

УДК 547.792.2.

НОВІ ПІДХОДИ В СИНТЕЗІ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ СИМЕТРИЧНИХ ТРИАЗОЛІВ

Усенко Р.М., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Лендел В.Г.

ДВНЗ “Ужгородський національний університет, 88000, Ужгород, вул. Підгірна, 46”.

E-mail: usenko2005@yahoo.com

Похідні симетричних триазолів знайшли широке в медицині (триазолам, хальціон) [1], в сільському господарстві, як фунгіциди і гербіциди (тебуконазол, диніконазол, F-8246) [2,3], в фотосправі, як ефективні добавки до фотоемulsій [4], в аналітичній хімії, як реагенти для визначення металів I, II, VII, VIII побічних підгруп [5].

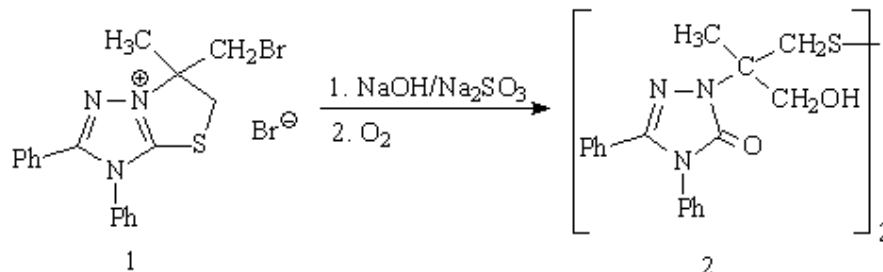
Відомі кілька підходів при функціоналізації симетричних триазолів. Для введення функціональних груп широко використовується спосіб функціоналізації алкільних замісників трансмутацією наявних функціональних груп [6]. Цей прийом успішно використовується при відносній стабільності модельного гетероциклу та відсутності в його складі інших функціональних груп чи замісників, які здатні до перетворень в умовах реакції. Також використовують спосіб, який

передбачає введення функціональної групи в складі нуклеофільного реагенту, яким діють на вихідний триазол [7]. Попередньо нами досліджено взаємодію тіазолінотриазолій моно-бромідів з нуклеофільними реагентами, в результаті чого було отримано N-вінільні похідні 1,2,4-триазолонів [8].

В даній роботі досліджено нові підходи функціоналізації симетричних триазолів, які базуються на вивченні хімічних властивостей тіазолінотриазолієвих солей (**1**, **3**, **4**), а саме їх реакції з O- та N-нуклеофільними реагентами.

В якості O-нуклеофілу використано натрій гідроксид, натрій сульфід. Показано, що при взаємодії бромциклізованих солей (**1**) проходить нуклеофільне розщеплення тіазолінового циклу з наступним нуклеофільним заміщенням броміду на гідроксигрупу, що приводить до утворення дисульфиду (**2**) (схема 1).

Схема 1



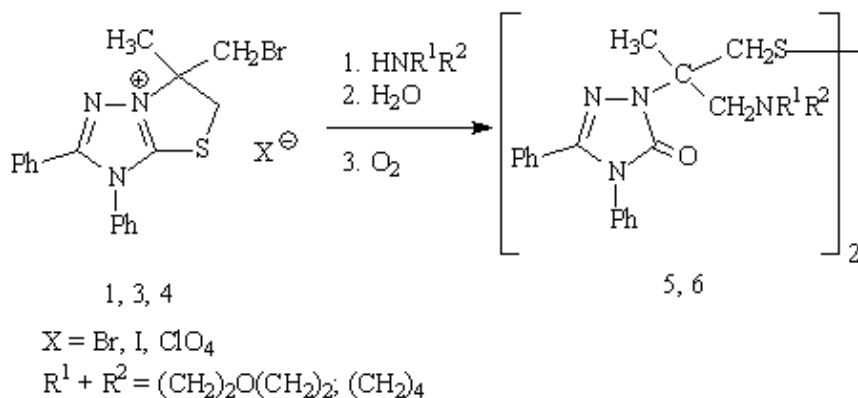
У випадку проведення реакції тіазолінотриазолієвих солей (**1**, **3**, **4**) з вторинними амінами (морфолін, піролідін)

проходить аналогічне розщеплення тіазолінового циклу з наступним заміщенням атому галогену на залишок аміну, що

приводить до утворення дисульфідів (5, 6). При аналізі спектру ПМР сполуки (5) спостерігаються сигнали морфолінового залишку в області 3.05, 3.45 м.ч., тобто крім

нуклеофільного розщеплення тiazолінового циклу відбувається нуклеофільне заміщення атому брому на залишок аміну (схема 2).

Схема 2



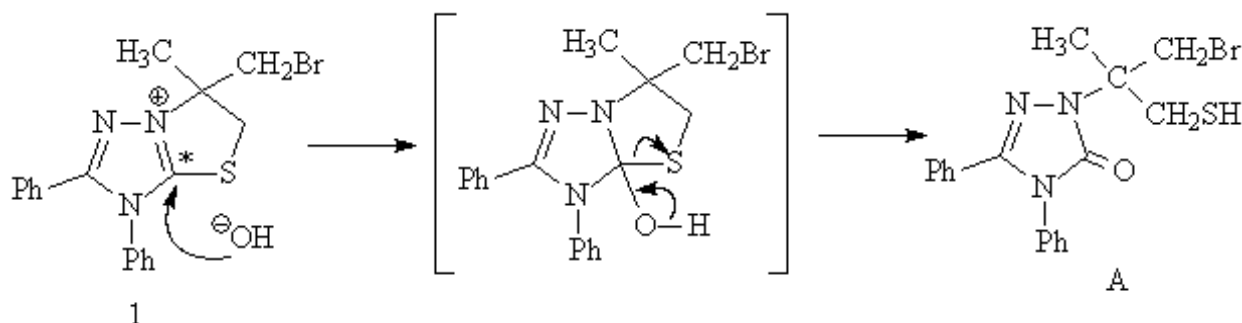
Проведення реакції морфолінолізу тiazолотриазолій броміду, де в 2-ому положенні є електроноакцепторний замісник *n*-нітрофеніл, позитивних результатів не дало. Згідно даних ТШХ проходить утворення складної суміші, з якої не вдалося виділити продукт розщеплення.

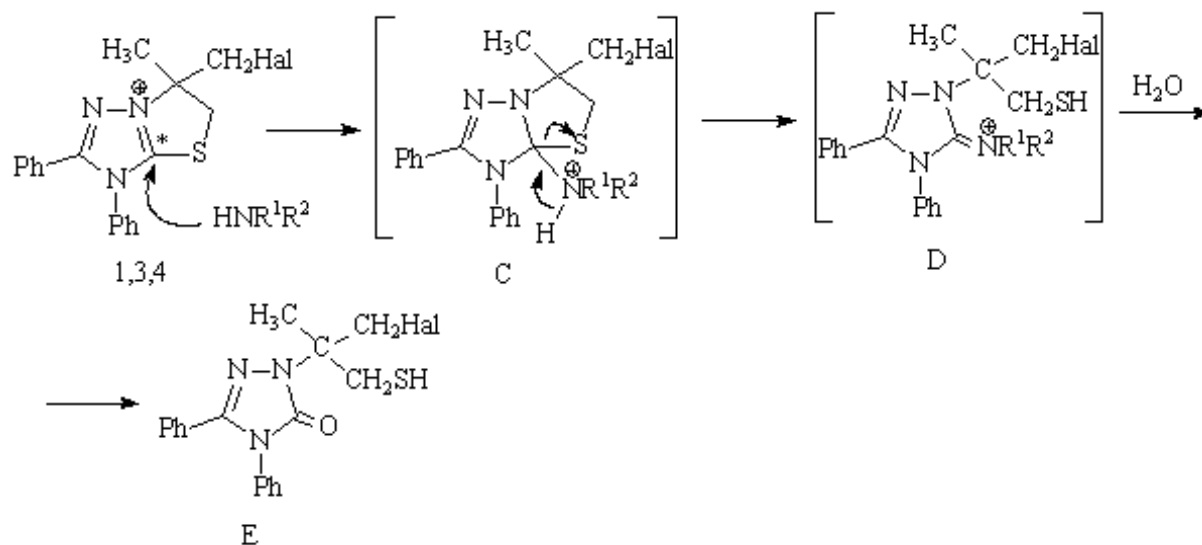
В ІЧ-спектрах отриманих розщеплених продуктів (2, 5) не виявлено характеристичних смуг поглинання меркаптогрупи, що є доказом утворення саме дисульфідів (7, 8). Крім того, в ІЧ-спектрах спостерігається характеристична група при 1590 cm^{-1} , що відповідає кетогрупі C=O триазольного циклу, при 710 cm^{-1} відповідає тіометильній групі CH₂-S.

Нами запропоновано наступний механізм нуклеофільного розщеплення:

1. На першій стадії проходить атака нуклеофілу на вузловий атом Карбону (як найбільш позитивно заряджений), що призводить до утворення метаоснови **A**, яка є нестабільна (згідно класичним уявленням стійкості гемінальних діолів), розкладається до відповідного кетотриазолу. У випадку дії амінів – утворюються відповідні азінотриазоли **D**, які швидко піддаються гідролізу з утворенням відповідних кетотриазолів **E** (схема 3).

Схема 3

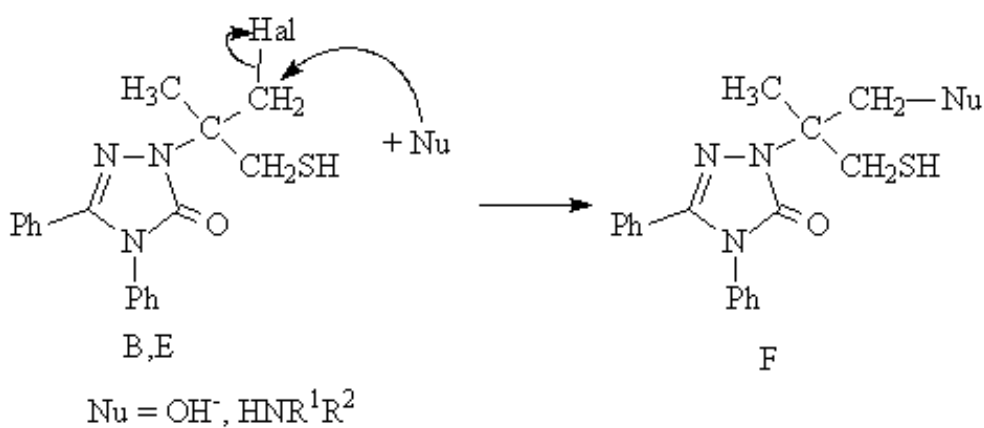




2. На другій стадії проходить нуклеофільне заміщення галогену на

гідроксил або на залишок відповідного аміну з утворенням меркаптанів **D** і **E** (схема 4).

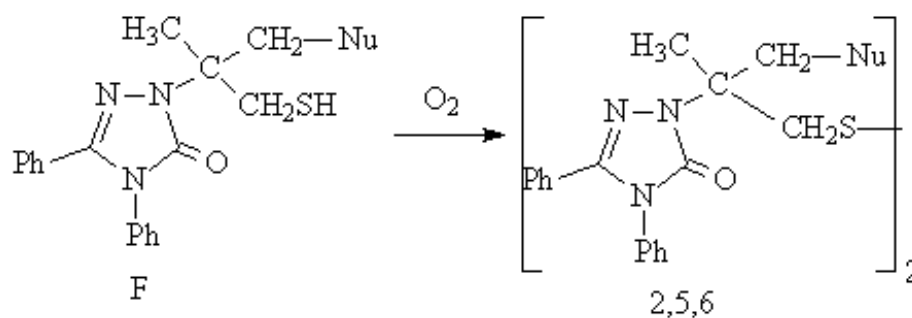
Схема 4



3. Кінцеві структури (**2**, **5**, **6**) утворюються внаслідок окиснення киснем

повітря меркаптанів **F** у відповідні дисульфіди киснем повітря (схема 5).

Схема 5



Індивідуальність отриманих сполук (**2**, **5**, **6**) доведена ТШХ, склад і структуру отриманих сполук (**2**, **5**, **6**) доказано ПМР- та ІЧ-спектрами.

В результаті проведеної роботи було досліджено взаємодію тiazоліотриазолієвих солей (**1**, **3**, **4**) з О- та N-нуклеофілами. Показано, що проходить розщеплення тiazолінового циклу з наступним заміщенням атома галогену на гідроксильну групу або на аміногрупу з утворенням відповідних дисульфідів (**2**, **5**, **6**).

Експериментальна частина

Спектри ПМР були записані на спектрометрі Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- D_6 з внутрішнім стандартом ТМС. ІЧ спектр записаний на приладі UR-20 у таблетках KBr.

1-{2-Гідрокси-1-[3-гідрокси-2-метил-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропілдисульфанілметил]-1-метилетил}-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-он (2).

Метод (а). Розчиняють монобромід (**1**) (0,00062 моль) в 5 мл ДМФА, гідроксид калію у 10 мл води. Розчин лугу доливають до розчину триазолу (**1**) при перемішуванні. Перемішують протягом 2 годин. Фільтрують і перекристалізують в ацетоні.

Метод (б). Розчиняють монобромід (**1**) (0,00062 моль) в 5 мл ДМФА. Готують 10% розчин сульфату натрію. Розчин сульфату натрію доливають до розчину триазолу (**1**) при перемішуванні. Перемішують протягом 2 годин. Фільтрують і перекристалізують в ацетоні.

Вихід 95%(а). Вихід 81%(б). $T_{\text{топл}} = 165-167^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,77$ (ізопропанол : гексан = 5:1). Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц), 1.92 с (3H, CH_3), 3.12 с (2H, CH_2S), 4.16 с (2H, CH_2 цикл), 7.30 – 7.45 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 720 cm^{-1} ($\text{CH}_2\text{-S}$); 1600 cm^{-1} (C=O).

Знайдено, %: N 12.32. $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$.
Виразовано, %: N 12.35.

1-(1-Метил-2-[2-метил-3-аміно-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропілдисульфаніл]-1-аміно-метилетил}-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-они (5,6).

Тiazолотриазолієву сіль **1**, **3**, **4** (0,0009 моль) розчиняють в 5 мл морфоліну, перемішують протягом 4 годин. Розбавляють водою, фільтрують і перекристалізують в ацетоні.

1-(1-Метил-2-[2-метил-3-морфоліно-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропілдисульфаніл]-1-морфоліно-метилетил}-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-он (5).

Вихід 82.0%. Вихід 77.8%. Вихід 82.9%. $T_{\text{топл}} = 193-194^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.15$ (ізопропанол : гексан = 1:5). Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 2.17 с (3H, CH_3), 3.05 м (4H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{цикл}}$), 3.42-3.45 м (6H, CH_2S , $2\text{CH}_2\text{O}_{\text{цикл}}$), 4.26-4.29 м (2H, CH_2N), 7.37 – 7.78 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 710 cm^{-1} ($\text{CH}_2\text{-S}$); 1590 cm^{-1} (C=O).

Знайдено, %: N 13.72. $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$
Виразовано, %: N 13.69.

1-(1-Метил-2-[2-метил-3-піролідіно-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропілдисульфаніл]-1-піролідіно-метилетил}-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-он (6).

Вихід 61%. $T_{\text{топл}} = 115-120^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.20$ (ізопропанол : гексан = 1:5). Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м.ч., J, Гц): 1.93 с (3H, CH_3), 3.11-3.14 м (2H, CH_2S), 4.16-4.19 м (2H, CH_2N), 7.31-7.46 м (10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$).

Знайдено, %: N 14.60. $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$
Виразовано, %: N 14.55.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах.– Харьков: Торсинг, 1998. – т. 1. – С. 24, т. 2. – С. 78.
2. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р. Пестициды и регуляторы роста растений. Справочник. – М.: Химия, 1995. – 576 с.
3. Зборовський Ю.Л., Сливка М.В., Хрипак С.М., Станінець В.І., Дубанич М.В. Синтез і гербіцидна активність похідних 2-[3-(3H-3-тіо-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл]-1H-бенз[de]-ізохінолін-1,3(2H)-діонів // Збірник “Фізіологічно-активні речовини”. – 2000. – т. 30, № 2. – С. 19-23.
4. Helaly F.M., Ali M.M., Fadda A., Abdel-Bary E.M. Evaluating heterocyclic compounds as accelerators for polychloropren // *Elastomerics*. –1989. – V. 121, № 9 – P. 26-29.
5. Сухарев С.Н., Чундак С.Ю., Сухарева О.Ю., Сливка М.В. Экстракционно-фотометри-

ческое определение кадмия и ртути в водах // Химия и технология воды. – 1997. – т. 19, № 5. – С. 474-480.

6. Mazzone G., Bonina F., Blandino G. 3-Methylthio-, 3-(substituted-amino)ethylthio-, 3-carboxymethyl-thio-, 3,3'-(dithiobis)-5-aryl-4H(R)-1,2,4-triazoles and N-substituted 2-aminomethyl derivatives of 5-aryl-4H(R)-1,2,4-triazoline-3-thiones: synthesis and biological activity // Farmaco Ed. Sci. – 1981. – V. 36, № 12. – P. 1004-1018. CA: (96) 122698m.

7. Ashry E.S.H.El., Kassem A.A., Abdel-Hamid H., Louis F.F., Khattab Sh.A. and Aouad

M.R. Synthesis and Alkylation of 5-(3-Chlorobenzo[b]thien-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol Under Classical and Microwave Conditions // J. Heterocycl. Chem. – 2006. – V. 43. – № 11-12. – P. 1427-1430.

8. Патент (Україна), заявка № 89300 C2 (Україна), МПК C07 B 41|00, C07 B 43|00, C07 D 513|00, C07 D 249|00. Сливка М.В., Сливка Мар.В., Усенко Р.М., Лендел В.Г. / Заявл. 10.09.2008. Опубліковано 11.01.2010, Бюл. № 17, 14 с.

NEW APPROACHES IN THE SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL SYMMETRIC TRIAZOLE DERIVATIVES

Usenko R.M., Slivka M.V., Chripak N.P., Lendel V.G.

It has been shown that the reaction thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium salts with nucleophilic reagents (O-, N-nucleophiles) proceed with a cleavage of thiazole cycle and a next substitution of halogen with the resulting formation of disulfides.