

УДК 547.792.2. + 547.556. + 547.789.

Усенко Р.М., н.с.; Соломон Н.І., асп; Сливка М.В., к.х.н., доц.; Ур Д.В., студ.;
Товт М.Е., студ.; Хрипак Н.П., к.х.н., доц.; Фаринюк Ю.І., к.х.н., доц.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

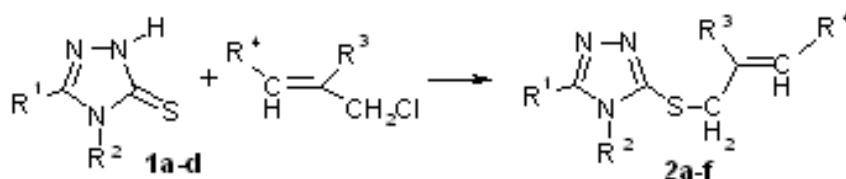
СИНТЕЗ СОЛЕЙ *s*-ТРИАЗОЛО-1,3-ТІАЗИНІЮ Й ТІАЗОЛО-*s*-ТРИАЗОЛІУ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЮ БРОМОЦИКЛІЗАЦІЄЮ АЛКЕНІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ 3-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46
e-mail: myslivka@email.ua

Серед конденсованих похідних симетричних триазолів відома велика кількість сполук, які проявляють широкий спектр біологічної активності [1]: протимікробну й антигрибкову дії [2-5], протизапальну [6-8] та антиковульсійну активність [5, 9]. Також в останні роки повідомляється, що похідні симетричних триазолів, які додатково містять ще один чи кілька гетероциклів, можуть проявляти високу протитуберкульозну активність [10, 11]. Враховуючи ці дані, актуальним завданням є пошук шляхів синтезу нових конденсованих симетричних триазолів, які можуть проявляти цінні властивості.

Як базовий метод синтезу було обрано електрофільну галоциклізацію – цей метод дедалі більше досліджується і дає змогу

одержувати найрізноманітніші поліконденсовані гетероциклічні системи [12]. Так, раніше було показано, що при дії електрофільних реагентів на алізаміщені 1,2,4-триазол-3-тіони утворюються похідні [1,3]тіазоло[1,2,4]триазолу [13-15]. В той же час відмічено, що при галоциклізації алільного фрагменту на атом Нітрогену триазольного циклу можливе утворення як тіазоло-*s*-триазолів, так й 1,3-тіазино-*s*-триазолів [16]. В продовження досліджень регіоселективності процесу галоциклізації нами в якості вихідних речовин використовували алкенільні похідні 3-меркапто-1,2,4-триазолу **2**, які синтезували дією надлишку алкенілгалогеніду на лужні спиртові розчини відповідних триазолів **1**.



1,2a-c: R¹ = Ph, 4-O₂NC₆H₄; R² = Ph; R³ = Me; R⁴ = H.
2d: R¹ = R² = R⁴ = Ph; R³ = H.

1d,2e: R¹ = R⁴ = Ph; R² = Me; R³ = H.

2f: R¹ = 4-O₂NC₆H₄; R² = R⁴ = Ph; R³ = H.

Схема 1.

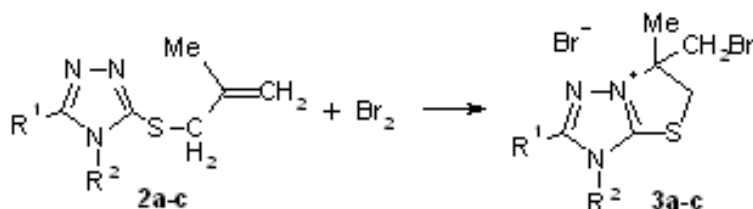
В якості алкенілгалогенідів було використано циннамілхлорид й металілхлорид; реакцію проводили шляхом кип'ятіння реакційної суміші протягом 1 години з наступним її охолодженням – цільові тіоетери **2** випадали в осад.

При аналізі спектрів ПМР синтезованих металільних тіоетерів **2a-c**

відмічено синглети при 1.85, 1.70 м.ч., що відповідають протонам металільної групи металільного фрагменту, синглети ж при 3.76, 3.99 м.ч. – метиленовим протонам і сигнали в області 4.79-4.80 м.ч. – протони термінальної метиліденової групи металільного замісника. В спектрах ПМР отриманих циннамільних тіоетерів **2d-f**

спостерігають сигнали циннамільного фрагменту: при 3.96 м.ч. – сигнал протонів метиленової групи у вигляді дублету, при 6.36 та 6.57 м.ч. – мультиплети метинових протонів.

Синтезовані тіоетери **2** були використані як модельні при дослідженні регіоселективності галоциклізації.

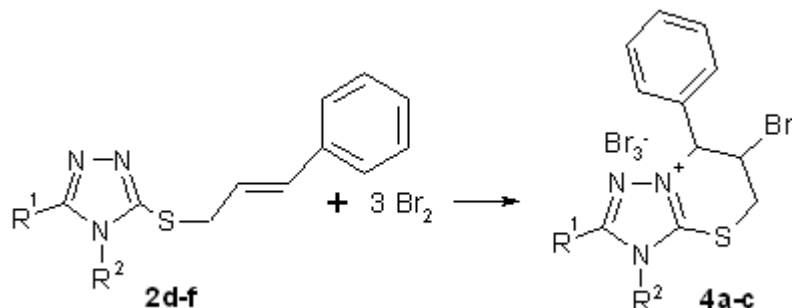


2,3a-c: $R^1 = \text{Ph}, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{H}$

Схема 2.

В спектрі ПМР тіазоліно[3,2-е][1,2,4]триазолій бромідів **3a-c** видно сигнали протонів ендочиклічної метиленової групи тіазолінового циклу при 4.18-4.31 м.ч., сигнали протонів бромметильної групи проявляються в виді мультиплетів при 4.33-4.54 м.ч.

При дослідженні бромогетероциклізації циннамільових тіоетерів **2d-f** нами було встановлено факт різної регіоселективності проходження бромовання, яке супроводжується анелюванням тіазонового циклу з утворенням триазолотіазиній трибромідів **4a-c** (схема 3).



2d,4a: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$; **2e,4b:** $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{Me}$; **2f,4c:** $R^1 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}$

Схема 3.

В спектрі ПМР отриманих продуктів бромовання **4a-c** видно сигнали при 3.72, 3.75 м.ч. – сигнали метиленової групи, 5.45 м.ч. – сигнал метинової групи, 6.34 м.ч. – дублет (метинова група C_6H_5), що відповідає тіазиноному фрагменту сполук **4a-c**. В спектрі ^{13}C ЯМР солі **4a** видно сигнали при 32.10 м.ч., 45.15 м.ч. и 68.95 м.ч. – сигнали Карбонів тіазинового циклу.

Взаємну орієнтацію фенольного і бромідного замісників в тетрагідротриазолотіазиноному ядрі для сполуки **4b** визначали за

допомогою описаних в літературі методик спектрального аналізу [17], а саме: експериментами гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО), тобто, шляхом послідовного насичення сигналів протонів гетероциклічного ядра. При насиченні сигналу одного із протонів групи 5-CH_2 , розташованої при 3,92 м.ч., спостерігається інтенсивний ЯЕО на його гемінальному партнері по ССВ. Крім цього, підвищуються інтенсивності сигналу протону 7-Н, при 6,34 м.ч. Наявність даного ЯЕО свідчить про

просторову близькість протонів, між якими спостерігається ЯЕО, що можливо у випадку якщо обидва вони аксіальні. Це говорить про те, що замісник 7-Ph має екваторіальну орієнтацію. Наявність ЯЕО між сигналом протону 6-CHBr и сигналом о-протонів 7-фенільного замісника, поглинаючим при

7,40 м.ч., свідчить про те, що протон 6-Н є екваторіальним, а значить, атом бром у молекулі має аксіальну орієнтацію. Звідси висновок про те, що замісники в тетрагідротіазиновому циклі мають цисоїдну орієнтацію (рис. 1).

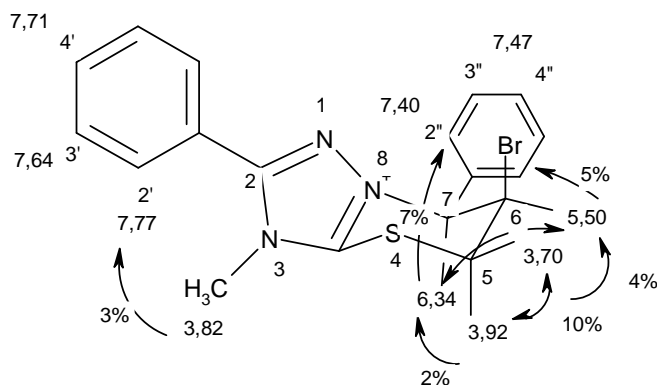


Рис. 1. Кореляційні взаємодії для сполуки **4b**.

Записаний для солі **4b** спектр ^{13}C також підтверджує приписану нами структуру. В ньому кількість сигналів відповідає кількості нееквівалентних атомів Карбону в молекулі. Для більш надійного віднесення сигналів було також виміряно спектр АРТ, в якому сигнали Карбонів розрізняються знаком, в залежності від числа зв'язаних ними протонів.

Таким чином, в результаті проведеної роботи нами синтезовано раніше неописані металільні й циннамільні тіоетери 1,2,4-триазолу та досліджено їх бромованні, в результаті чого встановлено, що залежно від природи алкенільного фрагменту можливе регіоселективне утворення конденсованих солей тіазоліно[3,2-е][1,2,4]триазолію та триазолотіазинію.

Експериментальна частина

Алкилування триазолів **1a-d**.

Триазоли **1a-d** (0.054 моль) розчиняють в етанольному розчині гідроксида калія (0.054 моль) при нагріванні. Після охолодження до кімнатної температури, прибавляють металіхлориду (0.092 моль) чи цинамілхлориду (0.085 моль) в 5 мл етанолу. Суміш гріють на водяній бані 1 год (сполуки **2a-c**) чи 2-3 год (сполуки **2d-f**). Цільовий

продукт відфільтровують. Кристалізують із етанолу чи ізопропанолу.

3-S-Металітгіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол (2a). Вихід 70%. Білі кристали, т. топл. 138-140 °С, Rf 0.88 (2-пропанол-гексан, 5:1). Спектр ЯМР ^1H , д, м. ч. (J, Гц): 1.70 с (3H, CH₃), 3.76 с (2H, CH₂), 4.87 д (2H, =CH₂), 7.35-7.55 м (10H, 2C₆H₅). Знайдено, %: N 13.74. C₁₈H₁₇N₃S. Вирахувано, %: N 13.68.

3-S-Металітгіо-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол (2b). Вихід 57%. Білі кристали, т. топл. 172-173 °С, Rf 0.88 (2-пропанол-гексан, 5:1). Знайдено, %: N 7.79. C₁₆H₁₇N₃SO₄. Вирахувано, %: N 7.87.

5-Бензил-3-S-металітгіо-4-феніл-1,2,4-триазол (2c). Вихід 41%. Білі кристали, т. топл. 78-80 °С, Rf 0.88 (2-пропанол-гексан, 5:1). Спектр ЯМР ^1H , д, м. ч. (J, Гц): 1.65 с (3H, CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 3.99 с (2H, CH₂Ph), 4.79 д (2H, =CH₂, 13), 6.89-7.53 м (10H, 2C₆H₅). Знайдено, %: N 13.10. C₁₉H₁₉N₃S. Вирахувано, %: N 13.08.

3-Цинамілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол (2d). Вихід 52%. Білі кристали, т.топл. 152-154 °С. Rf 0.89 (оцтова кислота-етанол-гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ^1H , д, м. ч. (J, Гц): 3.96-3.97 д (2H, CH₂, 4.2), 6.36 м (1H, CH), 6.57-6.60 д (1H, CH, 9.3), 7.23-7.24, 7.29-7.38, 7.51-7.52 3м (15H, 3C₆H₅).

3-Цинамілтіо-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол (2e). Вихід 72%. Білі кристали, т. топл 145-147 °С. Rf 0.80 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 3.85-3.95 м (1H, CH), 4.01 м (1H, CH), 5.27 м (1H, =CH), 6.22 м (1H, =CH), 7.51-7.64 м, 7.77 м, 8.26-8.30 д (14H, 2C₆H₅, O₂NC₆H₄, 9.0). Знайдено, %: N 13.48. C₂₃H₁₈N₄O₂S. Вирахувано, %: N 13.53.

3-Цинамілтіо-4-метил-5-феніл-1,2,4-триазол (2f). Вихід 83%. Білі кристали, т. топл. 118-120 °С. Rf 0.79 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Знайдено, %: N 13.48. C₁₈H₁₇N₃S. Вирахувано, %: N 13.68.

Бромовання металільних тіоетерів 2a-c. Розчиняють тіоетер **2a-c** (0.0033 моль) в 15 мл льодяної оцтової кислоти. Бром (0.0066 моль) розчиняють в 5 мл льодяної оцтової кислоти. При постійному перемішуванні повільно прикапують розчин брома до розчину тіоетеру **2a-c**. Перемішують 2 год. Утворену смолу розтирають в ацетоні. Продукт кристалізують із оцтової кислоти.

Бромід 6-бромометил-6-метил-2,3-дифеніл-5,6-дигідро-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазол-7-ія (3a). Вихід 22%. Білі кристали, т. топл. 300-303 °С. Rf 0,52 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 2.01 с (3H, CH₃), 4.31 с (2H, CH₂ цикл), 4.43 – 4.54 к (2H, CH₂Br, 7.7), 7.50 – 7.72 м (10H, 2C₆H₅). Знайдено, %: N 9.05. C₁₈H₁₅N₃SBr₂. Вирахувано, %: N 8.99.

Бромід 6-бромометил-6-метил-2-(4-ніт-рофеніл)-3-феніл-5,6-дигідро-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ія (3b). Вихід 26%. Білі кристали, т. топл. 301-302 °С. Rf 0.75 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Знайдено, %: N 9.81. C₁₈H₁₅N₃SBr₂. Вирахувано, %: N 9.77.

Бромід 2-Бензил-6-бромометил-6-метил-3-феніл-5,6-дигідро-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ія (3c). Вихід 26%. Білі кристали, т. топл. 278-280 °С. Rf 0.75 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 1.89 с (3H, CH₃), 4.18 к (2H, CH₂ цикл, 12.3), 4.30 с (2H, CH₂Ph), 4.33-4.42 к (2H, CH₂Br, 2.7), 7.09 – 7.77 м (10H, 2C₆H₅). Знайдено, %: N 8.71. C₁₉H₁₇N₃SBr₂. Вирахувано, %: N 8.77.

Бромовання цинамільних тіоетерів. Тіоетер **4a-c** (0.001 моль) розчиняють в 15 мл льодяної оцтової кислоти при нагріванні. Розчин брома (0.002 моль) в льодяній оцтовій

кислоті прикапують до розчину тіоетеру **4a-c** при постійному перемішуванні. Перемішують 2 год. Фільтрують і кристалізують із льодяної оцтової кислоти.

Бромід 6-бromo-1,2,5-трифеніл-1,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-4-ія (4a). Вихід 44%. Білі кристали, т. топл. 181-183 °С. Rf 0.77 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 3.72-3.75 д (1H, CH₂цикл, 8.1), 3.85-3.89 м (1H, CH₂цикл), 5.45 с (1H, CHI), 6.33-6.34 д (1H, CHPh, 3.0), 7.37-7.44, 7.48-7.58, 7.73-7.81 зм (15H, 3C₆H₅). Знайдено, %: N 7.79. C₂₃H₁₉Br₂N₃S. Вирахувано, %: N 7.87.

Бромід 6-бromo-2-феніл-1-метил-5-феніл-1,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-4-ія (4b). Вихід 89%. Білі кристали, т. топл. 117-119 °С. Rf 0.53 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 3.68 (1H, м, CH₂S); 3.82 (3H, с, CH₃); 3.98 (1H, м, CH₂S), 5.50 (1H, м, CHBr); 6.34 (1H, м, CHPh); 7.46, 7.64-7.77 (10H, 2м, 2C₆H₅). Знайдено, %: N 9.09. C₁₈H₁₇Br₂N₃S. Вирахувано, %: N 8.99.

Бромід 6-бromo-2-(4-нітрофеніл)-1-феніл-5-феніл-1,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-4-ія (4c). Вихід 90%. Білі кристали, т. топл. 115-120 °С. Rf 0.77 (оцтова кислота–етанол–гексан, 1:3:2). Спектр ЯМР ¹H, д, м.ч. (J, Гц): 3.77-3.81 м (1H, CHцикл), 3.98 м (1H, CHцикл), 5.50 м (1H, CHBr), 6.40 д (1H, CHPh, 3.0), 7.52-7.88 зм, 8.30 д (14H, 2C₆H₅, O₂NC₆H₄, 5.4). Знайдено, %: N 9.68. C₂₃H₁₈Br₂N₄O₂S. Вирахувано, %: N 9.76.

Список використаних джерел

1. Al-Masoudi I.A., Al-Soud Y.A., Al-Salihi N.J., Al-Masoudi N.A. 1,2,4-Triazoles: synthetic approaches and pharmacological importance. (REVIEW) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2006. – V. 42, № 11. – P. 1377.
2. Gaware V.M., Dighe N.S., Pattan S.R., Shinde H.V., Musmade D.S., Chavan P.A., Patel P. Thiazolo-Triazole a nucleus possessing range of pharmacological activities: A review // Der Pharmacia Lettre. – 2010. – V. 2, № 2. – P. 35-40.
3. Barbuceanu S.-F., Almajan G.L., Saramet I., Draghici C., Tarcomnicu A. I., Bancescu G. Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – V. 44. – P. 4752-4757.

4. Mohan J., Kumar A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazoles and s-triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazines // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 2003, 13, 97.
5. Erol D.D., Calis U., Demirdamar R., Yulug N., Ertan M. Synthesis and biological activities of some 3,6-disubstituted thiazolo (3,2-b) (1,2,4) triazoles // *J. Pharm. Sci.*, 1995, 84, 462.
6. Zaharia M., Bogdan M., Chirtoc I., Matinca D. Heterocycles 18. Synthesis and evaluation of the antibacterial and antifungic potential of some 2-aryl-5-(1-R-3-aryl-Delta~2-pyrazolin-5-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4] triazoles and 2-aryl-5-(3-aryl-Delta~2-isoxazolin-5-yl)-thiazolo[3,2-b]-[1,2,4]triazoles. // *Farmacia*, 2001, 49, 32.
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.
8. 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.
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.
10. Patel N.B., Khan I.H., Rajani S.D. Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45, 4293-4299.
11. Seelam N., Shrivastava S.P., Prasanthi S., Gupta S. Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents // *Journal of Saudi Chemical Society* (2013) xxx, xxx-xxx, in press, DOI: 10.1016/j.jscs.2012.11.011.
12. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – P. 2937-2980.
13. Khripak S.M., Slivka M.V., Vilkov R.V., Usenko R.N., Lendel V.G. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2007. – V. 43, № 6. – P. 781-785.
14. Сливка М.В., Хрипак С.М., Брицун В.Н., Станинец В.И. Синтез производных триазоло-триазолий галогенидов // *Журн. орган. химии*, 2000, 36, 1064.
15. Шмыгарев В.И., Ким Д.Г. Неожиданное направление циклизации 3-аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазола. // *Хим. гетероцикл. соед.*, 2004, 1391.
16. 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 // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2011. – V. 47, № 8. – P. 1029-1036.
17. Jeffery H. Simpson. Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy / Elsevier Science and Technology Rights Department in Oxford, UK: 2008, 362 p.

Стаття надійшла до редакції: 02.10.2013

SYNTHESIS OF *s*-TRIAZOLO-1,3-THIAZINIUM AND THIAZOLO-*s*-TRIAZOLIUM SALTS VIA ELECTROPHILIC BROMOCYCLIZATION OF ALKENYL THIOETHERS OF 3-MERCAPTO-1,2,4-TRIAZOLE

Usenko R.M., Solomon N.I., Slivka M.V., Ur D.V., Tovt M.E.,
Khripak N.P., Farinuk Yu.I., Lendel V.G.

Unknown in literature the methallyl and cinnamyl thioethers of 1,2,4-triazoles have been received. The bromination of last has been investigated. In result it was stated that the regioselective formation of condensive thiazolinotriazolium and triazolo-1,3-thiazinium salts is possible in dependence of alkenyl fragment nature.