

УДК 547.792.

СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ 1,1'-ДИБРОМ-5-ЗАМІЩЕНИХ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-*c*]- БЕНЗО[*e*]СЕЛЕНОТІАЗИНІВ

Хрипак С.М. , Русин І.Ф., Сливка М.В., Лендєл В.Г.

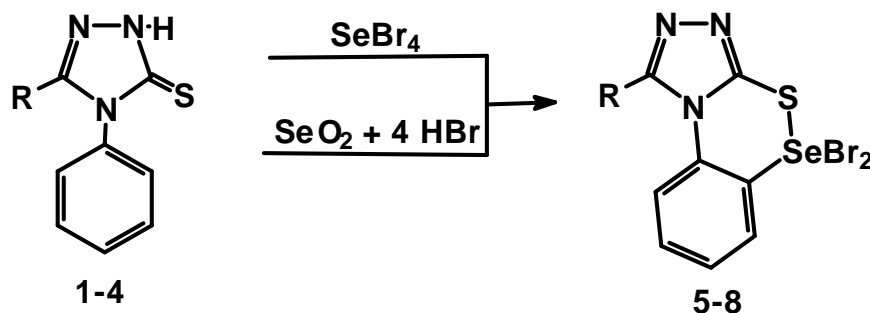
Ужгородський національний університет, 88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1

Широка перспектива застосування поліконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,2,4-триазол-3-тіонів, а особливо селеновмісних похідних, в якості фізіологічно активних речовин [1, 2] дає поштовх до пошуку і розробки нових шляхів синтезу таких сполук. Серед описаних в літературі методів введення селену в склад поліконденсованої гетероциклічної системи найбільш поширеними є реакції окиснення [3, 4] та електрофільної гетероциклізації [5-7]. Раніше нами було вивчено окиснення 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонів галогенами та гексаціанофератом калію [8, 9], яке в залежності від умов проведення реакції та природи замісника призводило до утворення

функціональних чи конденсованих похідних симетричних триазолів.

В даній роботі нами було досліджено окиснення вищезгаданих фенілтіоуреїдовмісних триазолів (**1-4**) тетрабромідом селену, який являється класичним реагентом в реакціях електрофільної гетероциклізації [5-7]. Вихідні триазоли (**1-4**) було отримано лужною циклізацією відповідних ацилтіосемикарбазидів [10]. Окиснення сполук (**1-4**) проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі (схема 1) як індивідуальним тетрабромідом селену, так й розчином діоксиду селену в чотирикратному надлишку бромоводневої кислоти.

Схема 1



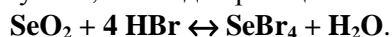
R = C₆H₅ (1, 5); C₆H₅CH₂ (2, 6), 4-CH₃C₆H₄ (3, 7); 4-O₂NC₆H₄ (4, 8).

В результаті окиснення в обох випадках було отримано селеновмісні системи, які за даними елементного аналізу, спектрів ПМР та хімічних перетворень виявилися конденсованими 1,2,4-триазоло[4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазинами (**5-8**).

Нами відмічено, що отримані селенопохідні (**5-8**) є стійкими в хлороформі, оцтовій та трихлороцтовій кислотах, однак у воді, етанолі, ацетоні, ДМСО, ДМФА – сполуки (**5-8**) розкладаються з виділенням елементарного селену.

Також було досліджено відносну стійкість триазолобензоселенотіазинів (**5-8**) в залежності від природи замісника в п'ятому положенні. Так, було експериментально встановлено, що 4-нітрофенілзаміщений триазолобензоселенотіазинів (**8**) є найбільш нестійким – сполуку (**8**) вдалось отримати лише дією індивідуального тетраброміду селену на триазол (**4**); у випадку ж дії на останній діоксиду селену та бромоводневої кислоти спостерігався розклад цільового продукту (**8**) в процесі фільтрування (що,

імовірно, пов'язано з вмістом слідів води в реакційній суміші, внаслідок реакції:



Тобто, електроноакцепторні замісники в п'ятому положенні конденсованої системи (5-8) дестабілізують її. Наведені вище експериментальні дані було підтверджено теоретичними квантово-хімічними розрахунками (див. табл. 1). Мірою електроноакцепторного впливу

Таблиця 1. Квантово-хімічні характеристики сполук (5-8).

Замісники в п'ятому положенні сполук (5-8)	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	4-O ₂ NC ₆ H ₄
Квантово-хімічні характеристики*				
E _{НОМО} , eV	-9.435	-9.441	-9.464	-9.738
E _{GO} , eV	-3579	-3576	-3294	-3481
d(E _{GO} /Mr)	-7.101	-7.095	-6.722	-6.507

*Примітка. Квантово-хімічні розрахунки проводили програмою HyperChem-7 за допомогою напівемпіричного методу РМ3 (необмежена функція Хартрі-Фока; повне узгодження градієнту енергії методом Поляка).

Нами було досліджено продукти розкладу триазолобензоселенотіазинів (5-8) при дії ацетону. Зокрема, відмічено, що при перемішуванні сполук (5-8) в ацетоні спостерігається виділення елементарного селену, а з фільтрату було отримано відповідні бензотіазолотриазоли (9-12) (схе-

ма 2), фізико-хімічні характеристики яких ідентичні фізико-хімічним характеристикам бензотіазолотриазолів, раніше отриманих нами окисненням відповідних симетричних триазолів галогенами та гексаціанофератом калію [8].

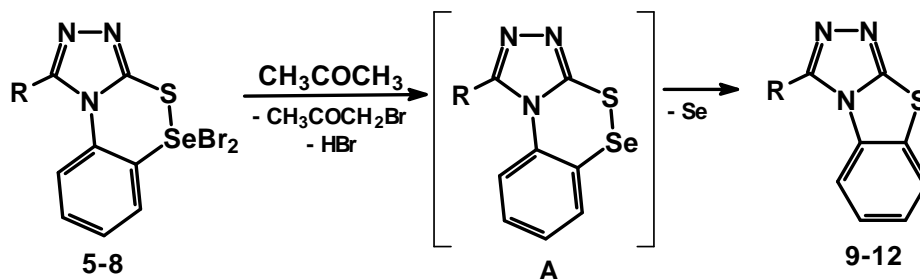


Схема 2

R = C₆H₅ (5, 9); C₆H₅CH₂ (6, 10), 4-CH₃C₆H₄ (7, 11); 4-O₂NC₆H₄ (4, 12).

Імовірно, при дії на сполуки (5-8) ацетону відбувається дебромування останніх з утворенням продукту (А), який швидко перетворюється у цільові бензотіазолотриазоли (9-12).

Склад і будову синтезованих продуктів (5-12) підтверджено даними елементного аналізу, спектрів ПМР, ІЧ спектрів та хімічними перетвореннями.

Так, в спектрі ПМР циклізованих сполук (5-8) містять сигнали ароматичних протонів конденсованого бензенового кільця у вигляді двох мультиплетів в області від

7.15 до 7.63 м.ч. Крім цього, в спектрах ПМР сполук (5-8) відсутні сигнали тіоамідних протонів, які характерні для вихідних триазолів (1-4). В спектрі ПМР конденсованої системи (7) спостерігається сигнал протонів метильної групи у вигляді синглету при 2.32 м.ч., що дозволяє чітко проінтегрувати сигнали інших ароматичних протонів.

Таким чином, в даній роботі нами було показано можливість синтезу похідних 1,2,4-триазоло-[4,3-с]бензо[е]селенотіазину, а також було досліджено їх деякі

властивості, зокрема реакцію дебромування та відносну стійкість цих конденсованих систем в різних розчинниках.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в гексаметаполі з внутрішнім стандартом ТМС.

Вихідні триазоли (1-4) синтезовані згідно описаним методикам [10].

1,1'-Дибром-5-*R*-1,2,4-триазоло[4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазини (5-8).

Метод А. До розчинів триазолів (1-4) (0.06 моль) в 60 мл оцтової кислоти при постійному перемішуванні додають розчин діоксиду селену в бромоводневій кислоті, доведений до об'єму 40 мл оцтовою кислотою. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5-6 год. Цільові продукти (5-8), що випадають в осад, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою.

Метод В. До розчинів триазолів (1-4) (0.06 моль) в 60 мл оцтової кислоти при постійному перемішуванні прикачують розчин тетрабромиду селену (0.06 моль) в 40 мл оцтової кислоти. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2-3 год. Цільові продукти (5-8), які випадають в осад, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою і сушать в ексікаторі над хлоридом кальцію.

1,1'- Дибром-5-феніл-1,2,4-триазоло- [4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазин (5).

Вихід 68 % (А), 79 % (В).

$T_{\text{топл.}}$ 217-219 °С (з розкл.) (А, В).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 840 ($S-C_{\text{ар}}$), 1620 ($C=N$). Спектр ПМР в гексаметаполі- D_{18} (δ , м.ч., J, Гц): 7.30-7.48, 7.52-7.63 2м (5H, 4H, C_6H_5 , C_6H_4).

Знайдено, %: N 8.69. $C_{14}H_9Br_2N_3SSe$.

Вирахувано, %: N 8.57.

5-Бензил-1,1'-дибром-1,2,4-триазоло- [4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазин (6).

Вихід 12 % (А), 67 % (В).

$T_{\text{топл.}}$ 215-217 °С (з розкл.) (А, В).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 840 ($S-C_{\text{ар}}$), 1620 ($C=N$).

Спектр ПМР (δ , м.ч., J, Гц): сполука розкладається в дейтеророзчиннику (в гексаметаполі- D_{18} , в ДМСО- D_6 , в метанолі- D_4).

Знайдено, %: N 8.23. $C_{15}H_{11}Br_2N_3SSe$.

Вирахувано, %: N 8.33.

1,1'-Дибром-5-(4-метилфеніл)-1,2,4- триазоло[4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазин (7).

Вихід 61 % (А), 67 % (В).

$T_{\text{топл.}}$ 213-215 °С (з розкл.) (А, В).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 840($S-C_{\text{ар}}$), 1620 ($C=N$).

Спектр ПМР в гексаметаполі- D_{18} (δ , м.ч., J, Гц): 2.32 с (3H, CH_3); 7.19, 7.29 2д (4H, 4- $CH_3C_6H_4$, 6.9); 7.15-7.25, 7.54-7.63 2м (4H, C_6H_4).

Знайдено, %: N 8.21. $C_{14}H_9Br_2N_3SSe$.

Вирахувано, %: N 8,33.

1,1'-Дибром-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4- триазоло[4,3-*c*]бензо[*e*]селенотіазин (8).

Вихід 61 % (В).

$T_{\text{топл.}}$ 163-165 °С (з розкл.) (В).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 840($S-C_{\text{ар}}$), 1620 ($C=N$).

Спектр ПМР (δ , м.ч., J, Гц): сполука розкладається в дейтеророзчиннику (в гексаметаполі- D_{18} , в ДМСО- D_6 , в метанолі- D_4).

Знайдено, %: N 10.91 $C_{14}H_8Br_2N_4O_2SSe$.

Вирахувано, %: N 10.47.

5-*R*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіа- золи (9-12).

Триазолобензоселенотіазини (5-8) (0.002 моль) кип'яють в 30 мл ацетону протягом однієї години. Із розчину, отриманого декантацією, виділяють цільові продукти (9-12), які перекристалізують з етанолу.

5-Феніл-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензо- тіазол (9).

Вихід 54 % (70 % [9, 11]).

$T_{\text{топл.}}$ 154-155 °С (етанол) (154-155 °С [9, 11]).

Знайдено, %: N 16.68. $C_{14}H_9N_3S$.

Вирахувано, %: N 16.73

5-Бензил-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензо- тіазол (10).

Вихід 42 % (85 % [9, 11]).

$T_{\text{топл.}}$ 190-191 °С (етанол) (190-191 °С [9, 11]).

Знайдено, %: N 15.79. $C_{15}H_{11}N_3S$.

Вирахувано, %: N 15.85

5-(4-Метилфеніл)-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіазол (11).

Вихід 52 % (78 % [9, 11]).

$T_{\text{топл}}$ 164-165 °С (етанол) (164-165 °С [9, 11]).

Знайдено, %: N 15.81. $C_{15}H_{11}N_3S$.

Вирахувано, %: N 15.85.

5-(4-Нітрофеніл)-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіазол (12).

Вихід 43 % (71 % [9, 11]).

$T_{\text{топл}}$ 147-149 °С (етанол) (149-150 °С [9, 11]).

Знайдено, %: N 18.99. $C_{14}H_8N_4O_2S$.

Вирахувано, %: N 18.92.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. – Изд. 13-е, новое. – Харьков: Торсинг, 1998.
2. Преображенский М. А. Химия органических лекарственных веществ. М. Госхимиздат, 1998.
3. Зборовский Ю.Л., Левон В.Ф., Станинец В.И. Гетероциклизация замещенных фенилпропиоловых кислот под действием диоксида селена и галогеноводородов. // ЖОХ. – 1996. Т. 66. Вып. 11. – С.222-225.
4. Онисько М.Ю., Лендел В.Г., Станинец В.И. Взаимодействие тетрагалогенидов селена и

теллура с бис(фенилетирил)диметилсиланом. // Укр. Хим. Журн. – 1999. – т. 65. – № 4. – С.116-118.

5. Мигалина Ю.В., Смоланка И.В., Станинец В.И., Лендел В.Г. А. с. 450806 // Б. п. 1974. – Т. 43. – С. 59.

6. Онисько М.Ю., Лендел В.Г., Станинец В.И. Взаимодействие 2-пропаргилтио-3-фенил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидина с тетрагалогенидами селена и теллура. // Укр. Хим. Журн. – 1999. – т. 65. – № 4. – С.116-118.

7. Якубець В.І, Хрипак С.М., Сливка М.В. Взаємодія похідних 2-алілтіо-3-аліл-4-оксотієно-[2,3-*d*]піримідину з електрофільними реагентами. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – В. 6. – 2001. – С. 165-167

8. С.М. Хрипак, В.И. Станинец, М.В. Сливка, Ю.Л. Зборовский. Окислительная гетероциклизация натриевых солей 4-фенил-5-*R*-1,2,4-триазол-3-тиола. // Укр. Хим. Журн. – 2001. – т. 66, № 4. – С. 108-111.

9. Хрипак С.М., Крека М.И., Добош А.А., Якубець В.И. Ацилирование и иодирование 5-*p-R*-фенил-1,2,4-триазолтионов-3 // ХГС. – 1984. – № 6. – С. 843-846.

10. Сливка М.В. Синтез конденсованих та функціональних похідних 2*H*-1,2,4-триазол-3-тіону. Канд. дис., Київ. – 2001. – 110 с.

SYNTHESIS AND SOME PROPERTIES OF 1,1'-DIBROMO-5-SUBSTITUTED-1,2,4-TRIAZOLO[4,3-*c*]BENZO[*e*]SELENOTHIAZINES

Khripak S.M., Rusin I.F., Slivka M.V., Lendel V.G.

The procedure of preparation of 1,1'-dibromo-5-substituted-1,2,4-triazolo[4,3-*c*]benzo[*e*]selenothiazines had been found. Some properties of above mentioned compounds (reaction of their debromination and relative stability of these condensive systems in different solutions) had been investigated.