

УДК 547.792. + 547.859.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ НУКЛЕОФІЛЬНИХ РЕАГЕНТІВ НА ТІАЗОЛІНО[2,3-*c*][1,2,4]ТРИАЗОЛИ ТА НА [1,3]ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ТІЄНО[3,2-*e*]ПРИМІДИН-4-ОН

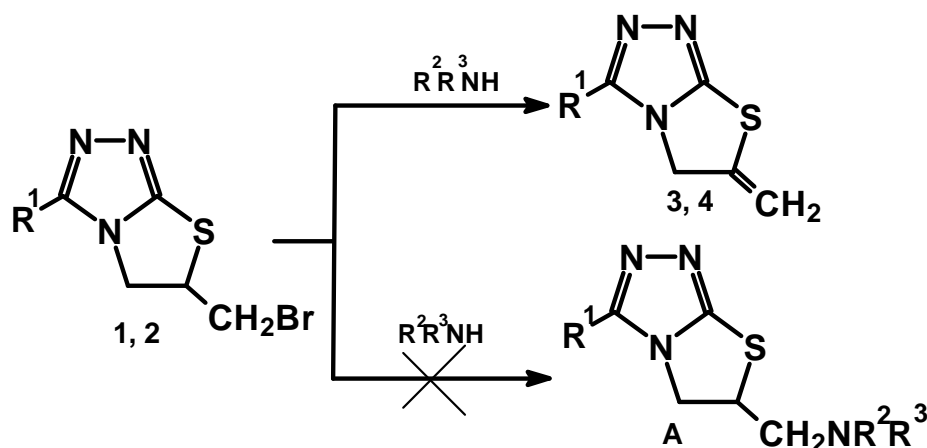
Сливка М.В., Карпова І.Г., Васькевич Р.І., Хрипак С.М.

Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1

Відомо, що конденсовані гетероциклічні системи на основі 1,2,4-триазол-3-тіонів та тієно[2,3-*d*]піримідину проявляють широкий спектр фізіологічної дії [1-3] – ось чому, пошук та розробка нових шляхів їх функціоналізації є актуальним питанням.

Раніше [4] було досліджено взаємодію бромометилтіазолінотриазолів (**1**, **2**) з аліфатичними амінами, яка призводила до елімінування бромоводню з утворенням сполук (**3**, **4**) замість продуктів очікуваного нуклеофільного заміщення (А) (схема 1).

Схема 1

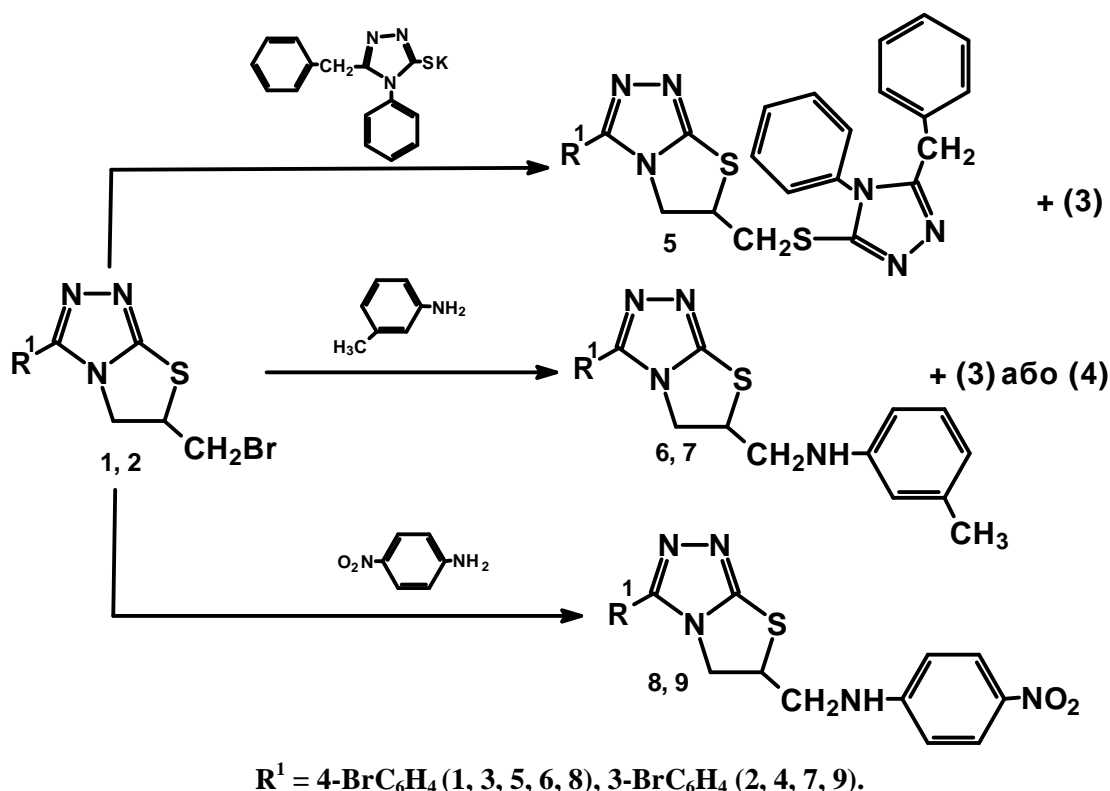


$R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**1**, **3**, **5**, **6**, **8**), $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**2**, **4**, **7**, **9**, **10**); $R^2 = R^3 = \text{H, Alk.}$

З метою отримання продуктів нуклеофільного заміщення нами вивчалась реакція конденсованої системи (**1**, **2**) [4] з такими нуклеофільними реагентами, які мають значно нижчу основність в порівнянні з раніше досліджуваними аліфатичними амінами. Так, зокрема, вивчалася реакція сполук (**1**, **2**) з гетероароматичним меркаптаном та ароматичними амінами (схема 2). В результаті було встановлено, що

крім продуктів нуклеофільного заміщення (**5-7**) у випадку дії меркаптану і *m*-толуїдину спостерігалось також і утворення продуктів елімінування (**3**, **4**), що було підтверджено шляхом виділення із реакційної суміші обох кінцевих продуктів реакції. У випадку дії *n*-нітроаніліну було встановлено, що реакція йде селективно, виключно з утворенням продуктів заміщення (**8**, **9**).

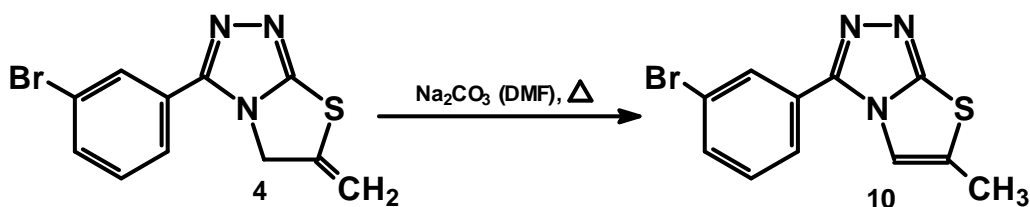
Схема 2



Структуру продукту елімінування (4) було підтверджено хімічними перетвореннями, а саме, його ізомеризацією з утворен-

ням сполуки (10) при нагріванні в середовищі ДМФА в присутності соди (схема 3).

Схема 3



Склад та будову отриманих тіазолінотріазолів (3-10) було доведено даними елементного аналізу та спектроскопією ПМР; індивідуальність підтверджено методом ТШХ.

Так, в спектрі ПМР вихідного тіазолінотріазолу (1) наявні сигнали в області 4.00-5.00 м.ч., а саме: два дублет-дублетів, які відповідають двом протонам циклічної метиленової групи, квінтет метинового протону та дублет протонів CH_2Br -групи. В спектрі ПМР продукту нуклеофільного заміщення (5) зберігаються всі сигнали спінової системи вихідного тіазолінотріазолу (1) і з'являються сигнали

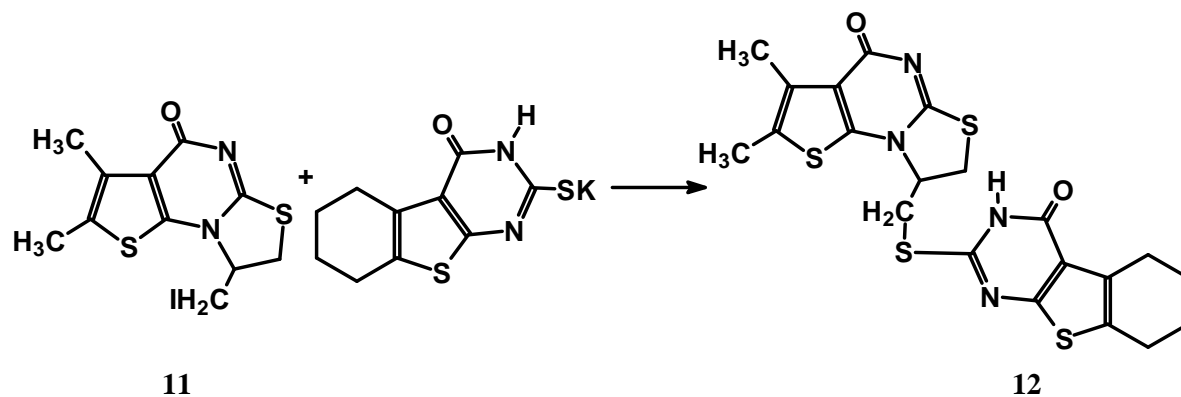
діючого нулефілу, а саме: синглет протонів метиленової групи бензильного замісника при 3.97 м.ч., а також сигнали, що відповідають ароматичним протонам – чотири мультиплети в області 6.92-7.52 м.ч. Про утворення продуктів елімінування (3, 4) свідчить відсутність у спектрі ПМР сигналів, характерних спінової системі АВХ тіазолінотріазолу (1), а також наявність сигналу екзоциклічних метиліденових протонів (дублет при 5.57 м.ч., $j = 54.0$ Гц) та сигналу тіазолінової метиленової групи – синглет при 5.36 м.ч. В спектрі ПМР продукту ізомеризації (10) зникають вищеписані сигнали метиліденових та

метиленових протонів – натомість проявляється син глет металної групи при 2,45 м.ч. та сигнал ароматичного протону – син глет при 8.17 м.ч.

Також було проведено аналогічну реакцію за участю гетероароматичного меркаптану та йодометилтіазоліотієно-

піримідину (**11**) [5] – в результаті також спостерігалось утворення продукту нуклеофільного заміщення (**12**) (продукт елімінування йодоводню виділити не вдалось) (схема 4).

Схема 4



Склад та будову сполуки (**12**) було доведено даними елементного аналізу та спектроскопією ПМР.

Експериментальна частина

Спектри ПМР зняті на приладі “Varian VXR-300” (300 МГц) в ДМСО- d_6 з внутрішнім стандартом ТМС. Тонкошарова хроматографія проводилась на пластинках “Sorbfil”.

Синтез вихідного тіазоліотриазолів (**1**, **2**) і тіазоліотієнопіримідину (**11**) описано в літературі [4, 5].

3-(4-Бромобеніл)-6-метилено-5,6-дигідро-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол (**3**)

Тіазоліотриазол (**1**) (0.80 г, 0.0021 моль) розчиняли в системі розчинників (20 мл етанолу та 4 мл ДМФА) при нагріванні. До отриманого розчину при постійному перемішуванні та охолодженні малими порціями додавали 0.53 г кристалічного карбонату натрію (0.005 моль). Реакційну суміш кип'ятили 1.5 год. Осад, який утворюється при охолодженні, відфільтрували, промили етанолом і перекристалізували із ДМФА.

Вихід 62%. $T = 235^{\circ}\text{C}$ (234°C [4]).

$R_f = 0.83$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 14.21. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$.
Виравувано, % : N 14.29.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 5.36 с (2H, $\text{CH}_{2\text{цикл}}$); 5.57 д (2H, CH_2 , 54); 7.75, 7.81 2д (4H, BrC_6H_4 , 6.3).

3-(3-Бромобеніл)-6-метилено-5,6-дигідро-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол (**4**)

Тіазоліотриазол (**2**) (1.88 г, 0.0050 моль) розчиняли в 10 мл ДМФА і додавали 2 мл (0.016 моль) бензиламіну. Реакційну суміш нагрівали на водяній бані протягом 1 год. Осад, який випадає при охолодженні, відфільтрували, промивали діетиловим етером і перекристалізували із ДМФА.

Вихід 54%. $T = 186^{\circ}\text{C}$ ($184-186^{\circ}\text{C}$ [4])

Знайдено, % : N 14.37. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$.
Виравувано, % : N 14.29.

6-(5-Бензил-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-тіометил)-3-(4-бромобеніл)-5,6-дигідро-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол (**5**)

Тіазоліотриазол (**1**) (0.80 г, 0.0021 моль) розчиняли в системі розчинників (20 мл етанолу та 4 мл ДМФА) при нагріванні. До отриманого розчину при постійному перемішуванні та охолодженні доливали розчин меркаптану в розчині гідроксиду натрію (0.10 г, 0.0026 моль) в 12 мл 85%-ного

водного етилового спирту. Реакційну суміш перемішували 1.5 год. Осад, який утворюється при охолодженні реакційної суміші, відфільтровують; з фільтрату випарили розчинник; сухий залишок пере кристалізували з етанолу – осад, який випадає являється цільовим продуктом (**5**); із фільтрату (після часткового випаровування розчинника) виділяли продукт елімінування (**3**).

Вихід 12%. $T = 91-94^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.68$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 15.09. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{S}_2$.
Виразовано, % : N 14.97.

Спектр ПМР в $\text{DMSO-}D_6$ (δ , м.ч., J, Гц): 3.62 м (2H, CH_2Br); 3.97 с (2H, CH_2); 4.47, 4.60 2м (2H, $\text{NCH}_{2\text{цикл}}$); 5.03 м (1H, $\text{CH}_{\text{цикл}}$); 6.92, 7.16, 7.26, 7.52 4м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.72 с (4H, BrC_6H_4).

3-(4-(3-)-Бромфеніл)-6-(3-толуїдинометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]-тріазолі (6, 7).

Тіазоліотриазолі (**1, 2**) (0.70 г, 0.002 моль) розчиняли в 5 мл ДМФА і при охолодженні та постійному перемішуванні до утвореного розчину малими порціями приливали охолоджений розчин м-толуїдину (0.30 г, 0.003 моль) в 10 мл етанолу. Реакційну суміш перемішували 30 хв. Далі нагрівали при $70-80^{\circ}\text{C}$ протягом 3 год; випарювали розчинник і сухий залишок перекристалізували із етанолу – цільовий продукт (**6, 7**) випадає в осад; із фільтрату після часткового випаровування розчинника виділяли продукт елімінування (**3, 4**).

3-(4-Бромфеніл)-6-(3-толуїдинометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]-тріазол (6).

Вихід 25%. $T = 193^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.85$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 14.07. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{S}$.
Виразовано, % : N 13.97.

3-(4-Бромфеніл)-6-(3-толуїдинометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]-тріазол (6).

Вихід 20%. $T = 187^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.80$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 14.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{S}$.
Виразовано, % : N 13.97.

3-(4-(3-)-Бромфеніл)-6-(4-нітроанілінометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]тріазолі (8, 9).

Тіазоліотриазолі (**1, 2**) (0.70 г, 0.002 моль) розчиняли при нагріванні в системі розчинників 30 мл етанолу та 3 мл ДМФА. До утвореного охолодженого розчину додали розчин *n*-нітроаніліну (0.31 г, 0.0022 моль) в 20 мл етанолу при постійному перемішуванні. Реакційну суміш перемішували 1.5 год. Осад (**8, 9**), що утворився після упарювання розчинника, перекристалізували в етанолі.

3-(4-Бромфеніл)-6-(4-нітроанілінометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]-тріазол (8).

Вихід 45%. $T = 197^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.78$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 16.14. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$.
Виразовано, % : N 16.20.

3-(3-Бромфеніл)-6-(4-нітроанілінометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]-тріазол (9).

Вихід 90%. $T = 162^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.74$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1, $T = 22^{\circ}\text{C}$).

Знайдено, % : N 16.12. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$.
Виразовано, % : N 16.20.

3-(3-Бромфеніл)-6-метил[1,3]тіазол[2,3-с]-[1,2,4]тріазол (10)

Тіазоліотриазол (**4**) (0.50 г, 0.0017 моль) розчиняли в 20 мл ДМФА, додавали 1.00 г (0.0037 моль) десятиводного карбонату натрію і кип'ятили протягом 2 год. Реакційну масу охолоджували і добавили 100 мл води. Осад, який при цьому випадає, перекристалізували із етанолу.

Вихід 82%. $T = 198-199^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, % : N 14.11. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$.
Виразовано, % : N 14.29.

Спектр ПМР в $\text{DMSO-}D_6$ (δ , м.ч., J, Гц): 2.45 с (3H, CH_3); 7.53, 7.72, 7.94, 8.08 4м (4H, BrC_6H_4); 8.17 с (1H, $=\text{CH}_{\text{тіазол}}$).

2-(2,3-Диметил-7,8-дигідро-4H-[1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[3,2-е]піримідин-4-он-8-метилєніл)тієно-5,6,7,8тетрагідробензо[*b*]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3H)-он (12).

До тіазоліотієнопіримідину (**11**) (0.002 моль) розчиненого в 50 мл етанолу додають 0.0022 моль калієвої солі

тієнопіримідину в 15 мл етанолу і реакційну суміш кип'ятять протягом 1.5 години. Осад, що викристалізовується при охолодженні, фільтрують і промивають на фільтрі гарячою водою та етанолом. Перекристалізацію проводили в ДМСО.

Вихід 47%, $T_{\text{топл}} 262-264^{\circ}\text{C}$.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.78 м (4H, 2CH_2); 2.32 с (3H, CH_3); 2.39 с (3H, CH_3); 2.72-2.82 м (4H, 2CH_2); 3.40-3.44 м (1H, CH); 3.55-3.59 м (1H, CH); 3.72-3.76 м (1H, CH); 3.91-3.97 м (1H, CH); 5.07 м (1H, CH); 12.60 с (1H, NH).

Знайдено, %: N 11.36. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_4$.

Виразувано, %: N 11.4

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. – Изд. 13-е, новое. – Харьков: Торсинг, 1998.

2. Kudari S.M., Beede S.M., Munera W. Synthesis and biological studies of bis-heterocycles // Asian J. Chem. – 1997. –V.9, № 1. – P. 20-26. SA: (126) 186026m

3. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение – М.: Химия, 1987. – 710 с.

4. Хрипак С.М., Сливка М.В., Ісак І.І., Онисько М.Ю., Хрипак С.С., Лендел В.Г. Хімічні властивості тіазоліно[2,3-*c*][1,2,4]тріазолів. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. - В.9. – 2003. – С. 39-44.

5. Васькевич Р.І. Синтез конденсованих і функціональних похідних тієно[2,3-*d*]піримідину: Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук: 02.00.03. – Київ, 2001. – 123с.

INVESTIGATION OF ACTION OF NUCLEOPHILIC REAGENTS ON THIAZOLINO[2,3-*c*][1,2,4]TRIAZOLES AND ON [1,3]THIAZOLO[3,2-*a*]THIENO[3,2-*e*]PYRIMIDIN-4-ONE

Slivka M.V., Karpova I.G., Vaskevich R.I., Khripak S.M.

Action of nucleophilic reagents on halogenomethyl-substituted thiazolino-*s*-triazoles and thieno[2,3-*d*]pyrimidine had been studied. It was shown, that together with target product of reaction of nucleophilic substitution, also the formation of elimination product had been observed.