Shimizu. *Sulfur Rep.*, **4**, 313 (1986)
 34. D.M.McKinnon. *Sulfur Rep.*, **15**, 317 (1994)
 35. B.Iddon. *Heterocycles*, **41**, 533 (1995)
 36. J.W.Pavlik. *Mol. Supramol. Photochem. (Organic Photochemistry)*, **1**, 57 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 204460 (1998)
 37. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **68**, 817 (1999)
 38. Th.L.Gilchrist. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2849 (1999)
 39. M.F.Ward. *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **95**, 157 (1999)
 40. А.Катрицкий, Дж.Лаговская. *Химия гетероциклических соединений*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1963
 41. Л.Пакетт. *Основы современной химии гетероциклических соединений*. Мир, Москва, 1971
 42. K.Turnbull. *In Heterocyclic Chemistry. Vol. 5*. London, 1986
 43. Т.Джилкрист. *Химия гетероциклических соединений*. Мир, Москва, 1996
 44. R.F.Chapman, B.J.Peart. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol. 3*. (Ed. I.Shinkai). Elsevier, Oxford, 1996
 45. P.A.Bradley, D.J.Wilkins. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Vol. 11. (Eds G.W.Gribble, T.L.Gilchrist). Pergamon Press, Oxford, 1999
 46. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. Bd. EVIII(III). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993
 47. С.Д.Соколов. *Успехи химии*, **58**, 533 (1979)
 48. М.М.Кембелл. В кн. *Общая органическая химия. Т. 9*. (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллса). Химия, Москва, 1985
 49. A.Adams, R.Slack. *J. Chem. Soc.*, 3061 (1959)
 50. R.E.Hackler, K.W.Burow Jr, S.V.Kaster, D.I.Wickiser. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1575 (1989)
 51. M.T.Cocco, C.Congiu, A.Maccioni, V.Onnis, M.L.Schivo, A.De Logu. *Farmaco*, **49**, 137 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 205259 (1994)
 52. Пат. 175889 Польша; *РЖХим.*, 01 О 17П (2000)
 53. A.Kunugi, Md.A.Jabbar, K.Mori, H.Uno. *Elecrochim. Acta*, **44**, 4583 (1999)
 54. Заявка 1053680 Европа; *РЖХим.*, 06 О 158П (2001)
 55. Р.В.Кабердин, В.И.Поткин, Ю.А.Ольдекоп. *Докл. АН СССР*, **300**, 1133 (1988)
 56. Р.В.Кабердин, В.И.Поткин, Ю.А.Ольдекоп. *Журн. орг. химии*, **26**, 1560 (1990)
 57. А.И.Веренич, А.А.Говорова, Н.М.Галицкий, В.И.Поткин, Р.В.Кабердин, Ю.А.Ольдекоп. *Химия гетероциклических соединений*, 399 (1992)
 58. А.Н.Акопян, А.М.Саакян, З.А.Джауари. *Арм. хим. журн.*, **21** (5), 414 (1968)
 59. М.Г.Воронков, Н.С.Вязанкин, Э.Н.Дерягина. *Реакции серы с органическими соединениями*. Наука, Новосибирск, 1979
 60. J.N.Bridson, S.B.Copp, M.J.Schrivier, S.G.Zhu, M.J.Zaworotko. *Can. J. Chem.*, **72**, 1143 (1994)
 61. J.N.Bridson, M.J.Schrivier, S.G.Zhu. *Can. J. Chem.*, **73**, 212 (1995)

62. М.М.Краюшкин, М.А.Калик, А.Я.Кудрявцева. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1892 (1992)
63. D.K.Buffel, L.Meerpoel, S.M.Toppet, G.J.Hoornaert. *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 719 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 83859 (1994)
64. X.-G.Duan, X.-L.Duan, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2831 (1997)
65. X.-L.Duan, Ch.W.Rees, T.-Y.Yue. *Chem. Commun.*, 367 (1997)
66. X.-L.Duan, R.Perrins, Ch.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1617 (1997)
67. Ch.W.Rees, T.-Y.Yue. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2247 (1997)
68. S.M.Laaman, O.Meth-Cohn, Ch.W.Rees. *Synthesis*, 757 (1999)
69. X.-L.Duan, Ch.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 3189 (1997)
70. K.Hartke, A.Kraska. *Arch. Pharm.*, **326** (1), 57 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 191686 (1993)
71. Б.Шульце, У.Дитрих, К.Иллген, Дж.Силер. *Журн. орг. химии*, **30**, 1379 (1994)
72. B.Shulze, G.Kirsten, S.Kirrbach, A.Rahm, H.Heimgartner. *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1059 (1991)
73. С.Кирбах, К.Мютце, Р.Кемпе, Р.Мейзингер, А.Кольберг, Б.Шульце. *Журн. орг. химии*, **32**, 1745 (1996)
74. O.Miyato, S.Yamakawa, K.Muroya, T.Naito. *Heterocycles*, **51**, 1513 (1999)
75. Bhavana, S.Hastak, B.J.Ghiya. *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 133 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 212952 (1993)
76. L.Capuano, V.Hammerer, V.Huch. *Liebigs Ann. Chem.*, 23 (1994)
77. M.R.Bryce, S.Yoshida, A.S.Batsanov, J.A.K.Howard. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1157 (1997)
78. K.Emayan, R.F.English, P.A.Koutentis, Ch.W.Rees. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, 3345 (1997)
79. D.Clarke, K.Emayan, Ch.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 77 (1998)
80. R.B.Woodword. *The Harvey Lecture Series 59*. Academic Press, New York, 1965. Р. 31
81. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукьянов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1887 (1997)
82. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукьянов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 534 (1998)
83. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукьянов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 537 (1998)
84. В.И.Поткин, Н.И.Нечай, Р.В.Кабердин. *Изв. АН Беларуси. Сер. хим. наук*, (4), 85 (1994)
85. WO PCT 97 38987; *Chem. Abstr.*, **127**, 346385 (1997)
86. WO PCT 97 38996; *Chem. Abstr.*, **127**, 346386 (1997)
87. WO PCT 97 38988; *Chem. Abstr.*, **127**, 358855 (1997)
88. Заявка 19614859 ФРГ; *РЖХим.*, 20 О 483П (1998)
89. Заявка 07-196637 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 8805 (1996)
90. F.Guilloteau, L.Miginac. *Synth. Commun.*, **25**, 1383 (1995)
91. H.G.Raubenheimer, M.Desmet, G.J.Kruger. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2067 (1995)
92. WO PCT 95 31448; *Chem. Abstr.*, **124**, 202240 (1996)
93. J.G.Samaritoni, L.Arndt, T.J.Bruce, J.E.Dripps, J.Gifford, C.J.Hatton, W.H.Hendrix, J.R.Schoonover, G.W.Johnson, V.B.Hegde, S.Thornburgh. *J. Agric. Food. Chem.*, **45**, 1920 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 302652 (1997)
94. Заявка 19542372 Германия; *РЖХим.*, 23 О 408П (1998)
95. Заявка 19736545 Германия; *РЖХим.*, 12 О 375П (2000)
96. Заявка 4328425 Германия; *РЖХим.*, 14 О 398П (1997)
97. Заявка 06-09313 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 263839 (1994)
98. Заявка 08-277276 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 47213 (1997)
99. Заявка 08-277277 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 47214 (1997)
100. Заявка 19750012 Германия; *РЖХим.*, 09 О 383П (2000)
101. Заявка 19842354 Германия; *РЖХим.*, 03 О 367П (2001)
102. K.Burak, Z.Machon. *Pharmazie*, **47**, 492 (1992); *Chem. Abstr.*, **120**, 298527 (1994)
103. Пат. 167891 Польша; *Chem. Abstr.*, **125**, 58496 (1996)
104. Заявка 19712409 Германия; *РЖХим.*, 20 О 326П (1999)
105. Заявка 542468 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 139214 (1993)
106. Пат. 5508417 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 58497 (1996)
107. X.-P.Yang, Z.-M.Li, L.-X.Wang, Y.-H.Li. *Chem. J. Chin. Univ.*, **19**, 228 (1998); *РЖХим.*, 24 О 806 (1998)
108. A.Alberola, L.Calvo, M.T.R.Rodriguez, M.C.Sanudo. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 393 (1993)
109. A.Alberola, L.Calvo, M.T.R.Rodriguez, M.C.Sanudo. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 537 (1995)
110. U.Lipnicka, Z.Machon. *Acta Pol. Pharm.*, **50**, 235 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 35413 (1994)
111. X.-P.Yang, Z.-M.Li, J.Lui, H.-S.Chen. *Chin. J. Appl. Chem.*, **16**, 115 (1999); *РЖХим.*, 22 Ж 351 (1999)
112. Заявка 2152156 Канада; *Chem. Abstr.*, **124**, 317143 (1996)
113. Заявка 19750011 Германия; *РЖХим.*, 11 О 410П (2000)
114. E.E.Swayze, L.B.Townsend. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1379 (1993)
115. E.E.Swayze, L.B.Townsend. *J. Org. Chem.*, **60**, 6309 (1995)
116. C.J.Shishoo, M.B.Devani, S.Ananthan, V.S.Bhadti, C.V.Ullas. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 759 (1988)
117. S.G.Zlotin, K.S.Chunikhin, M.O.Dekaprilovich. *Mendeleev Commun.*, 97 (1997)
118. С.Г.Злотин, А.В.Бобров, К.С.Чунихин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1350 (1999)
119. С.Г.Злотин, А.В.Бобров. *Изв. АН. Сер. хим.*, 957 (2000)
120. Пат. 3341547 США; *Chem. Abstr.*, **68**, 114596 (1968)
121. Заявка 05-59024 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 117242 (1993)
122. Пат. 3155678 США; *Chem. Abstr.*, **62**, 2778 (1965)
123. Пат. 5484934 США; *РЖХим.*, 23 О 373П (1997)
124. Заявка 604978 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 134107 (1994)
125. J.G.Samaritoni, J.M.Babcock, M.L.Schlenz, G.W.Johnson. *J. Agr. Food Chem.*, **47**, 3381 (1999). *РЖХим.*, 08 О 401 (2000)
126. K.Ohkata, Y.Ohyama, K.Akiba. *Heterocycles*, **37**, 859 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 57558 (1994)
127. M.Konrad, F.Meyer, M.Buechner, K.Heinze, L.Zsolnai. *Chem. Ber.-Recl.*, **130**, 95 (1997)
128. N.V.Onyamboko, M.Renson, C.Paulmier. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 407 (1987)
129. M.S.Mohamed. *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **35**, 427 (1994); *Chem. Abstr.*, **123**, 285924 (1995)
130. А.В.Бобров, Б.Б.Аверкиев, С.Г.Злотин, М.Ю.Антипин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1226 (2001)
131. B.Schulze, K.Illgen. *J. Prakt. Chem., Chem.-Ztg.*, **339**, 1 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 117919 (1997)
132. J.L.Marco, S.Ingate. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4835 (1997)
133. S.T.Ingate, J.L.Marco, M.Witvrouw, C.Pannecouque, E.DeClercq. *Tetrahedron*, **53**, 17795 (1997)
134. J.L.Marco, S.T.Ingate, P.Manzano. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4123 (1998)
135. J.L.Marco, S.T.Ingate, C.Jaime, I.Bea. *Tetrahedron*, **56**, 2523 (2000)
136. J.L.Marco, S.T.Ingate, P.M.Chinchon. *Tetrahedron*, **55**, 7625 (1999)
137. С.Г.Злотин, А.И.Герасюто. *Изв. АН. Сер. хим.*, 396 (1999)
138. Sh.Li, Zh.Li. *Guangzhou Huagong*, **22**, 10 (1994). *Chem. Abstr.*, **123**, 313798 (1995)
139. Заявка 19652531 Германия; *Chem. Abstr.*, **127**, 135791 (1997)
140. R.Glinka, E.Zak, K.Walczynski. *Zesz. Nauk. Politech. Lodz., Technol. Chem. Spozyw.*, **708** (53), 51 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 86868 (1996)
141. Пат. 5466818 США; *РЖХим.*, 24 О 436П (1997)
142. Sh.Li, X.Tan. *Jingxi Huagong (Fine Chem.)*, **16**, 4 (1999); *РЖХим.*, 22 О 382 (1999)
143. Заявка 06-192245 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 280633 (1994)
144. Пат. 5420290 США; *РЖХим.*, 10 О 87П (1997)
145. K.Hartke, C.Ashry. *Pharmazie*, **51**, 638 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 300769 (1996)
146. O.Carugo, F.Clerici, D.Pocar. *Tetrahedron*, **49**, 9117 (1993)
147. F.Clerici, F.Galletti, D.Pocar, P.Rowersi. *Tetrahedron*, **52**, 7183 (1996)
148. F.Clerici, T.Ferrario, M.L.Gelmi, R.Marrelli. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2533 (1994)
149. P.Baggi, F.Clerici, M.L.Gelmi, S.Mottadelli. *Tetrahedron*, **51**, 2455 (1995)
150. S.Abu El Maaty, M.S.Mohamed, F.El Telebany. *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **33**, 441 (1992); *Chem. Abstr.*, **121**, 57440 (1994)
151. A.Rolfs, J.Liebscher. *Angew. Chem.*, **105**, 797 (1993)
152. Заявка 583561 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 244661 (1994)

153. A.Rolfs, P.G.Jones, J.Liebscher. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2339 (1996)
154. S.H.Kim, K.Kim. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 928 (1993)
155. Б.Фридрих, А.Фукс, Б.Шульце. *Журн. орг. химии*, **30**, 1404 (1994)
156. B.Schulze, K.Rosenbaum, J.Hilbig, L.Weber. *J. Prakt. Chem.-Chem. Ztg.*, **334**, 25 (1992)
157. B.Schulze, U.Obst, G.Zahn, B.Friedrich, R.Cimigalija, H.-J.Hofmann. *J. Prakt. Chem.-Chem. Ztg.*, **337**, 175 (1995)
158. J.W.Pavlik, P.Tongcharoensirikul, N.P.Bird, A.C.Day, J.A.Bartrop. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2292 (1994)
159. J.W.Pavlik, P.Tongcharoensirikul. *J. Org. Chem.*, **65**, 3626 (2000)
160. M.de Wang, H.Alper. *J. Organomet. Chem.*, **451**, 169 (1993)
161. S.H.Kim, Y.Y.Lee, K.Kim, J.H.Kim. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **15**, 273 (1994); *Chem. Abstr.*, **121**, 108116 (1994)
162. E.M.Beccalli, F.Clerici, M.L.Gelmi. *Tetrahedron*, **55**, 14975 (1999)
163. D.M.Argilagos, A.Linden, R.W.Kunz, H.Heimgartner. *Chimia*, **51**, 455 (1997); *РЖХим.*, 13 Ж 264 (1998)
164. D.M.Argilagos, M.J.Trimino, A.M.Cabrera, A.Linden, H.Heimgartner. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 273 (1997); *РЖХим.*, 3 Ж 290 (1999)
165. D.M.Argilagos, R.W.Kunz, A.Linden, H.Heimgartner. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 2388 (1998); *РЖХим.*, 14 Ж 129 (1999)
166. B.Unterhalt, C.Langermann, M.Majdpor, S.Kirrbach, A.Kolberg, B.Schulze. *Pharmazie*, **53**, 764 (1998); *РЖХим.*, 9 Ж 264 (1999)
167. B.Schulze, A.Noack, A.Kolberg. В кн. 6-я Международная конференция «Химия карбенов и родственных интермедиатов». (Программа и тез. докл.). С.Петербург. 1998. С. 137
168. F.Clerici, E.Erba, M.L.Gelmi, M.Valle. *Tetrahedron*, **53**, 15859 (1997)
169. F.Clerici, M.L.Gelmi, R.Soave, M.Valle. *Tetrahedron*, **54**, 11285 (1998)
170. E.Coutouli-Arigiropoulou, C.Anastasopoulos. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 731 (1996)
171. E.M.Beccalli, F.Clerici, M.L.Gelmi. *Tetrahedron*, **55**, 2001 (1999)
172. Н.Н.Мельников. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **33**, 602 (1988)
173. Заявка 19614858 Германия; *РЖХим.*, 19 О 386П (1998)
174. Заявка 761654 Европа; *Chem. Abstr.*, **126**, 277469 (1997)
175. Пат. 5438033 США; *Chem. Abstr.*, **123**, 1221 (1995)
176. Заявка 19620135 Германия; *РЖХим.*, 4 О 467П (1999)
177. Пат. 5324837 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 205339 (1994)
178. Пат. 5338856 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 300887 (1994)
179. Пат. 6096898 США; *РЖХим.*, 11 О 334П (2001)
180. Заявка 578246 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 323562 (1994)
181. WO PCT 93 19054; *Chem. Abstr.*, **120**, 107030 (1994)
182. Заявка 538231 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 160256 (1993)
183. WO PCT 93 13078; *Chem. Abstr.*, **119**, 271189 (1993)
184. Заявка 648757 Европа; *Chem. Abstr.*, **123**, 55869 (1995)
185. Zh.-M.Li, H.-S.Chen, J.Liu, Sh.-Ih.Lish. *Chem. J. Chin. Univ.*, **20**, 395 (1999); *РЖХим.*, 20 Ж 277 (1999)
186. Заявка 2274779 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **121**, 295087 (1994)
187. Заявка 2304574 Великобритания; *РЖХим.*, 23 О 378П (1997)
188. Пат. 5668083 США; *РЖХим.*, 11 О 458П (1999)
189. Заявка 06-227912 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 295094 (1994)
190. Заявка 2058252 Канада; *Chem. Abstr.*, **118**, 141816 (1993)
191. Заявка 2069453 Канада; *Chem. Abstr.*, **121**, 29268 (1994)
192. Пат. 5430046 США; *РЖХим.*, 2 О 287П (1997)
193. Заявка 08-67853 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 36071 (1996)
194. WO PCT 9614092; *Chem. Abstr.*, **125**, 95454 (1996)
195. Заявка 4344549 Германия; *РЖХим.*, 21 О 398П (1997)
196. Заявка 96122055 Россия; *РЖХим.*, 19 О 388П (2000)
197. Пат. 5595575США; *РЖХим.*, 13 Н 162П (1998)
198. Заявка 712039 Европа; *Chem. Abstr.*, **125**, 99942 (1996)
199. Заявка 04-194928 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 90712 (1993)
200. Заявка 04-152340 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 90693 (1993)
201. Заявка 06-03780 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 22412 (1994)
202. Заявка 05-333486 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 22406 (1994)
203. Заявка 508457 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 157782 (1993)
204. Заявка 04-177239 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 70018 (1993)
205. Заявка 04-128839 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 112860 (1993)
206. Заявка 529794 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 259396 (1993)
207. Заявка 549175 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 237893 (1993)
208. Заявка 04-260036 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 136118 (1993)
209. Пат. 5514505 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 127644 (1996)
210. Заявка 08-201979 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 288680 (1996)
211. Заявка 05-331379 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 95875 (1994)
212. Заявка 09-133977 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 57952 (1997)
213. R.Matissek. *GJT-Suppl.*, (7), 5; 8 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 137671 (1988)
214. Пат. 276924 Чехословакия; *Chem. Abstr.*, **121**, 163678 (1994)
215. *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.*, **89**, 181 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 163671 (1994)
216. Заявка 534296 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 162371 (1993)
217. Заявка 545420 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 162375 (1993)
218. Заявка 09-292684 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 68443 (1998)
219. Заявка 07-207090 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 230303 (1995)
220. WO PCT 9612407; *Chem. Abstr.*, **125**, 28275 (1996)
221. Пат. 5591759 США; *РЖХим.*, 5 О 404П (1998)
222. Пат. 5523020 США; *РЖХим.*, 10 О 921П (1998)
223. Заявка 594440 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 258107 (1994)
224. Пат. 552423 США; *РЖХим.*, 9 О 436П (1999)
225. Заявка 08-198714 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 240850 (1996)
226. Заявка 08-38195 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 311832 (1996)
227. Заявка 08-38196 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 311833 (1996)
228. Пат. 5908931 США; *РЖХим.*, 07 О 47П (2000)
229. Заявка 07-196403 Япония; *Chem. Abstr.*, **123**, 342819 (1995)
230. Заявка 06-40812 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 29270 (1994)
231. Заявка 706974 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 324873 (1996)
232. Заявка 08-20676 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 319797 (1996)
233. Пат. 5670055 США; *Chem. Abstr.*, **127**, 298502 (1997)
234. W.W.Bingaman, G.L.Willingham. *Int. Biodeter. Biodegr.*, **34**, 387 (1994); *Chem. Abstr.*, **124**, 79433 (1996)
235. Пат. 6010693 США; *РЖХим.*, 1 О 377П (2001)
236. Заявка 19654147 Германия; *РЖХим.*, 13 О 436П (1999)
237. Заявка 542489 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 111272 (1993)
238. Заявка 05-163107 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 175864 (1993)
239. Заявка 05-170608 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 175869 (1993)
240. Заявка 05-286815 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 127766 (1994)
241. Пат. 5288693 США; *Chem. Abstr.*, **121**, 35595 (1994)
242. Заявка 06-87705 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 76166 (1994)
243. Заявка 06-148957 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 241882 (1994)
244. Заявка 06-227916 Япония; *Chem. Abstr.*, **121**, 295095 (1994)
245. Заявка 07-258009 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 23925 (1996)
246. Заявка 686346 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 79443 (1996)
247. Заявка 686347 Европа; *Chem. Abstr.*, **124**, 79444 (1996)
248. W.Anker. *Microb. Materialerstoerung Materialschutz*, 151 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 236544 (1996)
249. Пат. 5494588 США; *Chem. Abstr.*, **124**, 241661 (1996)
250. Заявка 08-165206 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 161120 (1996)
251. Заявка 07-330520 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 223707 (1996)
252. Заявка 07-277910 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 48313 (1996)
253. Заявка 07-277911 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 48314 (1996)
254. Заявка 08-239694 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 3076 (1997)
255. Пат. 5670529 США; *Chem. Abstr.*, **127**, 283428 (1997)
256. Заявка 09-209272 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 221913 (1997)
257. Заявка 834253 Европа; *Chem. Abstr.*, **128**, 254064 (1998)
258. Заявка 10-27381 Япония; *Chem. Abstr.*, **128**, 174208 (1998)
259. Заявка 827939 Европа; *Chem. Abstr.*, **128**, 196442 (1998)
260. Пат. 5703105 США; *Chem. Abstr.*, **128**, 106408 (1998)
261. Пат. 169519 Польша; *РЖХим.*, 17 О 376П (1997)
262. Заявка 774444 Европа; *Chem. Abstr.*, **127**, 55587 (1997)
263. Заявка 09-263504 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 342912 (1997)
264. Заявка 19651351 Германия; *РЖХим.*, 16 О 440П (1999)
265. Заявка 19734244 Германия; *РЖХим.*, 07 О 138П (2000)
266. Заявка 04-290806 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 118948 (1993)
267. Заявка 08-193014 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 240846 (1996)
268. Заявка 09-151101 Япония; *Chem. Abstr.*, **127**, 132269 (1997)
269. Заявка 08-183703 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 188330 (1996)
270. Заявка 08-183704 Япония; *Chem. Abstr.*, **125**, 188331 (1996)
271. Заявка 08-253404 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 28030 (1997)

272. J.J.Sheets, A.Schmidt, J.G.Samaritoni, J.M.Gifford. *J. Agr. Food Chem.*, **45**, 4826 (1997)
273. Заявка 19542372 Германия; *Chem. Abstr.*, **127**, 50631 (1997)
274. Заявка 08-23136 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 3075 (1997)
275. Заявка 08-245561 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 31346 (1997)
276. Пат. 5952359 США; *РЖХим.*, 09 О 384П (2001)
277. R.Hara, E.Nakai, H.Hisamichi, N.Nagano. *J. Antibiot.*, **47**, 477 (1994)
278. Пат. 5338857 США; *Chem. Abstr.*, **123**, 83354 (1995)
279. Заявка 578477 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 261340 (1994)
280. WO PCT 9500501; *Chem. Abstr.*, **124**, 55954 (1996)
281. Заявка 587378 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 290112 (1994)
282. M.J.Ashton, D.C.Cook, G.Fenton, J.-A.Karlsson, M.N.Palfreyman, D.Raeburn, A.J.Ratcliffe, J.E.Souness, S.Thurairatham, N.Vicer. *J. Med. Chem.*, **37**, 1696 (1994)
283. WO PCT 9815530; *Chem. Abstr.*, **128**, 294695 (1998)
284. Заявка 0994107 Европа; *РЖХим.*, 19 О 117П (2000)
285. U.Lipnicka, Z.Machon. *Acta Pol. Pharm.*, **54**, 207 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 346328 (1997)
286. Заявка 07-324007 Япония; *Chem. Abstr.*, **124**, 253329 (1996)
287. R.Devos, Y.Guisez, G.Plaetinck, S.Cornelis, J.Tavernier, J.van der Heyden, L.H.Foley, J.E.Scheffler. *Eur. J. Biochem.*, **225**, 635 (1994)
288. WO PCT 94 14801; *Chem. Abstr.*, **121**, 179617 (1994)
289. О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Успехи химии*, **70**, 382 (2001)
290. I.T.Forbes, P.Ham, D.H.Booth, R.T.Martin, M.Thompson, G.S.Baxter, T.P.Blackburn, A.Glen, G.A.Kennet, M.D.Wood. *J. Med. Chem.*, **38**, 2524 (1995)
291. I.T.Forbes, G.E.Jones, O.E.Murphy, V.Holland, G.S.Baxter. *J. Med. Chem.*, **38**, 855 (1995)
292. О.Н.Зефирова, Н.С.Зефиров. *Журн. орг. химии*, **36**, 1273 (2000)
293. L.Matzen, B.Ebert, T.B.Stensbol, B.Frolund, J.W.Jaroszewski, P.Krogsgaard-Larsen. *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 1569 (1997)

ISOTHIAZOLES (1,2-THIAZOLES): SYNTHESIS, PROPERTIES AND PRACTICAL USE

R.V.Kaberdin, V.I.Potkin

*Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus
13, Ul. Surganova, 220072 Minsk, Belarus, Fax +37(517)284–1679*

The most recent achievements in the chemistry of isothiazoles are surveyed and described systematically. The main practical applications of isothiazole derivatives are considered.
Bibliography — 293 references.

Received 3rd June 2002