

УДК 547-302+ 547-305.1 + 547.792.3 + 547.15

Головка-Камошенкова О.М., к.х.н.; Сливка М.В., к.х.н., доц.;
Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

СИНТЕЗ ДИФЛУОРОМЕТИЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46; e-mail: miravo2009@gmail.com

Хімія 1,2,4-триазол-3-тіонів, на сьогоднішній день є сферою активних наукових досліджень. Такий інтерес обумовлений перспективністю даних похідних як із синтетичної, так і з практичної точки зору. Для більшості сполук цього ряду зареєстровано широкий спектр біологічної активності. Зокрема відомо, що лікарські препарати на їх основі проявляють проти-мікробні та противірусні [1-5], протизапальні [6-8] та протисудомні [5-9], а також знеболюючі та антипаразитарні властивості [10].

Вченими кафедри органічної хімії протягом тривалого часу ґрунтовно досліджується система симетричного триазолу та його похідних [11-14]. Саме тому подальша модифікація похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з метою одержання нових речовин з цінними властивостями є актуальним завданням.

Відомо, що введення флуоровмісних замісників до складу потенційно біологічно активних речовин є однією з новітніх тенденцій світової науки [15], оскільки було показано, що їх присутність здатна радикальним чином вплинути на властивості досліджуваних речовин [16]. Зазвичай розширюється спектр біологічної активності субстрату, збільшується його метаболічна стабільність, ліпофільність, знижується токсичність [17-20].

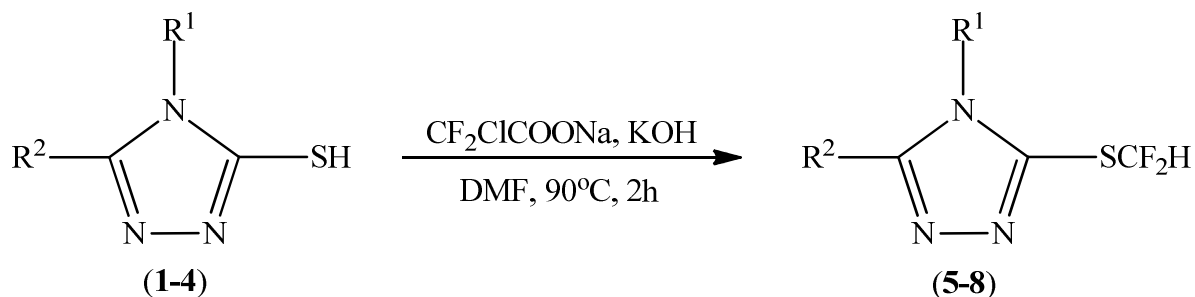
В контексті такого роду функціоналізації хімія дифлуорокарбену заслуговує на особливу увагу. Впродовж останніх років було здійснено значний прогрес у цій області, в основному, завдяки цінності CF_2H -вмісних

похідних для медицини [21]. На сьогоднішній день існує ціла низка джерел дифлуорокарбену, і натрію дифлуорохлороацетату є одним із них [22]. Цінною перевагою даного реагенту є його безпечність для навколишнього середовища та людей порівняно з NCF_2Cl та NCF_2Br або Me_3SnCF_3 та CF_3HgI відповідно [23-25].

Дана публікація присвячена дослідженню можливості введення групи CF_2H в молекули вихідних субстратів **1-4** за допомогою натрій дифлуорохлороацетату.

Виходячи з літературних даних, генерування дифлуорокарбену із $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$ відбувається в диметилформаміді при температурі (90°C) в присутності основи [23]. Також відомо, що S-нуклеофіли є кращими акцепторами дифлуорокарбену ніж O- та N-нуклеофіли, тому очікувалося, що реакція насамперед відбуватиметься по атому сульфуру. Проте як виявилось в ході проведених досліджень, при безпосередньому змішуванні реагентів взаємодія відбувалася за участю обох (S- та N-) реакційних центрів. Збільшити селективність перебігу реакції вдалося лише за умови прикапування розчину $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$ в ДМФА до розчину відповідного вихідного субстрату при нагріванні (Схема 1). При проведенні експерименту слід також враховувати, що реакція відбувається з досить інтенсивним виділенням CO_2 .

Продукти **5-8** були одержані з високими виходами (76-87%), їхні склад та будова були підтверджені спектрами ЯМР ^1H та ^{19}F , а також даними елементного аналізу.



$\text{R}^1 = \text{Phenyl (1,4,5,8), Allyl (2,3,6,7)}$

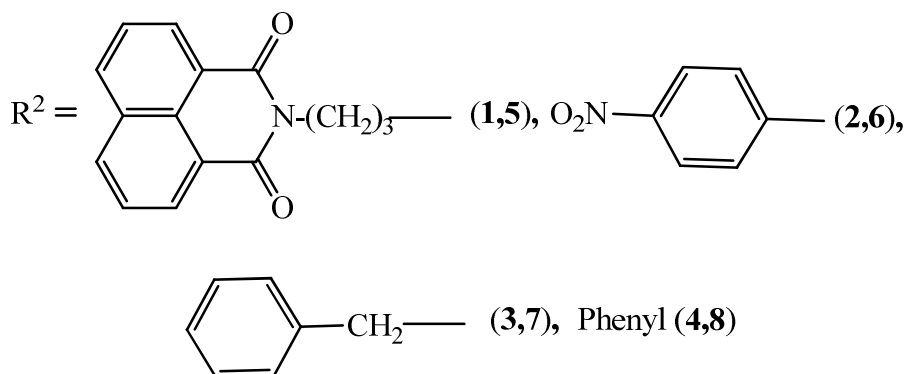


Схема 1.

Характерним сигналом у спектрі ЯМР ^{19}F , що свідчить про утворення продукту, є синглет в районі $-91 \div -92$ м.ч. замість сигналу вихідного $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$, що зазвичай спостерігається в районі -35 м.ч. Синглетна структура даного сигналу обумовлена тим, що запис спектру проводиться а умови пригнічення протонів. Натомість у спектрах ЯМР ^1H групі CHF_2 відповідає характерний широкий триплет із частотою $52\text{-}57$ МГц.

Також важливо зазначити, що наявність в синтезованих продуктах **5-8** атомів Флуору дало змогу промоніторити швидкість перебігу реакції за допомогою спектрів ЯМР ^{19}F . Шляхом відбору проб реакційної суміші через певні проміжки часу, було встановлено, що, в середньому, реакція відбувається за 1-2 години залежно від природи вихідного субстрату.

Таким чином досліджено взаємодію похідних 3-тіо-1,2,4-триазолу **1-4** з натрію дифлуорохлороацетатом ($\text{CF}_2\text{ClCOONa}$), в результаті чого одержано нові CF_2H -вмісні похідні 3-тіо-1,2,4-триазолу.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 3-дифлуорометилтіо-1,2,4-триазолів 5-8.

Вихідні речовини **1-4** було одержано за методикою [26, 27].

До 1 ммоль вихідної солі, розчиненої в 5 мл ДМФА при температурі $60\text{-}70^\circ\text{C}$ та інтенсивному перемішуванні, поступово, по краплям, додають 2 ммоль $\text{CF}_2\text{ClCOONa}$ розчиненого в 1 мл ДМФА. Після цього реакційну суміш нагрівають протягом однієї години при температурі 90°C . Продукт екстрагують етилацетатом із реакційного розчину, попередньо розбавленого водою (3 мл). Після випарювання розчинника продукт, за потреби, кристалізують із ацетонітрилу.

3-Дифлуорометилтіо-4-феніл-5-ізодибут-1,2,4-триазол 5. Вихід 85%. $T_{\text{топл}}$ $163\text{-}165^\circ\text{C}$. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.4 м.ч. (d, J 10.4 Hz, 4H), δ 7.8 м.ч. (t, 2H), δ 7.63 м.ч. (t, 54.9MHz 1H), δ 7.49-7.34 м.ч. (m, 5H), δ 2.06 м.ч. (t, J 11.4 MHz, 2H), δ 2.77 м.ч. (m, 2H), δ 2.53 м.ч. (t, J 11.4 MHz, 2H). ^{19}F NMR (378,5 МГц,) δ -91.64 м.ч. (s, 2F). Вираховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, %: С 62.07; Н 3.88; N 12.07; S 6.9. Знайдено, %: С 62.98; Н 4.01; N 12.03; S 7.17.

3-Дифлуорометилгіо-4-аліл-5-п-нітрофеніл-1,2,4-триазол 6. Вихід 76%. $T_{\text{топл}}$ 171-172°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.4 м.ч. (dd, J 7.9MHz, 4H), δ 7.63 м.ч. (t, 54.9MHz 1H.), δ 5.97 м.ч. (m, 1H), δ 5.01 м.ч. (m, 2H), δ 4.82 м.ч. (s, 2H), δ 4.6 м.ч. (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (378,5 MHz) δ -91.67 м.ч. (s, 2F) Вирахувано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, %: C 46.15; H 3.2; N 17.96; S 10.26. Знайдено, %: C 46.38; H 3.31; N 18.03; S 10.47.

3-Дифлуорометилгіо-4-аліл-5-бензил-1,2,4-триазол 7. Вихід 78%. $T_{\text{топл}}$ 175-177 °C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.27 м.ч. (m, 5H), δ 5.7 м.ч. (m, 1H), δ 5.3 м.ч. (d, 1H), δ 4.80 м.ч. (d, 1H), δ 4.6 м.ч. (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (378,5 MHz) δ -91.67 м.ч. (s, 2F,) Вирахувано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$, %: C 55.7; H 4.3; N 15.06; S 11.43. Знайдено, %: C 55.98; H 4.61; N 15.13; S 11.7.

3-Дифлуорометилгіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол 8. Вихід 87%. $T_{\text{топл}}$ 161-162°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28-7.64 м.ч. (m, 11H) $^{19}\text{F NMR}$ (378,5 MHz,) δ -91.51 м.ч. (s, 2F,). Вирахувано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$, %: C 57.73; H 3.78; N 14.43; S 11.0. Знайдено, %: C 67.78; H 3.81; N 42.37; S 11.03.

Список використаних джерел

1. Boris M. Sharga, Andriy O. Krivovjaz, Mikhailo V. Slivka, Larisa M. Lambruch, Antonina V. Cheypesh, Vasil G. Lendel, Vitaly I. Nikolaychuk, Vladimir P. Markovich Synthesis and antimicrobial activity of phenylselenyl tribromide and its fused thienopyrimidine derivatives. *Farmacia*. 2016, 64(4), 512–520.
2. Mikhailo Slivka, Nataliya Korol, Valerij Pantyo, Vjacheslav Baumer, Vasil Lendel. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-Spropargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23(2), 109–114.
3. Патент № 114460 (Україна), МПК А61К 31/4196, А61К 33/04, А61Р 31/04, А61Р 31/10. Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів. Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Оpubліковано бюлетень № 11 від 12.06.2017.
4. Maksym Fizer, Sergij Sukharev, Mikhailo Slivka, Ruslan Mariychuk, Vasil Lendel. Preparation of bithiourea and 5-Amino-4-benzoil-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and

their biological evolution. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2016, 804, 6–12.

6. Berk B., Aktay G., Yesilada E., Ertan M. Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted)-benzylidene thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one derivatives. *Pharmazie*. 2001, 56, 613–616.

7. Crisan O., Bojita M., Munoz T.V., Terencio M.C., Aguilar G.A., Zaharia V. Synthesis and pharmacological activity of some thiazolo[3,2-b]triazole derivatives. *Farmacia*. 2001, 49, 15–22.

8. Zaharia M., Bogdan M., Chirtoc I., Matinca D. Synthesis and evaluation of the antibacterial and antifungic potential of some 2-aryl-5-(1-R-3-aryl- δ -2-pyrazolin-5-yl)-thiazolo[3,2-b] [1,2,4]triazoles and 2-aryl-5-(3-aryl- δ -2-isoxazolin-5-yl)thiazolo[3,2-b]-[1,2,4]triazoles. *Farmacia*. 2001, 49, 32–39.

9. Vijaya Raj K.K., Narayana B. The one step synthesis of 2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-5-(3-arylidene)-1,3-thiazolo[3,2-b]1,2,4-triazol-6(5H)-ones and the evaluation of anticonvulsant activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2006, 181, 1971–1981.

10. Milczarska B., Foks H., Dobrzycka U. Synthesis and tuberculostatic activity of 1,3-thiazacycloalkyl[3,2-b]-1,2,4-triazoles. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2005, 180, 2793–2799.

11. Fizer M.M., Slivka M.V., Rusanov E., Turov A., Lendel V.G. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines – a new heterocyclic system accessed via bromocyclization. *J. Heterocyclic Chem.* 2015, 52, 949–952.

12. Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G. New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2(1H)thione. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2013, 49, 1243–1245.

13. Usenko R.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011, 47, 1029–1036.

14. Khripak S., Slivka M., Vilkov R., Usenko R., Lendel V. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2007, 43, 781–785.

15. Modern Fluoroorganic Chemistry, Peer Kirsch, 2013, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

16. Wang J., Sanchez-Rosello M., Acen J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011). *Chem. Rev.* 2014, 114, 2432.

17. Ягупольский Л.М., Петко К.И., Тарасова Е.В. 1,4-Дигидропиридины с фторсодержащими заместителями в 3 и 5 положениях пиридинового ядра – аналоги препарата нитрендипин *Журн. орган. та фарм. хімії*. 2012, 10(3), 42–45.

18. Hitesh Dahyabhai Patel, Saavani Malove Divatiaa, Erik de Clercq. Synthesis of some novel thiosemicarbazone derivatives having anti-cancer, anti-HIV as well as antibacterial activity. *Indian Journal of Chemistry*. 2013, 52B, 535–545.
19. Waleed M. Hussein, Peter Vella, Nazar Ul Islam, David L. Ollis, Gerhard Schenk, Ross P. McGearry Bioorganic. 3-Mercapto-1,2,4-triazoles and N-acylated thiosemicarbazides as metallo- β -lactamase inhibitors Faridoon. *Medicinal Chemistry Letters*. 2012, 22, 380–386.
20. Elena S. Il'inykh, Dmitry G. Kim, Mikhail I. Kodess, Evgeniya G. Matochkina, Pavel A. Slepukhin. Synthesis of novel fluorine- and iodine-containing O[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazinesbased 3-(alkenylthio)-5-(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2013, 149, 24–29.
21. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003, 63, 101–133.
22. Hu C., Ni J. Difluorocarbene Chemistry. *Synthesis*. 2011, 46, 842–863.
23. Dolbier W.R.Jr, Battiste M.A. Structure, Synthesis, and Chemical Reactions of Fluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1071.
24. Leroux F., Jeschke P., Schlosser M. α -Fluorinated Ethers, Thioethers, and Amines: Anomerically Biased Species. *Chem. Rev.* 2005, 105, 827.
25. Zhang C.-P., Chen Q.-Y., Guo Y., Xiao J.-C., Gu Y.-C. Difluoromethylation and trifluoromethylation reagents derived from tetrafluoroethane β -sultone: Synthesis, reactivity and applications. *Coord. Chem. Rev.* 2014, 261, 28.
26. Usenko R.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011, 47, 1029–1036.
27. Slivka M.V., Korol N.I., Rusin I.F., Lendel V.G. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alkenyl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun.* 2016, 21, 397–401.

Стаття надійшла до редакції: 08.11.2017.

SYNTHESIS OF DIFLUOROMETHYL-CONTAINING THIOETHERS DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES

Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Onysko M., Lendel V.

Difluoromethyl-containing heterocyclic compounds are of great interest today due to their wide application in drug design and in the development of new functional materials. Difluoromethylation with difluorocarbene generated from sodium chlorodifluoroacetate ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$) is the most straightforward approach for the synthesis of such derivatives. The reactions of 3-thio-1,2,4-triazole derivatives with sodium chlorodifluoroacetate in N,N-dimethylformamide (DMF) have been investigated. It was shown that under the difluorocarbene generation conditions (DMF/90°C) reactions proceed along both S- and N-nucleophile centers. The conditions for the selective S-product syntheses have been found. New difluoromethyl-containing 3-thio-1,2,4-triazole derivatives such as 3-difluoromethylthio-4-penyl-5-isodibut-1,2,4-triazole, 3-difluoromethylthio-4-allyl-5-p-nitrophenyl-1,2,4-triazole and 3-difluoromethylthio-4-allyl-5-benzyl-1,2,4-triazole have been synthesized.