

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

Р.В.Кабердин, В.И.Поткин

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси  
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.<sup>1</sup>

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 высокоэффективными медицинскими препаратами, не уступающими по своей активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов ампициллину.<sup>2,3</sup> В последнее десятилетие XX в. среди изотиазолов найдены препараты для лечения болезни Альцгеймера,<sup>4</sup> противовоспалительные, противотромбозные и противоконвульсивные средства,<sup>5,6</sup> ингибиторы сериновых протеаз,<sup>7,8</sup> получены физиологически активные соединения, взаимодействующие с глутаматными рецепторами.<sup>9</sup> На основе изотиазолов предложены ингибиторы транспорта ауксинов,<sup>10–14</sup> которые используют в смесях с гербицидами

для усиления действия последних. Производные изотиазола обладают синергическим эффектом также при добавлении их к другим биоцидным препаратам.<sup>15–19</sup> Смеси, содержащие производные изотиазола, применяют для защиты полимеров, красителей, моющих средств,<sup>20</sup> кожаных изделий,<sup>21</sup> для обеззараживания пигментов, латексов, продуктов питания,<sup>22</sup> сточных вод,<sup>23</sup> в качестве необрастающих покрытий (антифоулингов).<sup>24,25</sup> Недавно появились данные об использовании изотиазолов в цветной фотографии как стабилизаторов фотоматериалов,<sup>26,27</sup> а также в качестве красящей основы для принтеров.<sup>28,29</sup> 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.<sup>30</sup>

Первоначальные сведения по химии изотиазолов были обобщены в обзорах Вулдриджа с соавт.<sup>31,32</sup> Дальнейшие успехи в области синтеза и реакций изотиазолов отражены в обзорах<sup>33–39</sup>, большинство из которых малоизвестны для отечественного читателя, и в монографиях<sup>40–45</sup>, 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-Вейля<sup>46</sup>, 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.<sup>47</sup> Кроме того, изотиазолы и их бензоаннелированные аналоги обсуждаются в книге «Общая органическая химия».<sup>48</sup>

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 полноты изложения в отдельных случаях привлечены более ранние источники, в которых обсуждаются методы получения изотиазолов.

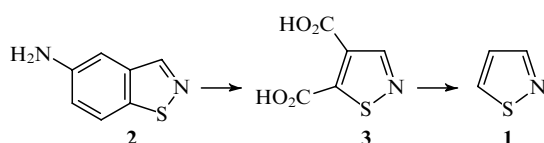
**Р.В.Кабердин.** Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории элементоорганических соединений ИФОХ НАН Беларуси. Телефон: (017)284–1600, e-mail: ifoch@ifoch.bas-net.by  
Область научных интересов: химия хлоралифатических соединений, синтез гетероциклических веществ.

**В.И.Поткин.** Доктор химических наук, член-корреспондент НАН Беларуси, 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-аминобензо-1,2-изотиазола (2) щелочным раствором перманганата калия с последующим декарбоксилированием изотиазол-4,5-дикарбоновой кислоты (3).<sup>1, 49</sup>



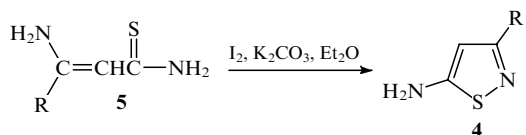
Этот метод синтеза имеет лишь историческое значение. В дальнейшем изотиазолы синтезировали из более простых и доступных веществ.

### 1. Синтез изотиазолов на основе реакций циклизации

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

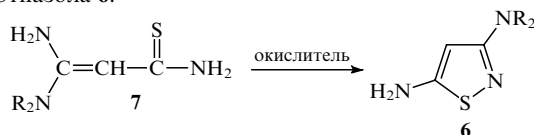
#### а. Получение изотиазолов из соединений, содержащих группировку N—C—C—S

Метод построения изотиазольного цикла из соединений, в которых имеется готовый фрагмент N—C—C—S, является наиболее привлекательным. Так, различные 5-аминопроизводные изотиазола 4 могут быть получены окислением амидов 2-аминоалк-1-антикарбоновых кислот 5.<sup>50</sup>



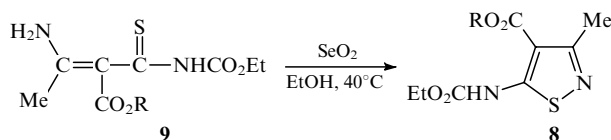
R = Et, Pr<sup>i</sup>, Bu<sup>n</sup>, Bu<sup>t</sup>, Bu<sup>t</sup>, cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>.

При окислении амидов 3-амино-3-(диалкиламино)тиоакриловой кислоты 7 образуются 3,5-диаминопроизводные изотиазола 6.<sup>51</sup>



R = Alk.

Недавно был разработан способ получения алкиловых эфиров 3-метил-5-этоксикарбониламиноизотиазол-4-карбоновой кислоты (8) путем окисления диоксидом селена замещенных тиамидов 9.<sup>52</sup>

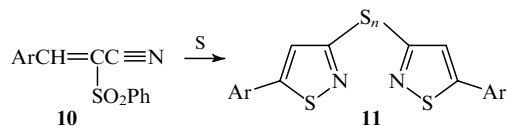


R = Me, Et.

### б. Синтез изотиазолов из серы и соединений, содержащих фрагмент C—C—C—N

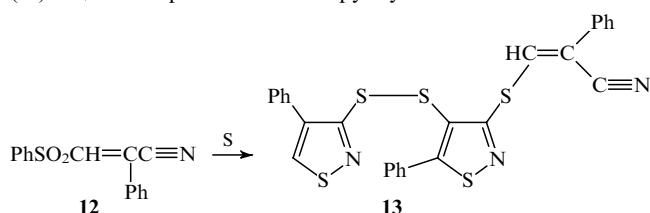
Построение изотиазольного цикла из серы и соединений, содержащих фрагмент C—C—C—N, относительно мало изучено. В этом способе используют главным образом нитрилы.<sup>46</sup>

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).<sup>53</sup>



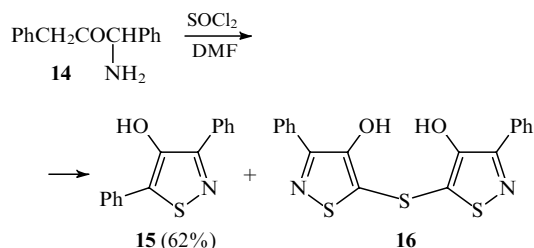
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; n = 2, 3.

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

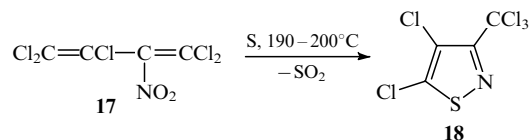


Предполагают, что электрохимический синтез серосодержащих соединений осуществляется путем элиминирования фенилсульфонильной группы, сопровождаемого присоединением полисульфидного аниона, который получается при электровосстановлении элементарной серы.

Согласно патентным данным<sup>54</sup> замещенные α-аминокетоны взаимодействуют с хлористым тионилем, давая соответствующие 4-гидроксизотиазолы. Так, реакция аминокетона 14 с SOCl<sub>2</sub> 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,<sup>55–57</sup> что 2-нитропентахлорбута-1,3-диен (17) при нагревании с серой подвергается гетероциклизации с образованием 3-трихлорметил-4,5-дихлоризотиазола (18).



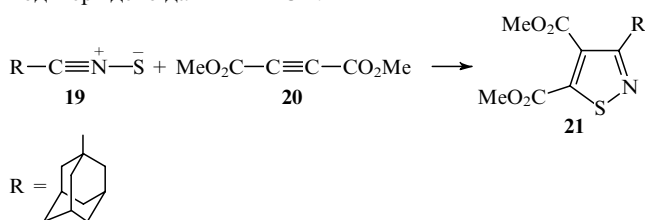
Это — новый подход к построению изотиазольного цикла. Известно, что взаимодействие галогензамещенных бутенов и бутадиенов с серой является методом получения соответствующих галогенпроизводных тиафена.<sup>58</sup> В случае нитродиена 17 процесс протекает по другому пути: в гетероциклизации принимает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

ратуры молекулы серы существуют в виде реакционноспособных бирадикалов  $S_{11}$ .<sup>59</sup>

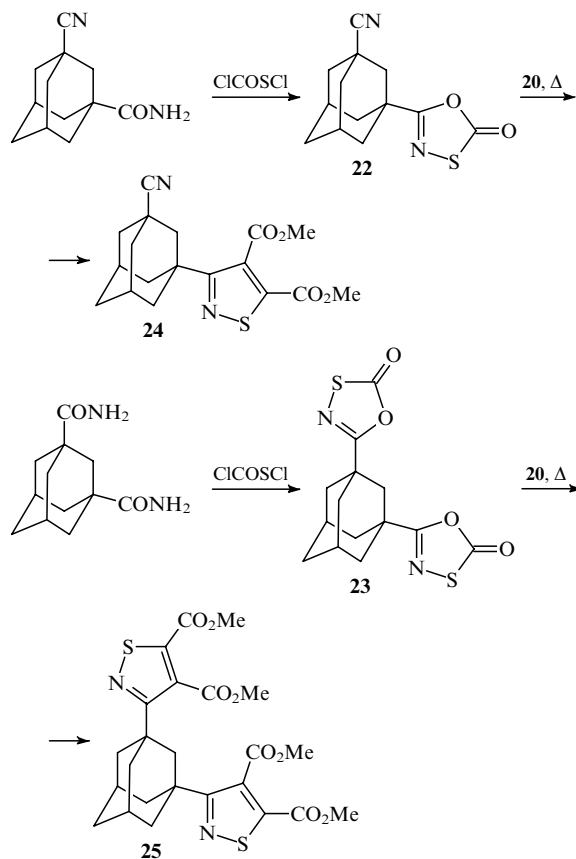
#### в. Получение изотиазолов реакциями циклоприсоединения и конденсации

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

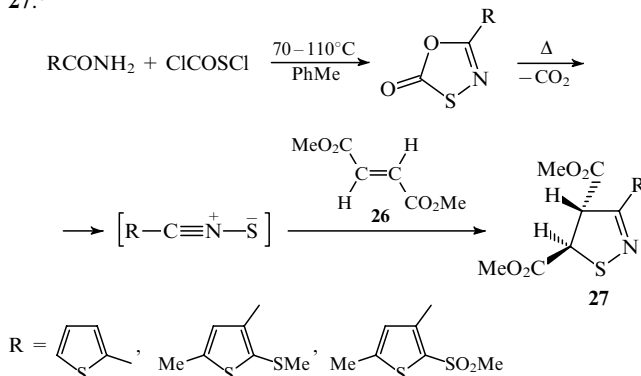
Так, 1,3-диполярное присоединение нитрилсульфида **19** к диметилловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты (**20**) приводит к производному изотиазола **21**, строение которого подтверждено данными PCA.<sup>60</sup>



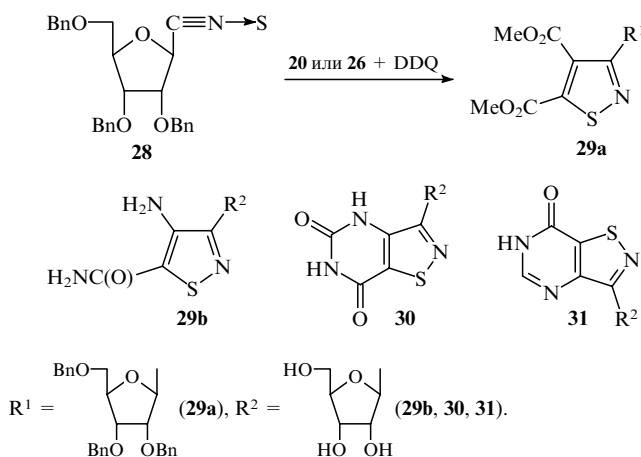
При взаимодействии 3-(2-оксо-1,3,4-оксатиазол-5-ил)-1-цианоадамантана (**22**) и 1,4-бис(2-оксо-1,3,4-оксатиазол-5-ил)адамантана (**23**), полученных из амидов соответствующих адамантанкарбоновых кислот и хлорсульфенилкарбонилхлорида, с алкином **20** вначале происходит декарбоксилирование оксатиазолонового 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**).<sup>61</sup>



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

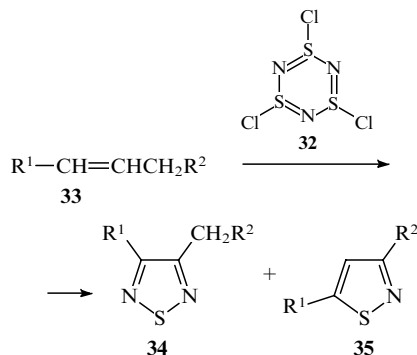


Циклоприсоединение 3,4,6-три-*O*-бензил-2,5-ангидро-*D*-аллононитрил-*N*-сульфида (**28**) к диметилацетилендикарбоксилату (**20**) или диметилфумарату (**26**) и последующее окисление продуктов реакции 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) приводит к бензилзамещенному 3-(β-*D*-рибофуранозил)изотиазолдикарбоксилату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

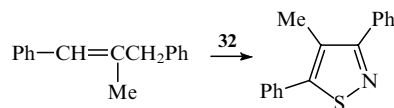


Весьма перспективным представляется метод синтеза изотиазолов с участием 1,3,5-трихлор-1,3,5,2,4,6-тритиатриазина (**32**).

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.<sup>64</sup>

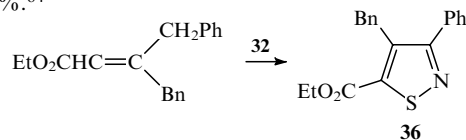


Так, 1,3-дифенилпропен (**33**,  $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ ) реагирует с двумя эквивалентами соединения **32** в кипящем  $\text{CCl}_4$ , давая 3,5-дифенилизотиазол **35** с выходом 53%. Введение заместителя к центральному атому углерода аллильной системы подавляет образование тиадиазолов. Из 2-метил-1,3-дифенилпропена образуется 4-метил-3,5-дифенилизотиазол также без примеси соответствующего тиадиазола.



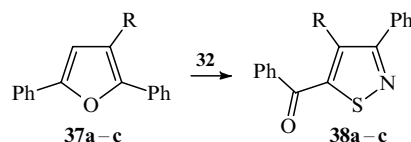
Наличие терминальных электроноакцепторных групп в аллильных производных **33** повышает их реакционную способность по отношению к реагенту **32**.<sup>64</sup>

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-дипензилакрилатом получается изотиазол **36** с выходом 66%.<sup>64</sup>



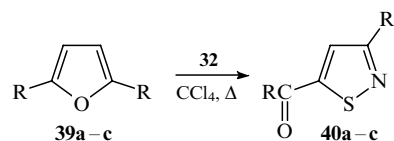
Тритиазинтрихлорид **32** может быть использован для синтеза производных изотиазола из других гетероциклических соединений.

Так, в работах<sup>65–67</sup> было показано, что ди- и тризамещенные фураны **37a–c** под действием тритиазинтрихлорида **32** в кипящем  $\text{CCl}_4$  превращаются в одну стадию в 5-бензоил-изотиазолы **38a–c** с высокими выходами.



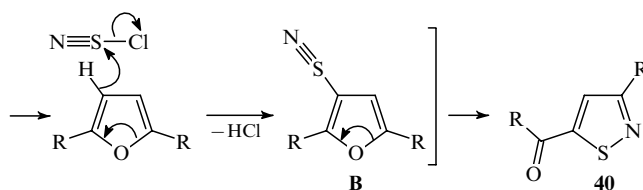
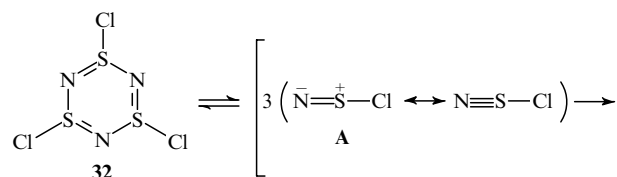
$R = \text{H (a)}, \text{Ph (b)}, \text{Br (c)}$ .

2,5-Дизамещенные фураны **39a–c** при кипячении в  $\text{CCl}_4$  или толуоле дают с соединением **32** аналогичные продукты **40a–c** с выходами 50–60%.<sup>65</sup>



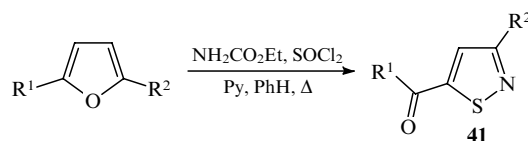
$R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (a)}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (b)}, \text{Bu}^t \text{ (c)}$ .

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



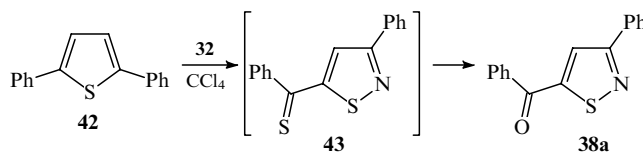
В работе<sup>68</sup> показано, что полностью замещенные фураны не реагируют с реагентом **32**, поскольку для элиминирования  $\text{HCl}$  необходимо наличие атома водорода в  $\beta$ -положении исходного фурана.

Еще один путь получения 5-ацилзамещенных изотиазолов **41** основан на взаимодействии 2,5-дизамещенных фуранов с этилкарбаматом,  $\text{SOCl}_2$  и пиридином.<sup>68</sup>

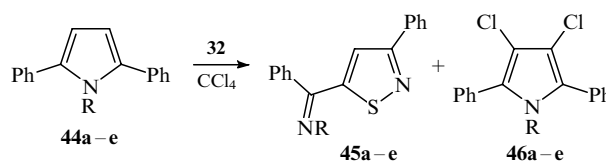


$R^1 = R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Bu}^t$ ;  $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, R^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ .

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**.<sup>69</sup>



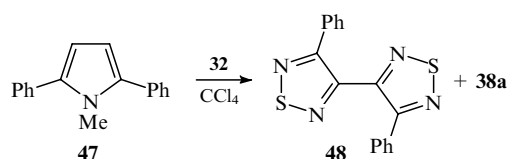
Взаимодействие *N*-замещенных 2,5-дифенилпирролов **44a–e** с соединением **32** приводит к смеси тиазолизамещенных иминов **45a–e** и 3,4-дихлорпроизводных пиррола **46a–e**. Соотношение продуктов реакции зависит от природы заместителя *R*.<sup>69</sup>



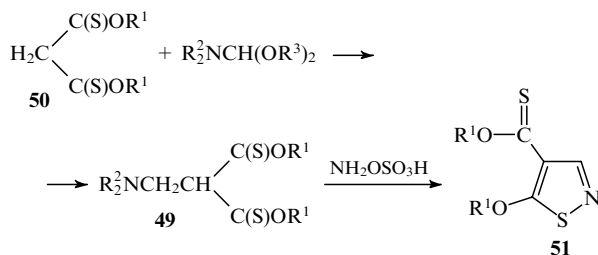
$R = \text{Ph (a)}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4 \text{ (b)}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4 \text{ (c)}, \text{MeOC(O) (d)}, \text{Bu}^t\text{OC(O)H (e)}$ .

Соединения **45b,e** образуются в виде двух геометрических изомеров. Имин **45b** легко гидролизуетсся с образованием кетона **38a**. Получившийся из *N*-метоксикарбонилпиррола (**44d**) имин **45d** уже при комнатной температуре полностью гидролизуетсся, 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.<sup>69</sup>



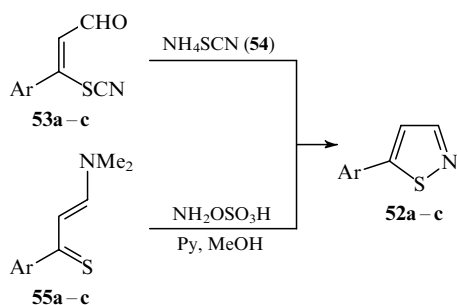
Конденсация 2-диалкиламинометилдитиомалонатов **49** (продуктов взаимодействия дитиомалонатов **50** с ацетальми формамида) с гидросиламин-*O*-сульфокислотой ведет к изотиазолам **51**.<sup>70</sup>



$\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{Me, Et}; \text{R}^2 = \text{Me, Ph}$ .

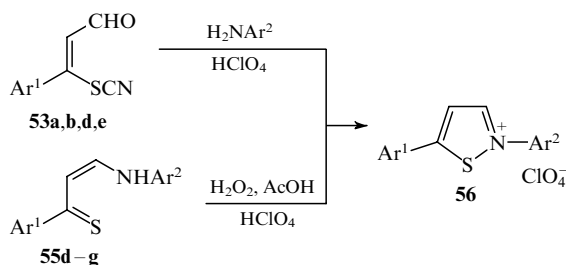
Шульце с соавт.<sup>71</sup> разработал два способа синтеза изотиазолов **52a–c**, содержащих фторзамещенные арильные группы. Первый путь основан на взаимодействии  $\beta$ -тиоцианатокарбонильных альдегидов **53a,b** с тиоцианатом аммония (**54**). При этом изотиазолы **52a,b** получены с хорошими выходами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

Второй путь основан на использовании в качестве исходных соединений енамиотионов **55a–c**, которые при взаимодействии с гидросиламин-*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**).

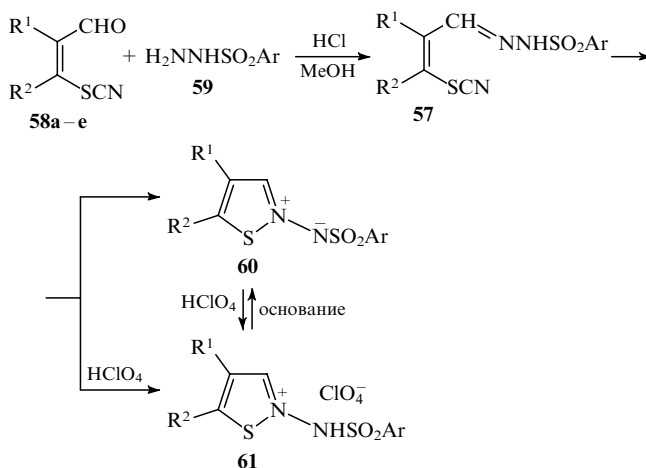
Кроме того, на основе коричневых альдегидов **53a,b,d,e** и енамиотионов **55d–g** разработаны пути получения изотиазолиевых солей **56**.<sup>71</sup>



$\text{Ar}^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**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**);  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ ,  $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ .

При синтезе 4-тиоцианато-1-аза-1,3-диенов **57** из  $\beta$ -тиоцианатозамещенных  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов **58** и аренсульфогидразидов **59** происходит их циклоконденсация. Продуктами реакции являются *N*-арилсульфонило-

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



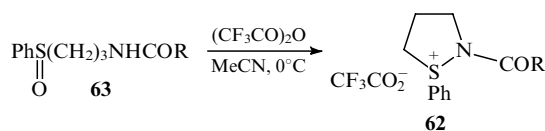
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$  (**a**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$  (**b**);

$\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 3$  (**c**),  $4$  (**d**),  $5$  (**e**);

$\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$ ,  $2,4,6\text{-Pr}_3\text{C}_6\text{H}_2$ .

Таким образом, реакции непредельных тиоцианатоальдегидов с аренсульфогидразидами в зависимости от природы заместителей  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{Ar}$  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**.

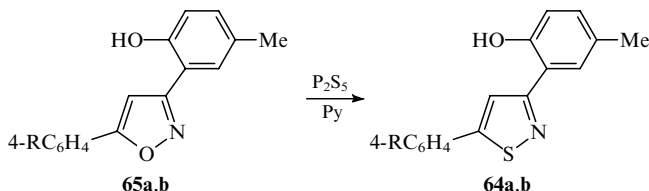
Разработан удобный метод синтеза трифторацетатов *N*-ацилизотиазолидиния **62** действием ангидрида трифторуксусной кислоты на *N*-ациламиносульфоксиды **63**.<sup>74</sup>



$\text{R} = \text{Bu}^t, \text{Ph}$ .

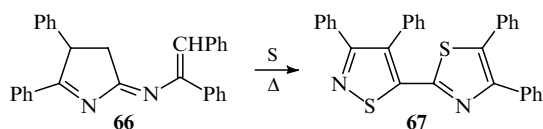
## 2. Синтез изотиазолов из других гетероциклических соединений

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 пентасернистым фосфором в пиридине.<sup>75</sup>

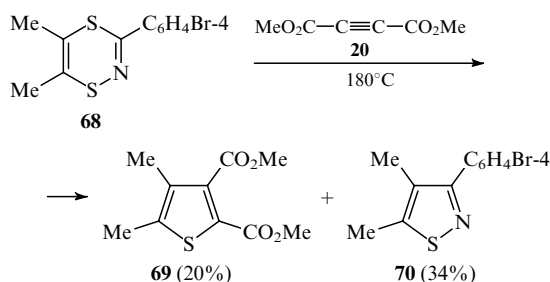


$\text{R} = \text{H}$  (**a**),  $\text{MeO}$  (**b**).

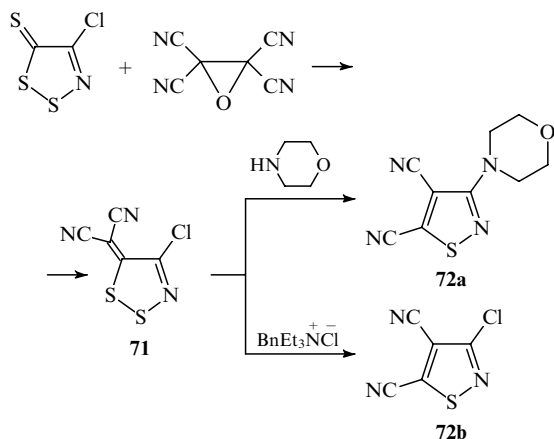
Реакция 3,4-дигидро-2-имино-2*H*-пиррола **66** с серой при нагревании сопровождается дегидрированием и включением атома серы в пиррольное кольцо с образованием ранее неизвестных тиазолизотиазолов **67**.<sup>76</sup>



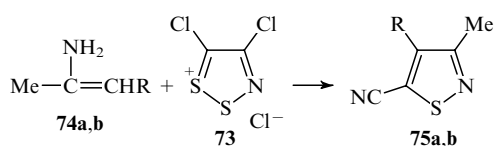
Проведено исследование термической фрагментации 1,4,2-дителиазин в присутствии диенофилов, целью которого был синтез 1,4-дителинов.<sup>74</sup> Установлено, что производные 1,4,2-дителиазина **68** реагируют с диметилловым эфиром ацетиллендикарбоновой кислоты (**20**) при нагревании в *o*-дихлорбензоле, давая смесь диметилловым эфира 4,5-диметилтиофен-2,3-дикарбоновой кислоты (**69**) и 3-(4-бромфенил)-4,5-диметилизотиазола (**70**). Последний образуется при термоллизе дителиазина **68** с потерей атома серы из положения 4.<sup>77</sup>



Недавно предложен новый метод образования изотиазольного цикла на основе 5-дицианометилден-4-хлор-5*H*-1,2,3-дителиазола (**71**), полученного конденсацией 4-хлор-1,2,3-дителиазол-5-тиона с тетрацианэтиленоксидом. При действии на нитрил **71** морфолина или хлорида бензилтриэтил-аммония образуются соответственно 3-морфолино- (**72a**) и 3-хлор-изотиазол-4,5-дикарбонитрилы (**72b**).<sup>78</sup>

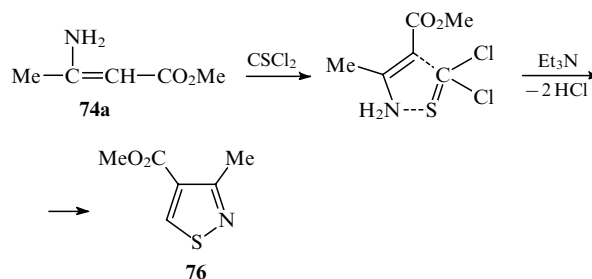


Разработан новый достаточно простой способ получения изотиазолов из первичных енаминов и 4,5-дихлор-1,2,3-дителиазолийхлорида (**73**). Так, при взаимодействии метил-3-аминокротоната (**74a**) и 3-аминокротонитрила (**74b**) с солью **73** в мягких условиях (20°C, дихлорэтан) получены 3-метил-4-метоксикарбонил-5-цианоизотиазол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



R = CO<sub>2</sub>Me (a), CN (b).

Авторы работы<sup>79</sup> 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.<sup>80</sup>

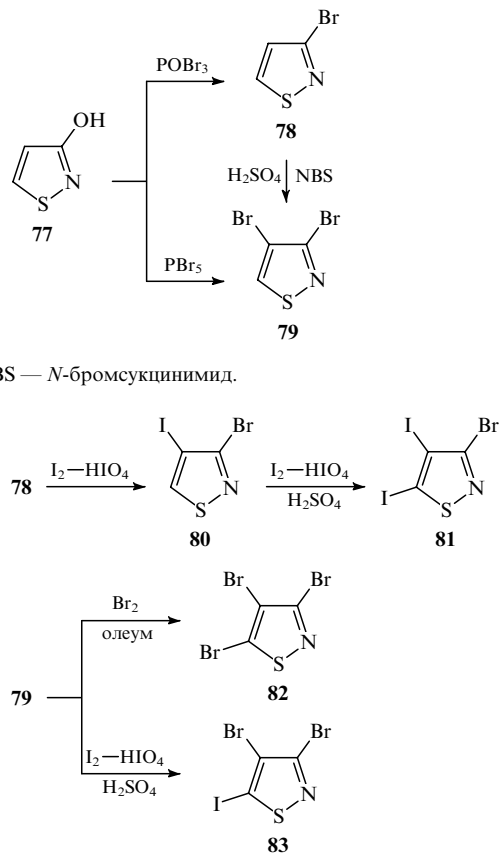


### 3. Синтез новых производных изотиазола модификацией соединений, содержащих изотиазольный цикл

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

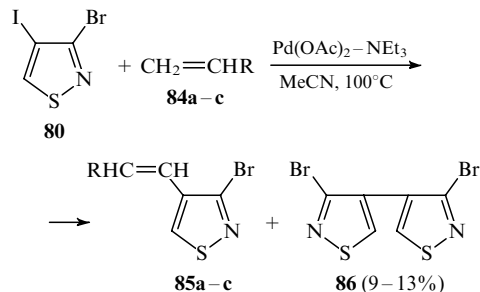
#### а. Реакции замещения

Недавно российскими химиками разработаны новые методы синтеза различных галогензамещенных изотиазолов.<sup>81–83</sup> Так, на основе доступного 3-гидроксиизотиазола (**77**) получены бром- и иодсодержащие изотиазолы **78–83**.<sup>81</sup>



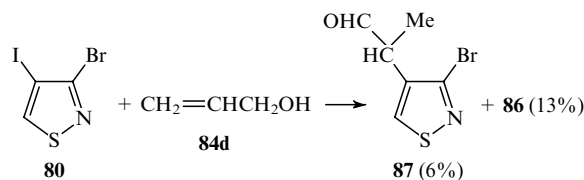
Изучена возможность получения алкилгалогенизотиазолов путем катализируемого палладием кросс-сочетания галогенпроизводных **80** и **83** с терминальными алкенами **84a–d** (реакция Хека).<sup>82</sup> Оказалось, что 3,4-дибром-5-иод-

изотиазол (**83**) не реагирует с алкенами в выбранных условиях. 3-Бром-4-иодизотиазол **80** вступает в реакцию Хека с алкенами **84a–c** в присутствии каталитической 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.

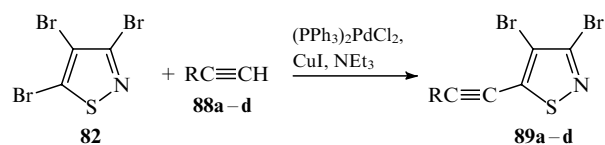


R = Ph (**a**, 60%),  $\text{CO}_2\text{Me}$  (**b**, 29%), CN (**c**, 33%).

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



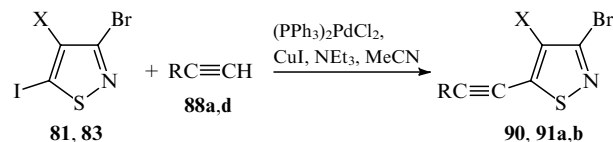
Бром- и иодсодержащие изотиазолы в условиях металлокомплексного катализа взаимодействуют с терминальными алкинами.<sup>83</sup> Так, трибромизотиазол (**82**) реагирует с фенилацетиленом (**88a**), окт-1-ином (**88b**), пропаргильным спиртом (**88c**) и метоксиметилацетиленом (**88d**) в присутствии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



R = Ph (**a**),  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$  (**b**),  $\text{CH}_2\text{OH}$  (**c**),  $\text{CH}_2\text{OMe}$  (**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-диин.

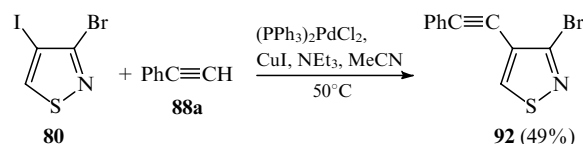
Следует отметить, что незамещенный ацетилен не вступает в реакцию кросс-сочетания с изотиазолом **82** даже при  $80^\circ\text{C}$ : в реакционной смеси был обнаружен лишь продукт частичного восстановления трибромида **82** — 3,4-дибромизотиазол (**79**). Последний не реагировал с фенилацетиленом, т.е.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



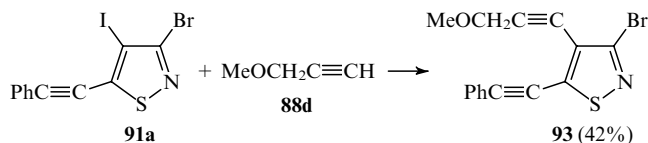
Соединения	X	R
<b>90</b>	Br	Ph
<b>91a</b>	I	Ph
<b>91b</b>	I	$\text{CH}_2\text{OMe}$

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

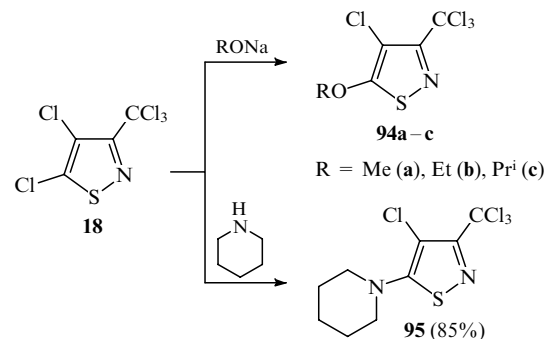
3-Бром-4-иодизотиазол (**80**) способен вступать в реакцию кросс-сочетания с фенилацетиленом (**88a**) в условиях металлокомплексного катализа, образуя 3-бром-4-(фенилэтинил)-изотиазол (**92**).<sup>83</sup>



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.<sup>83</sup>

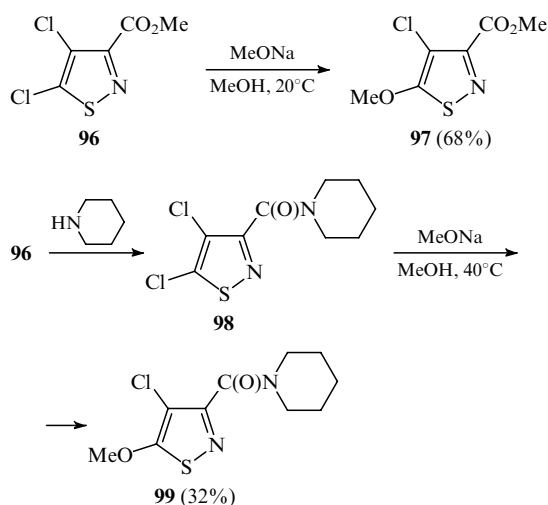


4,5-Дихлор-3-трихлорметилизотиазол (**18**) гладко взаимодействует с различными нуклеофильными реагентами, при этом замещается атом хлора в положении 5 изотиазольного цикла. Так, с метилатом, этилатом и изопропилатом натрия образуются соответствующие 5-алкокси-4-хлор-3-трихлорметилизотиазолы (**94a–c**)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

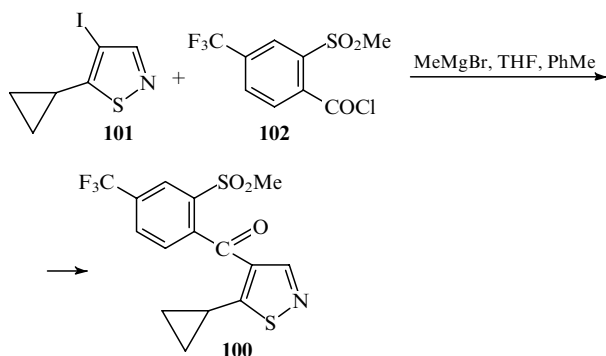


Взаимодействие метилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**96**) с метилатом натрия в метаноле при  $20^\circ\text{C}$  протекает аналогично, давая метиловый эфир 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**97**).<sup>84</sup> При более высокой температуре наблюдается омыление

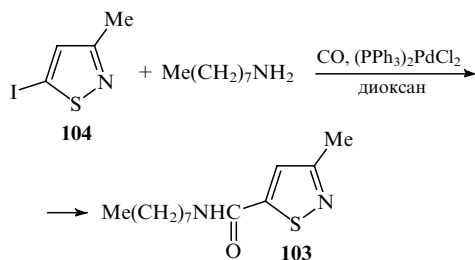
эфира **96**. Реакция метилата натрия с пиперидидом 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**98**), полученным действием пиперидина на эфир **96**, приводит к соединению **99** — продукту замещения на метоксигруппу атома хлора в положении 5.<sup>84</sup>



На основе замещенных 4-иодизотиазолов разработаны пути получения большого числа различных 4-ароил- и 4-гетароилизотиазолов.<sup>85–88</sup> Примером синтеза таких соединений может быть получение 4-(2-метилсульфонил-4-трифторметилбензоил)-5-циклопропилизотиазола (**100**) из 4-иод-5-циклопропилизотиазола (**101**), который обрабатывают метилмагнийбромидом и 2-метилсульфонил-4-трифторметилбензоилхлоридом (**102**).

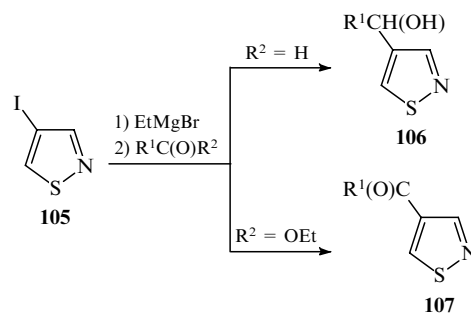


*N*-Алкилизотиазолкарбоксамиды синтезируют из иодизотиазолов действием CO и аминов в присутствии палладиевых катализаторов.<sup>89</sup> Так, *N*-октил-3-метилизотиазол-5-карбоксамид (**103**) был получен в результате нагревания при 100°C в течение 6 ч смеси 5-иод-3-метилизотиазола (**104**), октиламина и трифенилфосфина в атмосфере CO (10 атм) в присутствии (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>.



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**.<sup>90</sup>



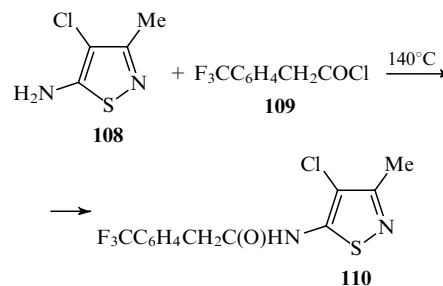
R<sup>1</sup> = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ph; R<sup>2</sup> = H, OEt.

При взаимодействии изотиазол-5-иллития с хлоридом золота(I) или с тетрагидротиофен(пентафторфенил)золотом были впервые получены изотиазолильные комплексы золота(I), которые при протонировании или алкилировании давали соответствующие изотиазолилиденные комплексы.<sup>91</sup>

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

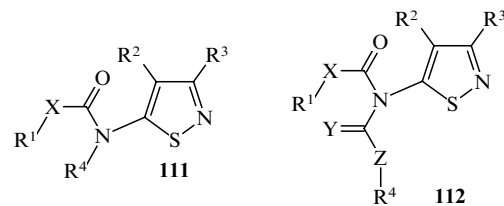
В связи с целенаправленным изучением биологических свойств функционально замещенных изотиазолов в последние годы интенсивно ведутся работы по созданию методов получения этих соединений на основе известных amino- и гидроксизотиазолов, изотиазолкарбоновых кислот и их хлорангидридов и т.д., а также путем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

При нагревании смеси 3-метил-4-хлор-5-аминоизотиазола (**108**) и хлорангидрида (4-трифторметилфенил)уксусной кислоты (**109**) в ксилоле получен изотиазол-5-иламид **110**.<sup>92</sup>



С использованием хлорангидридов более сложного строения и aminoизотиазолов с разнообразными заместителями в положениях 3 и 4 было получено большое число новых изотиазол-5-иламидов, имеющих практическое применение.<sup>92,93</sup>

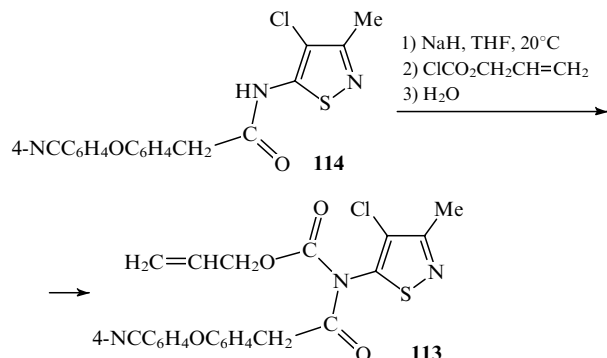
Разработаны<sup>94–96</sup> способы получения ацилированных 5-аминоизотиазолов типа **111** и **112**.



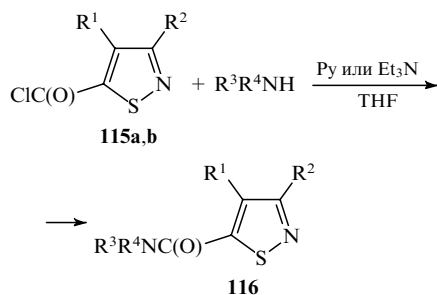
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, CN, NO<sub>2</sub>, CHO, алкил, галогеналкил, алкоксиалкил, алкилокси, алкилтио;  
X = алкилен, алкиленокси; Y, Z = O, S.



Например, ацилированный 5-аминоизотиазол **113** получают из 3-метил-4-хлор-5-[4-(4-цианофенокси)фенил]ацетил-аминоизотиазола (**114**) действием NaH в тетрагидрофуране, а затем двукратного избытка аллилоксикарбонилхлорида.<sup>95</sup>



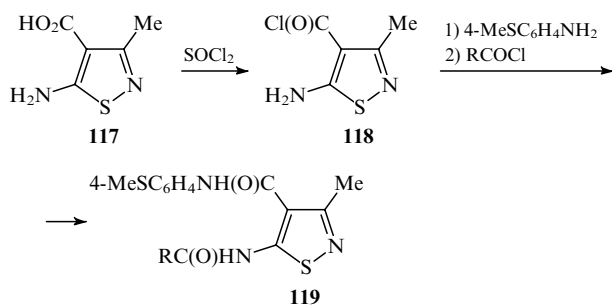
Карбоновые кислоты и хлорангидриды ряда изотиазола являются удобными исходными соединениями в синтезе амидов изотиазолкарбоновых кислот. Так, на основе хлорангидридов 3-метилизотиазол-5-карбоновой (**115a**) и 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновой (**115b**) кислот и различных аминов в присутствии триэтиламина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



$R^1 = H, R^2 = Me$  (**115a**);  $R^1 = R^2 = Cl$  (**115b**);  
 $R^3 = Ph, C_6H_5SO_2, 4-ClC_6H_4, 1,2,4$ -триазилил,  
 пиазолил, пиперазинил;  $R^4 = H, Et$ .

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

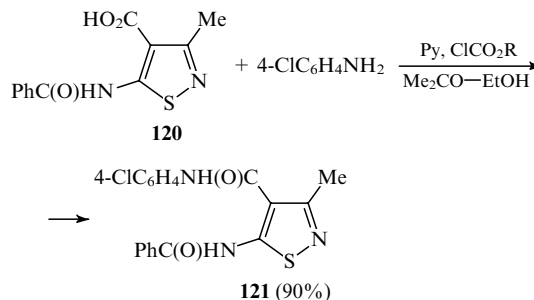
5-Амино-3-метилизотиазол-4-карбоновая кислота (**117**) является исходным веществом в синтезе амидов более сложного строения. Так, реакция хлорангидрида **118** с 4-метилтиоанилином и последующее ацилирование хлорангидридами приводит к амидам 5-ацетиламиноизотиазол-4-карбоновых кислот **119**.<sup>102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



$R = Me, Et, Ph$ .

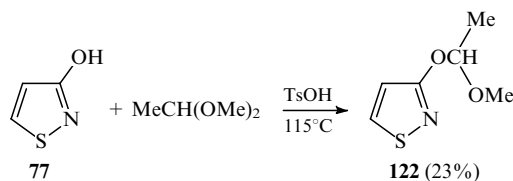
Взаимодействие 5-бензоиламино-3-метилизотиазол-4-карбоновой кислоты (**120**) с *n*-хлоранилином в присутствии

пиридина в качестве катализатора и алкоксикарбонилхлорида в качестве активирующего агента получен *n*-хлоранилид 5-бензоиламино-3-метилизотиазол-4-карбоновой кислоты (**121**).<sup>103</sup>

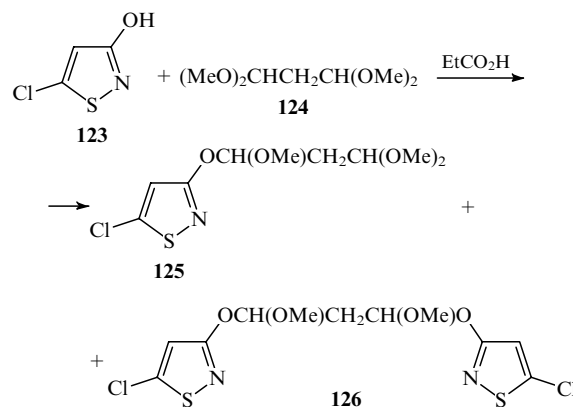


$R = Me, Et, Pr^n$ .

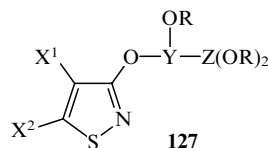
3-Гидроксиизотиазол и его 4-галогенпроизводные взаимодействуют с ацетальдами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с образованием смешанных ацеталей. Например, реакция изотиазола **77** с диметилацетальдегидом приводит к 3-(1-метоксиэтил)оксиизотиазолу (**122**).<sup>104</sup>



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

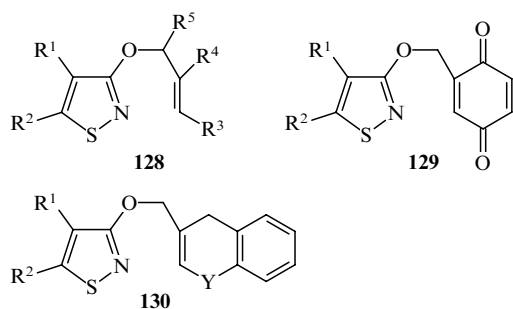


Аналогичным путем было получено большое число производных изотиазола общей формулы **127**.



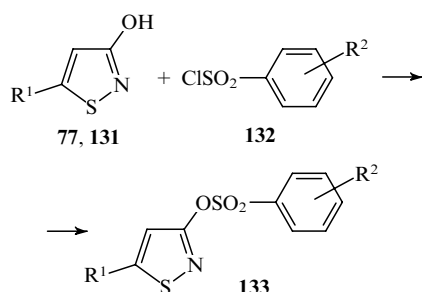
$R = Alk(C_1 - C_{18})$ ;  $X^1 = H, Br, Cl, Me$ ;  $X^2 = H, Br, Cl$ ;  
 $Y - Z = HC(CH_2)_nCH$ .

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



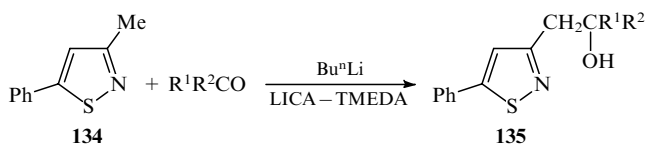
$R^1, R^2 = H, Cl$ , алкил ( $C_1 - C_4$ );  $R^3 = H$ , алкил, алкенил, алкинил, Ph и др.;  $R^4$  — различные электроноакцепторные группы;  $R^5 = H$ , алкил;  $Y = O, S, SO_2$ .

Изоthiazол 77 и его 5-метилтиопроизводное 131 при конденсации с аренсульфонилхлоридами 132 в присутствии основания образуют соответствующие 3-арилсульфонил-оксизотиазолы 133.<sup>107</sup>



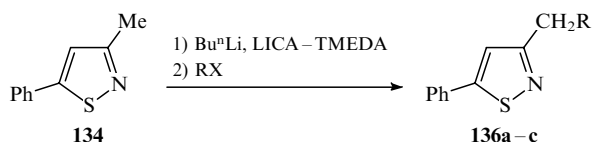
$R^1 = H$  (77), SMe (131);  $R^2 = H, 4-Me, 2-NO_2, 4-NO_2, 4-Br, 2-CO_2Et$ .

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'*-тетраметилэтилендиамин (LICA–TMEDA), приводит к гидроксипроизводным 135.<sup>108</sup>



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

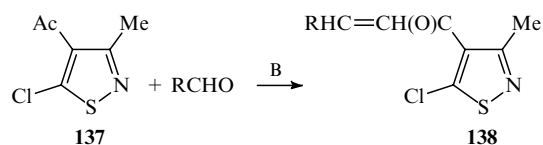
При алкилировании литиевого производного изотиазола 134 иодистыми или бромистыми алкилами образуются соединения 136a–c с выходами до 83%.<sup>109</sup>



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

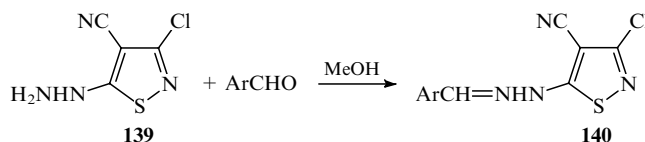
Конденсация 4-ацетил-3-метил-5-хлоризотиазола (137) с некоторыми ароматическими и гетероциклическими альдегидами протекает по метильной группе ацетильной группировки, не затрагивая метильной группы в положении 3

изотиазольного цикла. Продуктами реакции являются  $\alpha, \beta$ -непредельные карбонильные соединения 138.<sup>110</sup>



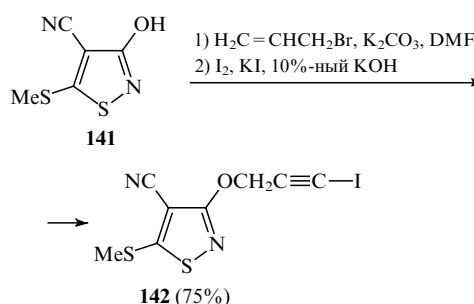
$R = 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-Me_2NC_6H_4, 2$ -фурил.

(3-Хлор-4-цианоизотиазол-5-ил)гидразин (139) реагирует с ароматическими альдегидами, давая соответствующие (3-хлор-4-цианоизотиазол-5-ил)гидразоны 140.<sup>111</sup>

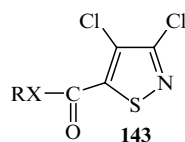


$Ar = Ph, 4-O_2NC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 2,4-Cl_2C_6H_3, 3-O_2NC_6H_4, 2,4-(O_2N)_2C_6H_3, 4-HOC_6H_4, 2-HOC_6H_4, 3-MeOC_6H_4, 2-MeOC_6H_4$ .

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.<sup>112</sup> Аналогичным способом синтезированы и другие производные цианоизотиазолов, содержащие в положениях 3 и 5 различные алкил-, алкенил- и алкинилокси(тио)группы.<sup>112</sup>



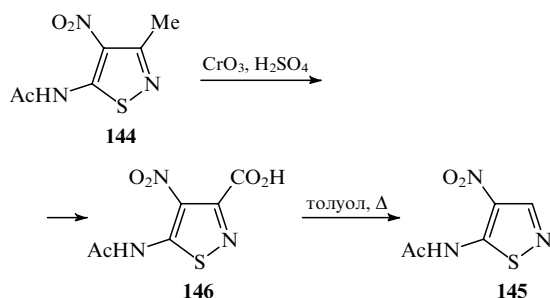
Недавно на основе хлорангидрида 115b синтезированы производные 3,4-дихлоризотиазол-5-карбоновой кислоты 143 ( $X = O, S; R$  — замещенные алкильные, арильные, гетероциклические остатки, содержащие галоген, CN,  $NO_2$ , карбонильную, галогеналкилтио- и другие группировки).<sup>113</sup>



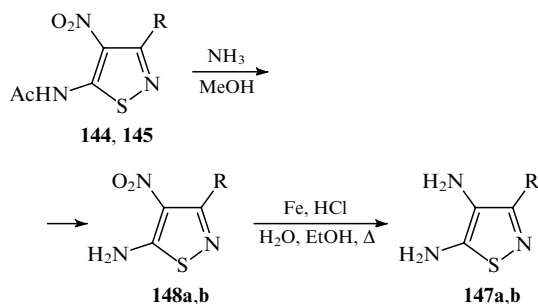
#### 4. Другие реакции получения изотиазолов

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.<sup>114</sup>

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

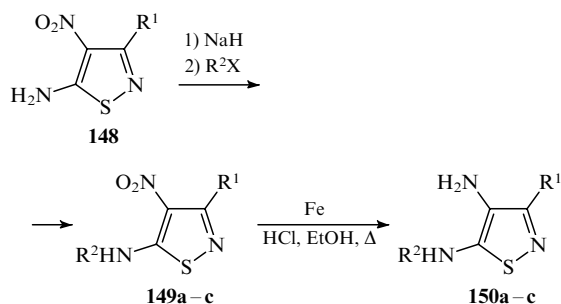


4,5-Диаминоизотиазолы **147a,b** получают из соединений **144**, **145** в результате дезацетилирования и восстановления нитрогруппы в производных **148a,b**.<sup>114</sup>



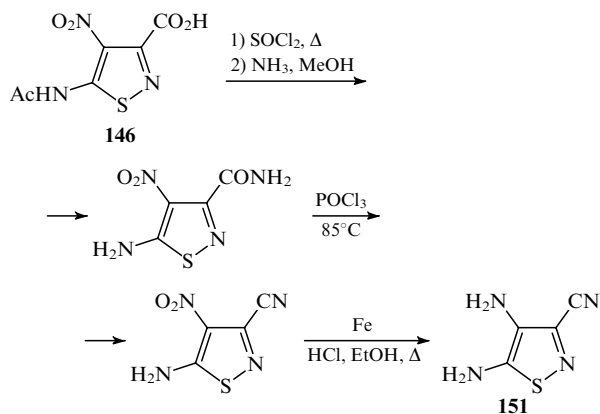
R = Me (a), H (b).

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**.<sup>115</sup>

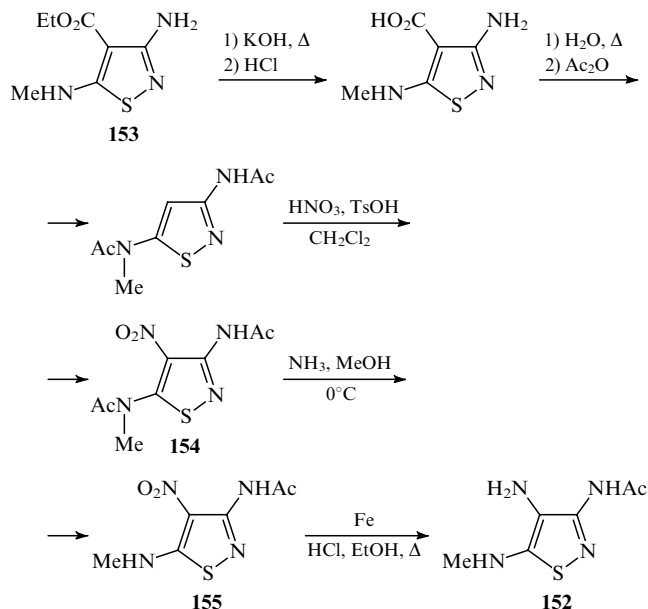


R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (a); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (b); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bu<sup>n</sup> (c).

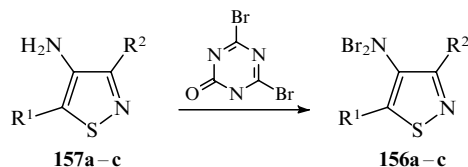
4,5-Диамино-3-цианоизотиазол (**151**) получен из 5-ацетиламино-4-нитроизотиазол-3-карбоновой кислоты (**146**) в четыре стадии, включающие превращение карбоксильной группы в нитрильную и восстановление нитропроизводного до диамина **151**.<sup>115</sup>



В синтезе 4-амино-3-ацетиламино-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-ацетиламино-5-(N-метиламино)-4-нитроизотиазола (**155**) завершают схему.<sup>115, 116</sup>



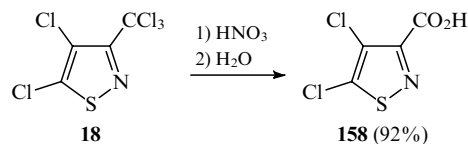
4-Дибромаминоизотиазолы **156a–c**, которые используют в синтезе бисизотиазолпиазинового цикла, получают при взаимодействии 4-аминоизотиазолов **157a–c** с дибромизоциануровой кислотой.<sup>117–119</sup>



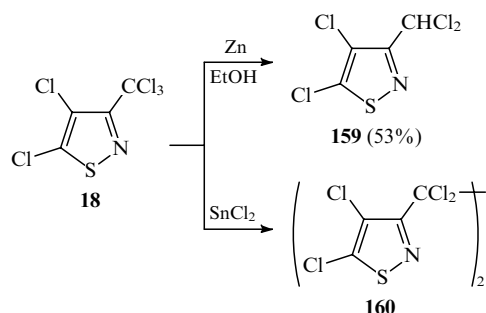
R<sup>1</sup> = Br: R<sup>2</sup> = Me (a), Ph (b); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl (c).

Способ получения 5-циано-3,4-дихлоризотиазола путем хлорирования продукта взаимодействия сероуглерода с NaCN в ДМФА<sup>120</sup> был усовершенствован.<sup>121</sup> 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.<sup>122</sup>

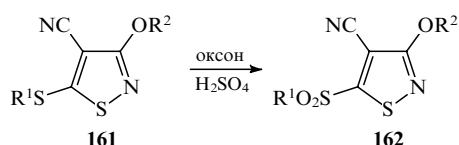
4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота (**158**) получена в результате гидролиза трихлорметильной группы в 4,5-дихлор-3-трихлорметилизотиазоле (**18**) дымящей азотной кислотой и последующей обработки реакционной смеси водой.<sup>56</sup>



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.<sup>56</sup>

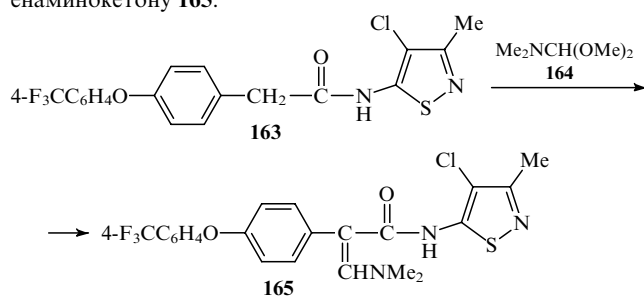


Окисление 5-алкил-3-алкокси-4-цианотиоизотиазолов **161** под действием оксона ( $2\text{KHSO}_3 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) протекает селективно по экзоциклическому атому серы и с высоким выходом приводит к соответствующим 5-алкилсульфонилизотиазолам **162**.<sup>123, 124</sup>

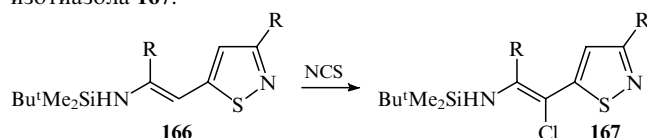


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{C}_1 - \text{C}_{12}\text{-алкил}, \text{C}_2 - \text{C}_7\text{-алкенил}, \text{C}_3 - \text{C}_7\text{-алкинил}, \text{C}_3 - \text{C}_7\text{-циклоалкил}, \text{Ph}, \text{PhO}.$

Окисление метиленовой группы в замещенном ацетамиде **163** с помощью диметилацетала диметилформамида (**164**), которое можно рассматривать как вариант реакции конденсации с отщеплением двух молекул  $\text{MeOH}$ , приводит к аминокетону **165**.<sup>125</sup>



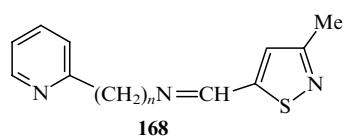
Хлорирование 5-[2-(*N*-трет-бутилдиметилсилиламино)-винил]изотиазолов **166** *N*-хлорсукцинимидом (NCS) протекает селективно по винильной группе, приводя к *Z*-изомерам изотиазола **167**.<sup>126</sup>



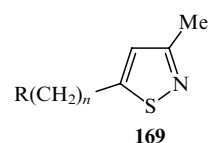
$\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Ph}.$

Селективно происходит монохлорирование *N*-хлорсукцинимидом других подобных соединений.

Изотиазолы **168**, **169** при взаимодействии с  $\text{AgO}_3\text{SCF}_3$  образуют димерные комплексы серебра(I), в которых изотиазольный фрагмент связан с металлическим центром через атом азота.<sup>127</sup>

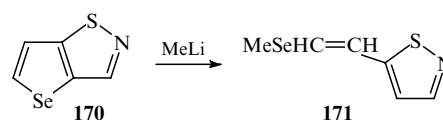


$n = 1, 2.$

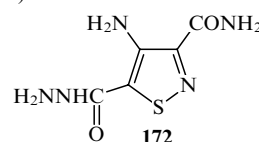


$\text{R} = [\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2]_2\text{N}, n = 1;$   
 $\text{R} = \text{MeS}, n = 2.$

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

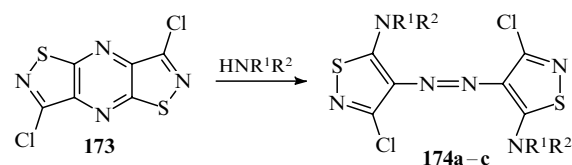


При действии гидразина на 5-замещенные 4,5-дигидро-3-карбозоксиизотиазоло[4,3-*d*]пиримидин-7(6*H*)-оны происходит раскрытие кольца дигидропиримидинона и образуется 4-амино-3-карбамоил-5-гидразинокарбонилизотиазол (**172**).<sup>129</sup>



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

Взаимодействие 3,7-дихлордиизотиазоло[4,5-*b*:4'5'-*e*]пиазина (**173**) с бензиламином, анилином и морфолином происходит с раскрытием пиазинового цикла. Продуктами реакции являются *N,N'*-ди(5-амино-3-хлоризотиазол-4-ил)-диазины (**174a-c**). В реакции соединения **173** с бензиламином в качестве побочного продукта образуется 3,7-бис(бензиламино)бисизотиазоло[4,5-*b*:4'5'-*e*]пиазин (5%).<sup>130</sup>



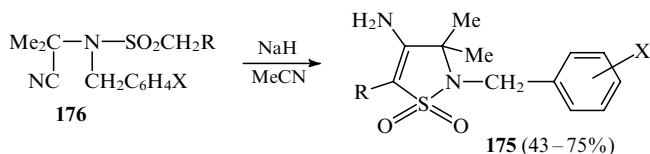
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Bn} (\text{a}, 25\%); \text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph} (\text{b}, 25\%);$   
 $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2 (\text{c}, 28\%).$

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

## 5. Синтез изотиазол-1,1-диоксидов

Методы синтеза, реакции и биологические свойства изотиазол-1,1-диоксидов рассмотрены в опубликованном в 1997 г. обзоре<sup>131</sup>. Мы обсудим лишь последние публикации. Так, недавно разработан новый способ получения производных

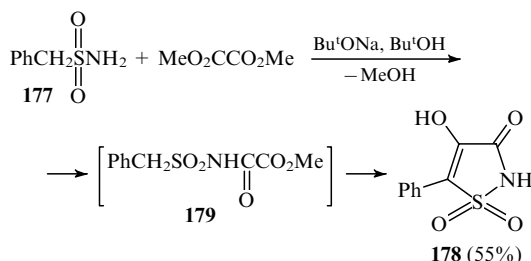
4-амино-3,3-диметил-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксидов **175** на основе замещенных *N*-бензил-*N*-сульфонаминитрилов **176**. Циклизацию осуществляли действием гидрида натрия в ацетонитриле.<sup>132</sup>



R = H, Me, Ph; X = H, 4-Cl, 3-Cl.

По аналогичной методике были получены и другие производные 4-амино-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксидов,<sup>133</sup> в частности соединения, содержащие в положении 5 цианогруппу.<sup>134–136</sup>

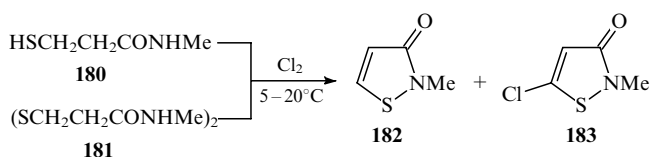
Фенилметансульфамид (**177**) в присутствии оснований взаимодействует с диметилосалатом, давая 4-гидрокси-5-фенилизотиазол-3(2*H*)-он-1,1-диоксид (**178**). Предполагают, что первоначально образуется линейный метил-*N*-(бензилсульфонил)оксалиламид **179**, который затем подвергается циклизации. Получен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



## 6. Синтез дигидроизотиазолонов

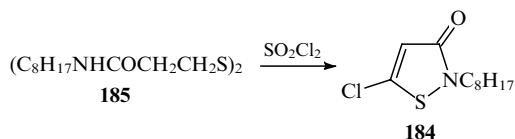
Среди веществ этой группы наибольший интерес представляют дигидроизотиазол-3-оны, обладающие высокой биологической активностью. Сведения об этих соединениях обобщены в обзоре<sup>138</sup>.

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



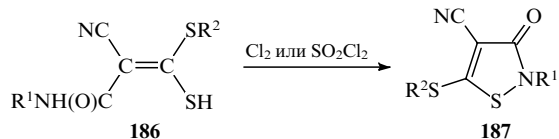
Изотиазол-3-оны **182** и **183** могут быть получены также при действии на соединения **180** и **181** хлористого тионилла.<sup>140, 141</sup>

2,3-Дигидро-2-октил-5-хлоризотиазол-3-он (**184**) синтезирован при действии  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  на дисульфид **185**.<sup>142</sup>



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

На основе 3-алкилтио-3-меркапто-2-цианакриламидов **186** разработан способ получения производных изотиазол-3-онов **187**.<sup>143</sup>



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, низший алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетарилалкил.

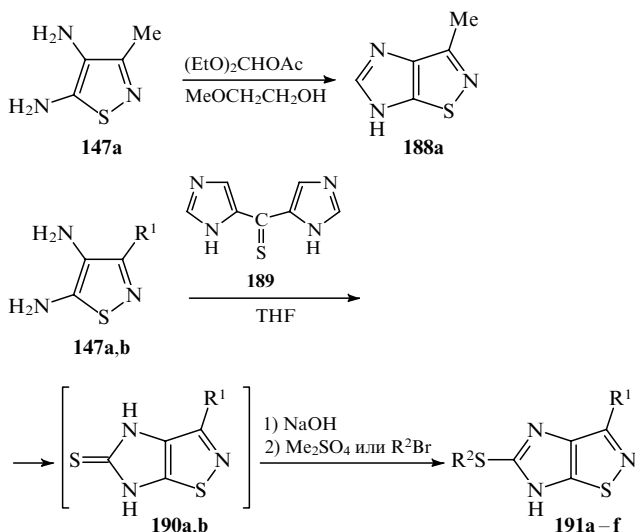
Синтез изотиазол-3-онов, свободных от высокотоксичных и канцерогенных нитрозоаминов, представлен в патенте<sup>144</sup>.

## 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 бисгетероциклические структуры, содержащие изотиазольный фрагмент. Большое значение имеют реакции окисления по атому серы изотиазольного кольца, приводящие к образованию реакционноспособных диоксидов.<sup>64</sup>

### 1. Реакции конденсации

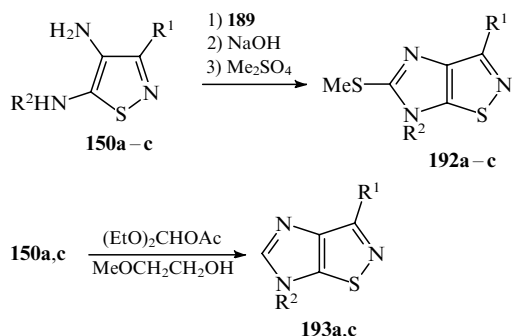
В последние годы на основе производных изотиазола осуществлен синтез ряда новых бициклических соединений. Так, при взаимодействии 4,5-диамино-3-метилизотиазола (**147a**) с диэтоксиметилацетатом образуется 3-метилимидазо[4,5-*d*]-изотиазол (**188a**) с невысоким выходом. Из соединения **147b** получить незамещенный имидазо[4,5-*d*]изотиазол не удалось.<sup>114</sup> Изотиазолы **147a, b** легко вступают в реакцию циклизации с тиокарбонилдиимидазолом (**189**), давая неустойчивые тионы **190a, b**, которые в щелочной среде метилируются *in situ* действием  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , образуя 5-метилтиоимидазо[4,5-*d*]-изотиазолы (**191a, b**) с хорошими выходами. Натриевые соли тионов **190a, b** алкилируются также бензил- и аллилбромидом.



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (**191a**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (**191b**);  
R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bn (**191c**); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = All (**191d**);  
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Bn (**191e**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = All (**191f**).

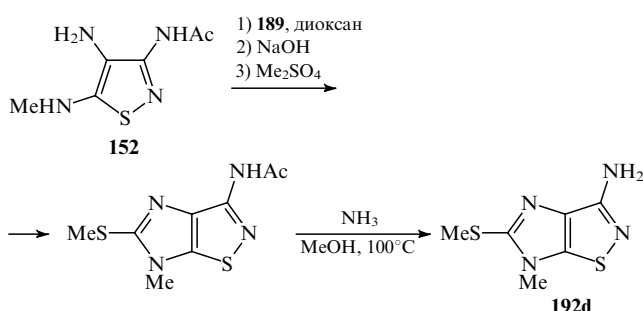
дами, в результате чего с препаративными выходами получены соответствующие имидазо[4,5-*d*]изотиазолы **191c–f**.<sup>114, 115</sup>

При действии тиокарбонилдиимидазола (**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 диэтоксиметилацетатом приводит к соединениям **193a,c**.<sup>115</sup>



R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (a); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me (b); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Bu<sup>n</sup> (c).

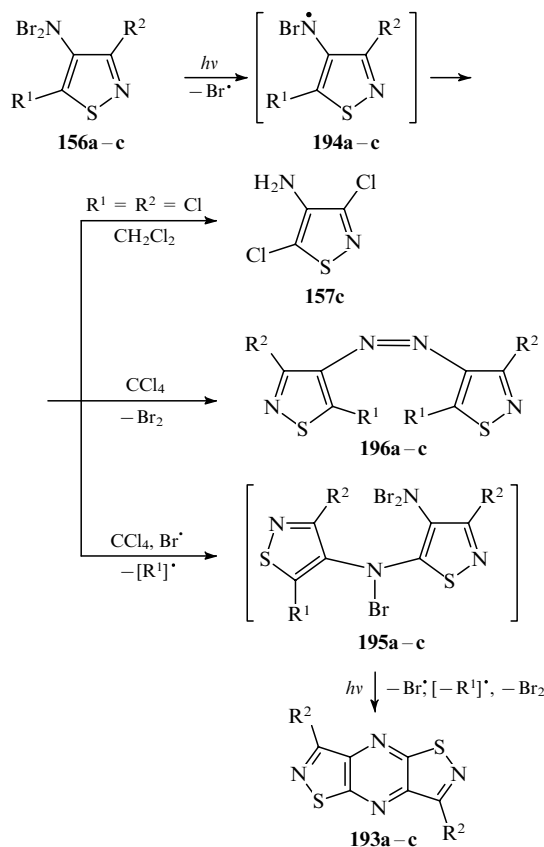
3-Амино-6-метил-5-метилтиоимидазо[4,5-*d*]изотиазол (**192d**) получен с хорошим выходом в результате обработки 3-ацетамидо-4-амино-5-(*N*-метиламино)изотиазола (**152**) тиокарбонилдиимидазолом (**189**) и затем диметилсульфатом.<sup>115</sup>



Следует, однако, отметить, что не все 4,5-диамино-3-Р-изотиазолы дают аннелированные продукты. Так, изотиазол **151**, содержащий в положении 3 цианогруппу, не реагирует ни с диэтоксиметилацетатом, ни с тиокарбонилдиимидазолом.<sup>115</sup>

Предложены два способа получения 3,7-дизамещенных бисизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразин **193a–c** — первых соединений, содержащих новую гетероциклическую систему.<sup>117–119</sup> Было обнаружено, что при взаимодействии 3,5-дихлор-4-дибромаминоизотиазола (**156c**) с системой Cu(0)–коллиндин образуется 3,7-дихлордизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразин (**193c**) с выходом 67%.<sup>117</sup> Авторы работы<sup>118</sup> 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 метиле изотиазол **156c** практически полностью превращается в 4-амино-3,5-дихлоризотиазол (**157c**). В CCl<sub>4</sub> основными продуктами реакций соединений **156a,c** являются 3,7-дизамещенные дизиотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразины **193a,c** (выходы 58 и 76%

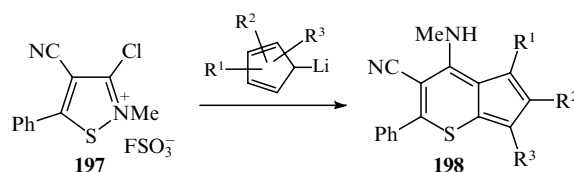
соответственно), образование которых, по-видимому, происходит через интермедиаты **195a,c**. В качестве побочных продуктов найдены *N,N'*-ди(изотиазол-4-ил)диазены **196a,c** (выходы 37 и 13% соответственно).<sup>118</sup>



R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Me (a), Ph (b); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cl (c).

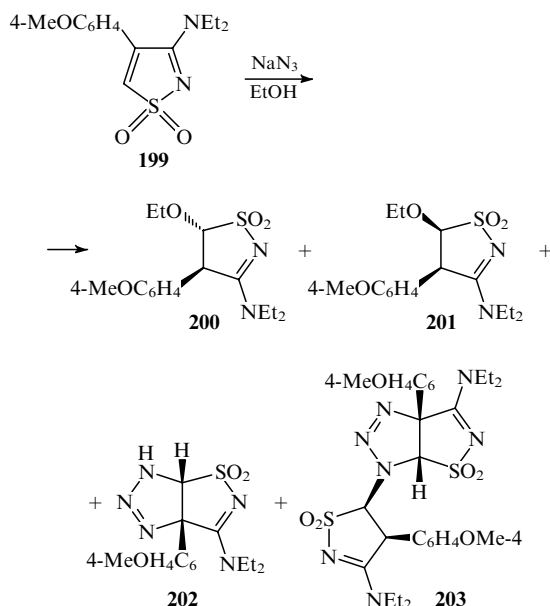
Аналогично ведет себя под действием УФ-света и 5-бром-4-дибромамино-3-фенилизотиазол (**156b**). Основными продуктами реакции являются 3,7-дифенилдизотиазоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]пиразин (**193b**) и *N,N'*-бис(5-бром-3-фенилизотиазол-4-ил)диазен (**196b**).<sup>119</sup>

Соль изотиазолия **197** конденсируется с цикlopentadiенил-, *трет*-бутилциклопентадиенил- и ди-*трет*-бутилциклопентадиениллитием с образованием тиаленов **198**.<sup>145</sup>

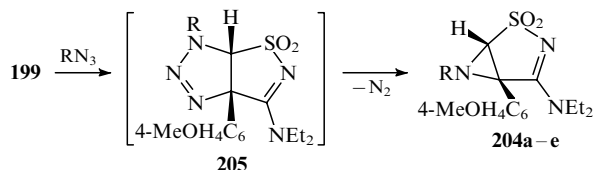


R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = Bu<sup>t</sup>, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H;  
R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Bu<sup>t</sup>; R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Bu<sup>t</sup>, R<sup>2</sup> = H.

Исследована реакционная способность некоторых производных изотиазол-1,1-диоксидов<sup>146</sup> 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 изотиазолотриазолов **202** и **203** в соотношении 72 : 12 : 9 : 7.<sup>146</sup>



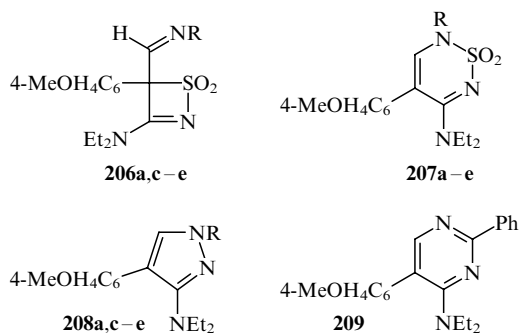
Реакция циклоприсоединения диоксида **199** с арилалкил- или ариламидами приводит к производным *N*-арилалкил- или *N*-арилтиадиабисцикло[3.1.0]гексена **204**. Первоначально образуются неустойчивые циклоаддукты **205** (в некоторых случаях они были выделены из реакционной смеси), способные легко элиминировать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



R = Ph (a), Bn (b), PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (c), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e).

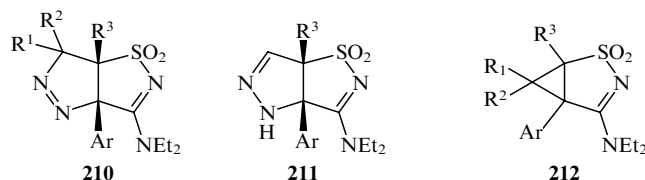
Термическая перегруппировка *N*-арил- и *N*-фенилзамещенных бициклических соединений **204a,c-e** приводит к 1,1-диоксидам 1,2-тиазета **206a,c-e**, 1,2,6-тиадиазина **207a,c-e** и производным пиразола **208a,c-e**. При оптимизации условий соединение **207a** получается с выходом 51%.

Если у атома азиридина находится бензильный заместитель (соединение **204b**), реакция протекает по другому пути с образованием производного тиадиазина **207b** и пиримидина **209**.<sup>147</sup>



R = Ph (a), Bn (b), PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (c), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e).

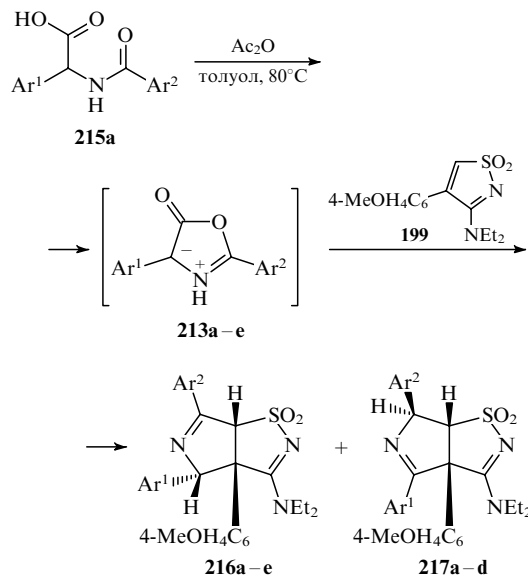
4-Арил-3-диэтиламино-5-*R*-изотиазол-1,1-диоксиды вступают в реакции циклоприсоединения с диазоалканами, образуя с высокой регио- и стереоселективностью бициклические соединения **210**. При взаимодействии с диазометаном получается смесь таутомерных пиразолинов **210** и **211**. Термолиз соединений **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 SO<sub>2</sub> и диэтилциан-амида продуктами трансформации циклоаддуктов являются соответствующие пиразолы.<sup>148</sup>



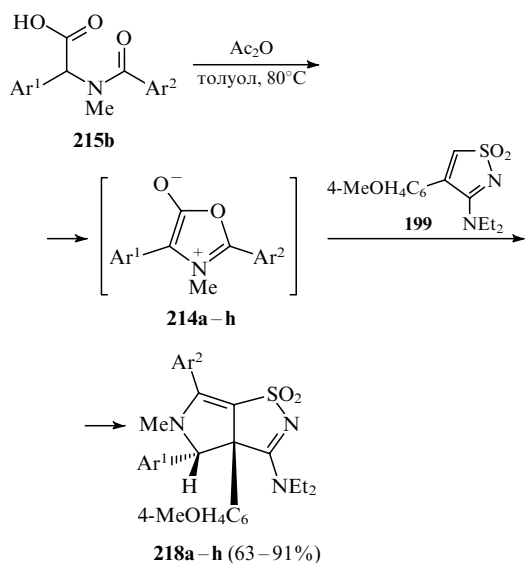
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et; R<sup>3</sup> = H, Me, Ph;  
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Легко доступный диоксид **199** вступает в реакции циклоконденсации с оксазолонами **213a-e** и мюнхнонами **214a-h**, которые получают циклизацией (*N*-ароиламино)арилуксусных кислот **215a,b**.<sup>149</sup>

При взаимодействии с соединениями **215a** образуются 3-диэтиламино-4,6-диарил-3*a*,4-дигидро-3*a*-(4-метоксифенил)-6*aH*-пирроло[3,4-*d*]изотиазол-1,1-диоксиды (**216a-e**) (выходы 60–74%) и их изомеры **217a-d** (выходы 5–13%). В реакции с мюнхнонами **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**.<sup>149</sup>

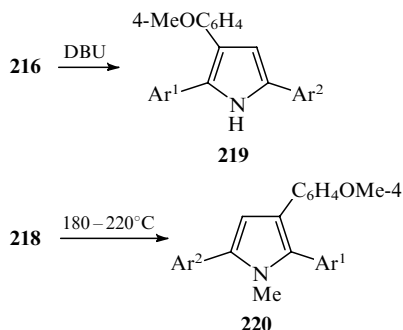


Соединения <b>216, 217</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
a	Ph	Ph
b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph
c	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
d	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph
e	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>



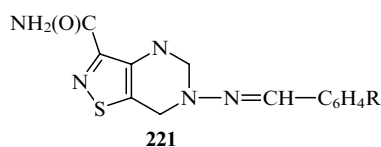
Соединение <b>218</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Соединение <b>218</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
<b>a</b>	Ph	Ph	<b>e</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph
<b>b</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>f</b>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>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

При повышенной температуре или в щелочной среде циклоаддукты **216** и **218** разлагаются с выделением SO<sub>2</sub> и диэтилцианамиды, давая 2,3,5-триарилпирролы **219** и 1-метил-2,3,5-триарилпирролы **220** соответственно.<sup>149</sup>



DBU — диазабициклоундецен.

4-Амино-3-карбамоил-5-(этоксикарбонил)изотиазол используют для получения производных изотиазол[4,5-*d*]пиримидинов **221**.<sup>150</sup>

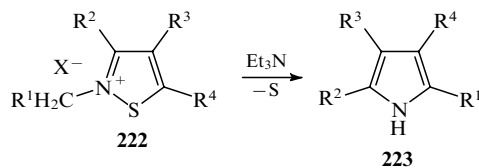


R = 2-OMe, 2-Cl, 3-Br, 3-NO<sub>2</sub>.

## 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

триэтиламинном происходит выделение серы и рециклизация с образованием производных пиррол-2-карбоновой кислоты **223**.<sup>151</sup>

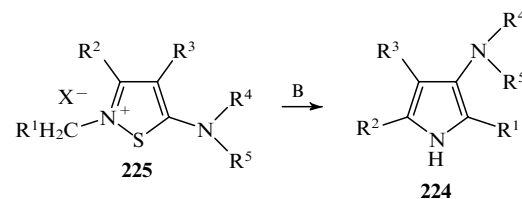


R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CN; R<sup>2</sup> = H, Me, Ph;

R<sup>3</sup> = H, Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>Et;

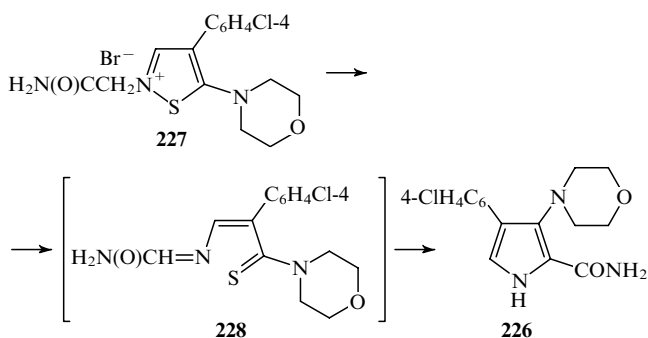
R<sup>4</sup> = Ph, , NHPh, SMe, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NMe; X = Cl, Br.

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

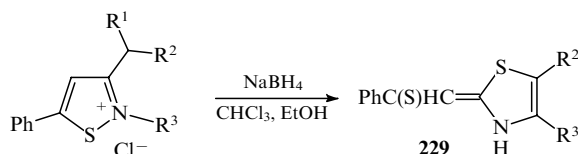


R<sup>1</sup> = H, алкил, арил, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, замещенный или незамещенный алкил, Ar, HetAr; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, гетерозамещенный арил или алкил; X = Hal, ClO<sub>4</sub><sup>−</sup>, BF<sub>4</sub><sup>−</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>−</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2−</sup>, OH<sup>−</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>−</sup>.

Изучен<sup>153</sup> механизм образования производных 3-аминопирролов при десульфуризации солей изотиазолия. Установлено, что пиррол **226** образуется из соли **227** путем последовательных реакций через тиаомид **228**.<sup>153</sup>



На основе хлоридов изотиазолия разработан удобный метод получения производных 2-фенилтиокарбонилметил-идендигидротиазола **229**.<sup>154</sup>

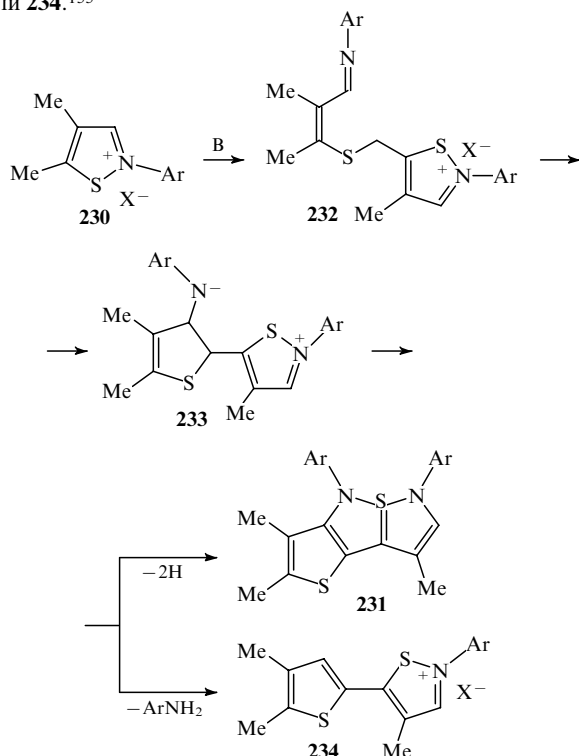


R<sup>1</sup> = Ac, EtCO; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me; R<sup>3</sup> = Me, Et.

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

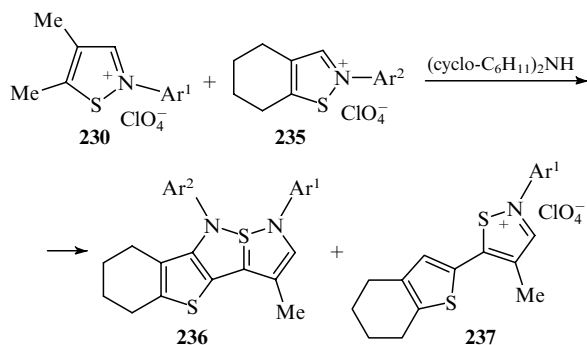


выделения анилина образуются 5-(2-тиенил)изотиазолиевые соли **234**.<sup>155</sup>



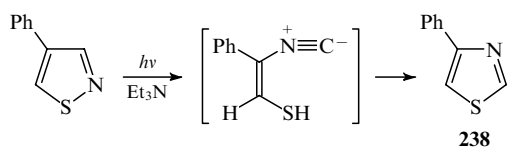
Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = Cl<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; B = (cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>NH.

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 получают при элиминировании анилина.<sup>156, 157</sup>



Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

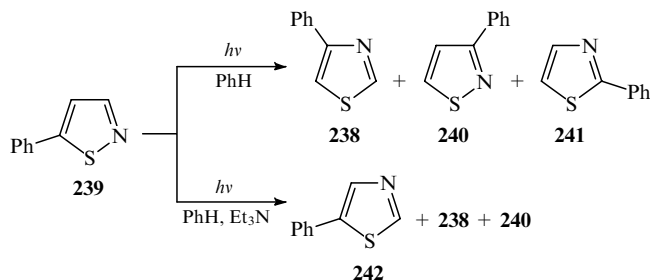
Изучены фотохимические реакции некоторых изотиазолов. При облучении 4-фенилизотиазола в бензоле в небольших количествах был обнаружен 4-фенилтиазол (**238**). При фотолизе в присутствии триэтиламина эта перегруппировка становится доминирующим процессом.<sup>158</sup>



Исследовано<sup>159</sup> влияние триэтиламина и полярности растворителей на фотохимическую реакцию 5-фенилизотиазола (**239**). Оказалось, что при облучении в отсутствие триэтил-

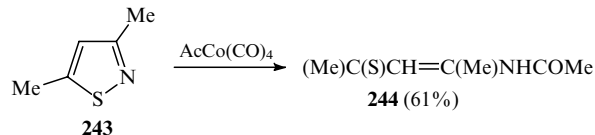
амина основным продуктом является 4-фенилтиазол (**238**) (выход 15%). Среди продуктов реакции найдены также 3-фенилизотиазол (**240**) и 2-фенилтиазол (**241**). В присутствии Et<sub>3</sub>N основным продуктом реакции становится 5-фенилтиазол (**242**) (выход 14%).

При облучении 5-фенилизотиазола (**239**) в полярных растворителях перегруппировка становится более региоселективной. Фотолиз в метаноле (в присутствии Et<sub>3</sub>N) 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<sub>3</sub>N выход составляет 42%, а в отсутствие — 32%.<sup>159</sup>



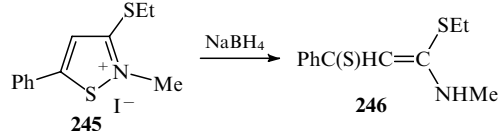
### 3. Реакции раскрытия цикла

Взаимодействие 3,5-диметилизотиазола (**243**) с тетракарбониллом ацетилкобальта (генерируемым *in situ* из Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, CO и MeI) в условиях межфазного катализа (PhH, H<sub>2</sub>O, трис(2,6-диоксагептил)амин) сопровождается разрывом кольца и *N*-ацилированием, приводя к тиону (**244**) (соотношение *E*- и *Z*-изомеров равно 1 : 10).<sup>160</sup>

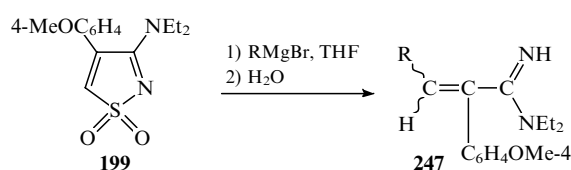


Аналогичным способом из изотиазолов с другими заместителями можно получать и другие *N*-ацилированные непредельные тионы.

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

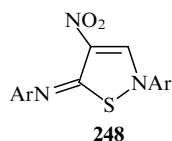


При взаимодействии 3-диэтиламино-4-(4-метоксифенил)-изотиазол-1,1-диоксида (**199**) с магниорганическими соединениями в ТГФ наблюдается раскрытие цикла с образованием смеси *E*- и *Z*-изомеров 3-замещенных 2-арилпропенамидинов **247**.<sup>162</sup>

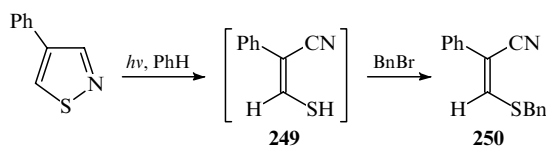


R = Me, Et, Ph, HC≡C, MeC≡C, PhC≡C.

Химия производных 4-нитроизотиазол-5(2*H*)иминов **248**, в частности их реакции изомеризации и десульфуризации, обсуждены в работах<sup>163, 164</sup> и недавно опубликованном обзоре<sup>165</sup>.

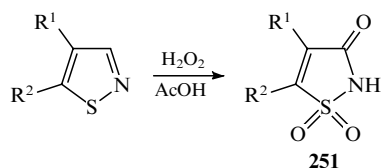


Нами уже отмечалось (раздел III.2), что при фотолизе 4-фенилизотиазола в бензоле за счет перегруппировки образуется в небольшом количестве 4-фенилтиазол (**238**); основным продуктом фотолиза в отсутствие основания является циантиол **249**, который улавливали в виде бензилсульфида **250**.<sup>158</sup>



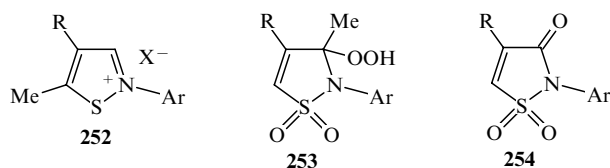
#### 4. Другие реакции производных изотиазола

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



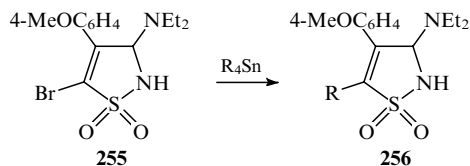
$R^1 = \text{Me, Ph, H}; R^2 = \text{Me, Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ .

Продуктами окисления изотиазолиевых солей **252** являются диоксиды **253**, **254**.<sup>167</sup>



$R = \text{Alk, Ph}$ .

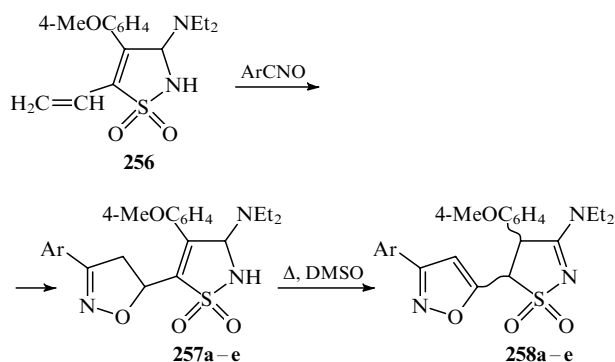
3-Диэтиламино-5-бром-4-(4-метоксифенил)-2,3-дигидроизотиазол-1,1-диоксид (**255**) реагирует с различными оловоорганическими соединениями в присутствии палладиевых катализаторов. Таким путем легко получают соответствующие 5-замещенные производные **256**.<sup>168</sup>



$R = \text{CH}_2=\text{CH, Ph, HetAr, Ar}$ .

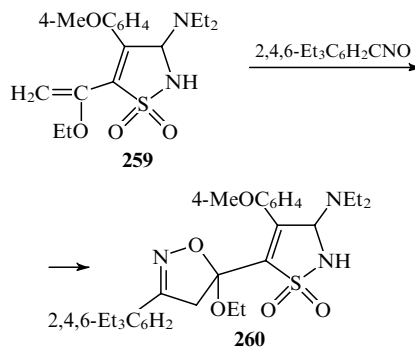
Взаимодействие винильного производного **256** с нитрилоксидами приводит к циклоаддуктам **257a–e**, которые при нагревании в ДМСО перегруппировываются в 4,5-дигидро-5-

(изоксазол-5-ил)изотиазол-1,1-диоксиды **258a–e** (смесь *цис*- и *транс*-изомеров в равном соотношении).<sup>169</sup>

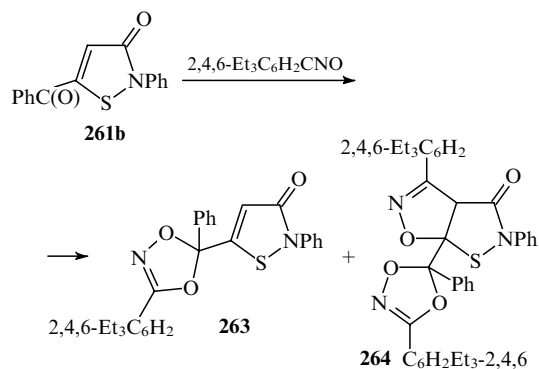
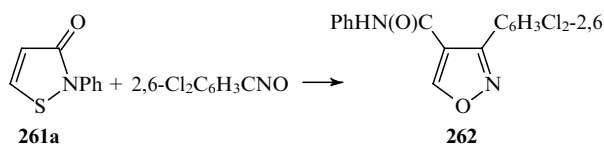


$\text{Ar} = 3,5\text{-Cl}_2\text{-2,4,6-Et}_3\text{C}_6$  (**a**),  $2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**b**),  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**c**),  $2,4,6\text{-Et}_3\text{C}_6\text{H}_2$  (**d**),  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**e**).

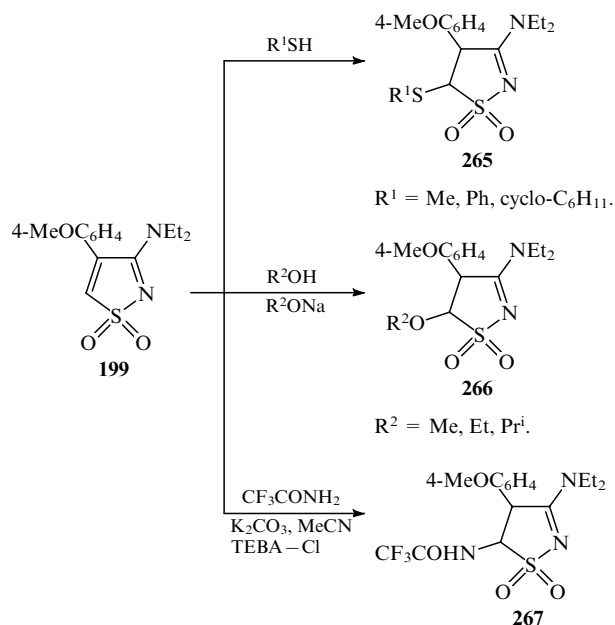
3-Диэтиламино-2,3-дигидро-5-(1-этоксивинил)-4-(4-метоксифенил)изотиазол-1,1-диоксид (**259**) вступает в реакцию циклоприсоединения с 2,4,6-триэтилбензонитрилоксидом, образуя производное дигидроизоксазола **260**.<sup>169</sup>



2,6-Дихлорбензонитрилоксид реагирует с изотиазолоном (**261a**) по двойной связи, давая изоксазолкарбоксанилид (**262**) за счет трансформации образующихся первичных циклоаддуктов. 2,4,6-Триэтилбензонитрилоксид, вопреки ожиданиям, присоединяется к экзоциклической карбонильной группе изотиазолона **261b**, давая моноаддукт **263** и бисаддукт **264**.<sup>170</sup>

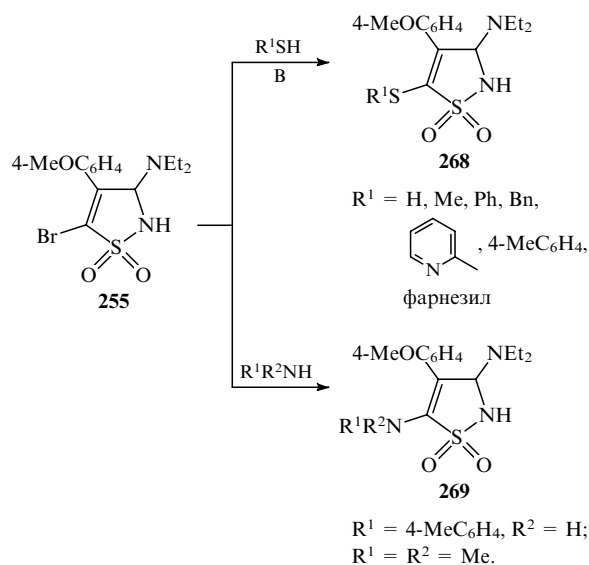


Эффективный путь синтеза 5-замещенных 3-амино-4-арилизотиазол-1,1-диоксидов и их 4,5-дигидропроизводных основан на реакции Михаэля. Присоединение тиолов, спиртов и амида трифторуксусной кислоты к 3-диэтиламино-4-(4-метоксифенил)изотиазол-1,1-диоксиду (**199**) в присутствии оснований происходит региоспецифично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



TEBA – Cl — триэтилбензиламмонийхлорид.

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

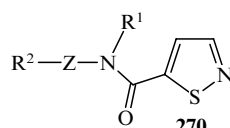


#### IV. Области практического применения изотиазолов

Как уже отмечалось, производные изотиазола обладают широким спектром полезных свойств. Еще в 1967 г. на основе изотиазолов были получены высокоэффективные пенициллины и цефалоспорины,<sup>2,3</sup> 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.<sup>172</sup> 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.

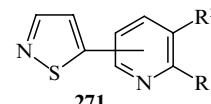
Установлено, что гербицидной активностью обладают производные 4-бензоил- и 4-(гетароил)изотиазолов.<sup>85–88, 173</sup> Имеются сведения об использовании в качестве гербицидов замещенных амидов изотиазол-5-карбоновых кислот **270**,<sup>174</sup> производных изотиазолилпиридинов **271**<sup>175</sup>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



R¹ = H, (не)замещенный алкил,  
(не)замещенный ацил;

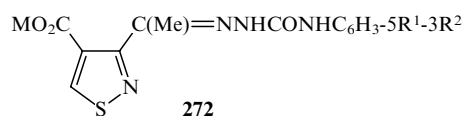
R² = (не)замещенный арил,  
гетарил;

Z = (не)замещенный C₁ – C₄-алкилен.



R¹ = Hal, MeO, FCH₂O, F₃CO;  
R² = CN, CO₂H, 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.<sup>10–14</sup>

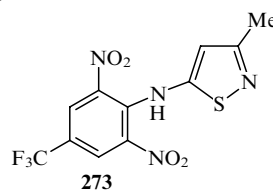


R¹, R² = H, F, Cl; M = H, Na.

В качестве гербицидов в этих композициях применяют такие соединения как дикамба, глифосат, 2,4-Д,<sup>10</sup> гербициды на основе феноксипропионовой<sup>11</sup> и феноксимасляной кислот.<sup>14</sup>

Некоторые изотиазолы обладают высокой инсектицидной активностью. К ним относятся производные 4,5-дигидро-1*H*-пиразола, содержащие в положении 4 различные изотиазольные заместители,<sup>177, 178</sup> производные 1,2,3-триазолов с изотиазольными заместителями в положении 3<sup>179</sup> и другие. Производные цианоизотиазолов **161** проявляют высокую инсектицидную активность против термитов.<sup>180</sup>

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



Высокой фунгицидной активностью обладают многие гетероциклические и ароматические соединения, содержащие

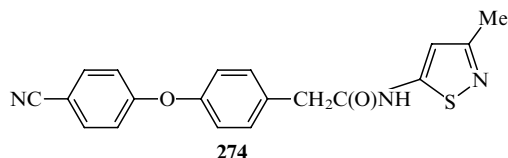
в боковой цепи различные изотиазольные остатки,<sup>182, 183</sup> а также производные 3-изотиазолонов.<sup>184–189</sup> Изотиазолы являются биоцидами широкого профиля и входят в состав различных композиций, в том числе выпускаемых промышленностью. Они весьма перспективны для применения в технике и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

Производные изотиазолов и изотиазолонов используют в фотографии,<sup>198–212</sup> косметике,<sup>213–215</sup> в качестве красителей,<sup>216–218</sup> они входят в состав синергических бактерицидных препаратов,<sup>219–225</sup> их используют в хемилюминесцентном анализе<sup>226, 227</sup> и для радиографической визуализации.<sup>228</sup> Многие из них являются антифоулингами.<sup>229–235</sup>

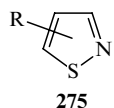
У большого числа производных изотиазола выявлена высокая антимикробная активность, и их широко используют для защиты природных и технических материалов, растений и других объектов от вредных микроорганизмов. Такого рода активностью обладают 3-алкоксиизотиазолы (в частности, соединение **122**),<sup>104</sup> аллильные эфиры **128–130**,<sup>106</sup> 5-аминоизотиазолы,<sup>236</sup> 3,5-диаминопроизводные изотиазола **6**,<sup>51</sup> амиды изотиазолкарбоновых кислот,<sup>101</sup> производные **125** и **126**.<sup>105</sup>

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

Некоторые производные изотиазола обладают несколькими видами биологической активности. Так, ацилированные аминокислоты (соединения **165**<sup>125, 272</sup> и **274**<sup>273</sup>) используют в качестве инсектицидов и акарицидов.



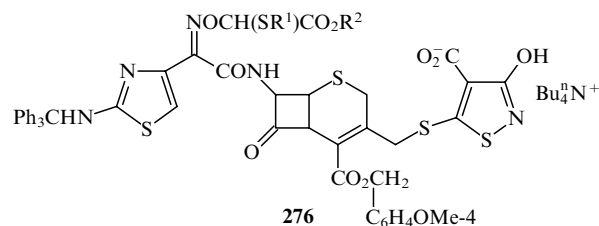
Составы с бактерицидными и фунгицидными свойствами приготовлены на основе некоторых дигидроизотиазолонов.<sup>274</sup> Цианоизотиазолы<sup>112</sup> применяют в качестве фунгицидов и бактерицидов. Смесей, состоящие из тиамида аминокислоты и тризамещенных изотиазолов, обладают инсектицидной, фунгицидной и гербицидной активностями.<sup>275</sup> Соединения **275** запатентованы в качестве нематодов, инсектицидов и акарицидов.<sup>276</sup>



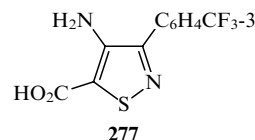
$R = CF_2=CHCH_2CH_2SO_n$ ,  $n = 0-2$ .

Изотиазол-5-иламиды (например, соединение **110**)<sup>92</sup> обладают еще более широким спектром пестицидной активности, проявляя нематодическую, инсектицидную, митицидную и фунгицидную активности.

В течение последних 10 лет среди производных изотиазола ведется интенсивный поиск лекарственных средств. Цефалоспорины с (4-карбоксити-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 бактериями.<sup>277</sup>

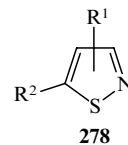


Изотиазоламинокетоны запатентованы для применения в качестве мышечных релаксантов.<sup>278</sup> 5-Карбоксити-3-фенилизотиазолы, в частности 4-амино-3-(3-трифторметилфенил)-изотиазол-5-карбоновая кислота (**277**), предложены как противовоспалительные средства.<sup>279–281</sup>



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

Соединения **278** и их соли запатентованы в качестве средств для лечения болезни Альцгеймера.<sup>4</sup>



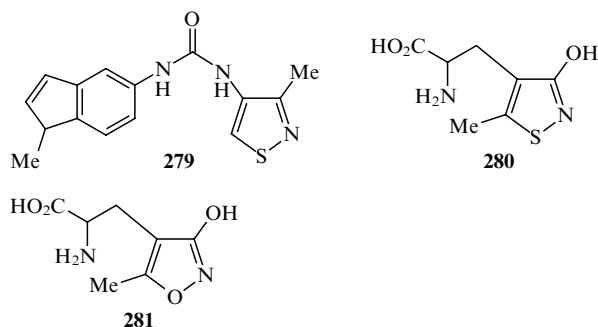
$R^1 = H$ , алкил, циклоалкил, (не)замещенный фенил;  
 $R^2 =$  замещенный пирролидинил.

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

Производные 5-гидразиноизотиазола являются иммунодепрессантами,<sup>285</sup> а производные 3-изотиазолонов входят в состав препаратов, предназначенных для похудения.<sup>286</sup> Их используют также для модификации рецептора интерлейкина-5.<sup>287</sup>

Изотиазольный цикл входит в состав различных физиологически активных соединений. Так, гетероциклические производные мочевины, содержащие изотиазольный заместитель, являются антагонистами 5-HT<sub>2C</sub>- и 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов и используются для получения антидепрессантов и лечения болезни Альцгеймера, шизофрении и др.<sup>288</sup> Соединение **279** является высокоселективным антагонистом 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов, хотя активность его не слишком высока.<sup>289–291</sup> 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.<sup>292, 293</sup>



## 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, синтеза на основе  $\alpha$ -аминокетонов и 2-нитропентахлор-1,3-бутадиена), получение изотиазолов из других, более доступных гетероциклических соединений (в частности, синтеза 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). Осуществлен синтез биологически активных амидов и изотиазолонов, высокореакционноспособных 1,1-диоксидов. На основе изотиазолов получены новые ранее недоступные бигетероциклические структуры: имидазоизотиазолы, диизотиазолопиразины, изотиазолотриазины, замещенные пирролизотиазол-1,1-диоксиды и другие соединения.

На основе доступных производных изотиазола разработаны способы получения разнообразных гетероциклических соединений: пиразолов, тиадиазепенталенов 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

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.Engesgaard, 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.Mulligan. *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. *Annu. 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.Pearl. 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.Кемпбелл. В кн. *Общая органическая химия. Т. 9*. (Под ред. Д.Бартона, У.Д.Оллиса). 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. *Electrochim. 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 гетероцикл. 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. 1*, 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. 1*, 1617 (1997)
67. Ch.W.Rees, T.-Y.Yue. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 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. 1*, 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.Киррбах, 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.Nastak, 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. 1*, 1157 (1997)
78. K.Emayan, R.F.English, P.A.Koutentis, Ch.W.Rees. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 3345 (1997)
79. D.Clarke, K.Emayan, Ch.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 77 (1998)
80. R.B.Woodward. *The Harvey Lecture Series 59*. Academic Press, New York, 1965. P. 31
81. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукиянов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1887 (1997)
82. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукиянов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 534 (1998)
83. С.Г.Злотин, П.Г.Кислицын, О.А.Лукиянов. *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.Miginiac. *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.V.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 (2001)
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.Bhaddi, C.V.Ullas. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 759 (1988)
117. S.G.Zlotin, K.S.Chunikhin, M.O.Dekaprilevich. *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.Walczyński. *Zesz. Nauk. Politech. Lodz., Technol. Chem. Spozuw.*, **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. 1*, 2533 (1994)
149. P.Baggi, F.Clerici, M.L.Gelmi, S.Mottadelli. *Tetrahedron*, **51**, 2455 (1995)
150. S.Abou 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. 1*, 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.Cimigaglia, 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.Langfermann, M.Majdrpour, 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-Argiropoulou, 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 92П (1998)
223. Заявка 594440 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 258107 (1994)
224. Пат. 5552423 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. Materialzerstoerung 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*