

УДК 547.792.2.+ 547.556. + 547.789.

ОСОБЛИВОСТІ ГАЛОГЕНОГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ
АЛІЛОВИХ ТІОЕТЕРІВ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

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

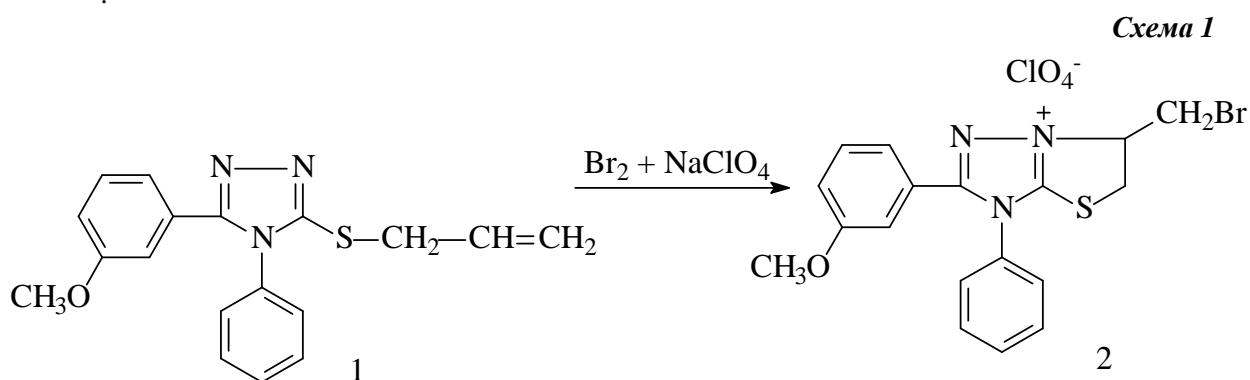
*Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул О. Фединця 53/1, usenko2005@yahoo.com, myslivka@yahoo.com*

Актуальним завданням сьогодення є розробка методів синтезу нових конденсованих гетероциклічних сполук на основі 1,2,4-триазол-3-тіолів, які згідно літературним даним володіють [1-3] широким спектром фізіологічної дії: анальгетичною, судино-розширюючою, протипухлинною, бактерицидною, проявляють заспокійливу дію; використовуються як високоефективні добавки до фотоматеріалів [4], а також в якості інгібіторів корозії кольорових металів та сплавів на їх основі [5].

Як було відмічено раніше [6, 7] регіоселективність процесу та виходи цільових продуктів при бромациклізації алілових тіоетерів (**1**) залежать від замісника у 5-ому положенні триазольного циклу. Так, бромовання 3-алілітіо-1,2,4-триазолів (**1**) з акцепторними і слабкими електронодонорними замісниками проходить з середніми і великими виходами. В той же час, бромовання похідних 1,2,4-триазолу (**1**), в яких в 5-ому положенні є сильна електронодонорна група (наприклад, 3-ме-

токсифеніл) призводить до осмолення реакційної суміші, в результаті чого виділити кінцевий продукт не вдається. Це можна пояснити позитивним мезомерним ефектом метоксигрупи на бензенове ядро. Відомо, що метоксигрупа є активуючою групою в ароматичному ядрі і в даному випадку направляє електрофіл (в нашому випадку Br^+) в *o*- та *n*-положення. Тому можна припустити, що крім процесу електрофільної гетероциклізації може також проходити електрофільне заміщення в бензеновому ядрі, що призводить до пониження регіоселективності процесу і спричинює осмолення реакційної суміші.

Відомо [8-10], що літій перхлорат використовується як каталізатор або джерело протійонів при електрофільній циклізації ненасичених субстратів. Нами відмічено, що бромогетероциклізація алілового тіоетеру (**1**) у присутності натрій перхлорату проходить без осмолення реакційної суміші і з високим виходом (схема 1)



В спектрі ПМР продукту бромовання (**2**) сигнали аліфатичних протонів проявляються при 3.80, 3.86 м.ч. (дублет

дублетів) і 3.99, 4.03 м.ч. (дублет дублетів), що відповідає бромометильній групі; при 4.82, 4.90 м.ч. (дублет дублетів), 5.04, 5.10

(дублет дублетів), що відповідає метиленовій групі тiazолінового циклу та при 5.36 м.ч – відповідає метиновому протону (рис. 1). Аналогічна спектральна картина для тiazолінового циклу спостерігається в спектрах ПМР описаних [6, 7] аналогічних конденсованих систем з іншими замісниками.

Слід відзначити що у випадку використання натрій перхлорату бромогетероциклізація відбувається регіоспецифічно (контролювали спектрально, рис.1) на відміну від процесів, в яких не використовували натрій перхлорат [6,7].

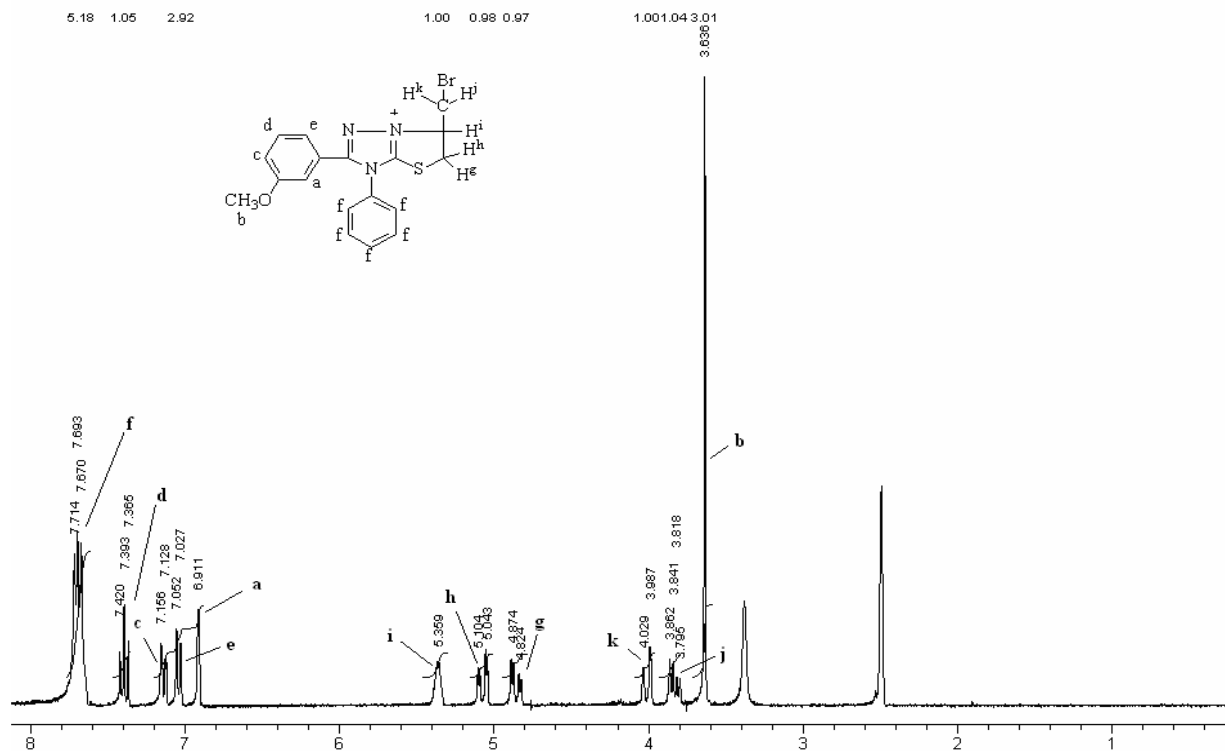


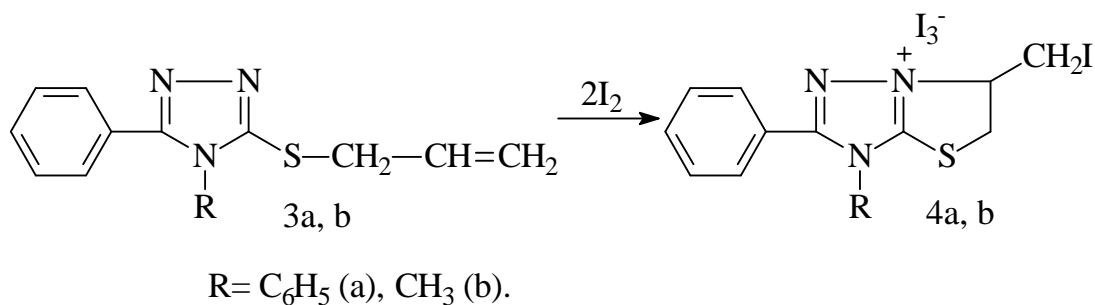
Рис. 1. Спектр ПМР тiazолінотриазолій перхлорату (2), виділеного із реакційної суміші.

Дані елементного аналізу на Нітроген вказують, що перхлорат йон є протийоном. Тобто, використання натрій перхлорату при бромуванні алілового тіоетеру (1) призводить до утворення органічного перхлорату (2) (схема 1), а також дозволяє уникнути осмолення реакційної суміші, що є наслідком регіоспецифічності процесу.

Йодування алілію-1,2,4-триазолів (3) проходить з утворенням триїодидів (4).

Йодоциклізацію вихідного 1,2,4-триазолу (3) проводили за класичною методикою [10], а саме: реакційну суміш перемішували 48 годин в етанолі (чи в льодяній оцтовій кислоті, чи в хлороформі) при кімнатній температурі. Показано, що оптимальним розчинником для йодування є хлороформ (кращі виходи, витрата розчинника менша в порівнянні з іншими розчинниками).

Схема 2



Згідно даних спектру ПМР реакційної суміші (рис. 2), крім сигналів цільового продукту циклізації (**4a**), присутніми є також сигнали вихідних тіоетеру (**3a**), тобто, йодування проходить не до кінця. При

перемішуванні реакційної суміші протягом тижня реакція йодування проходить до кінця – було отримано спектрально чистий йодоциклізований продукт (**4a**) з високим виходом.

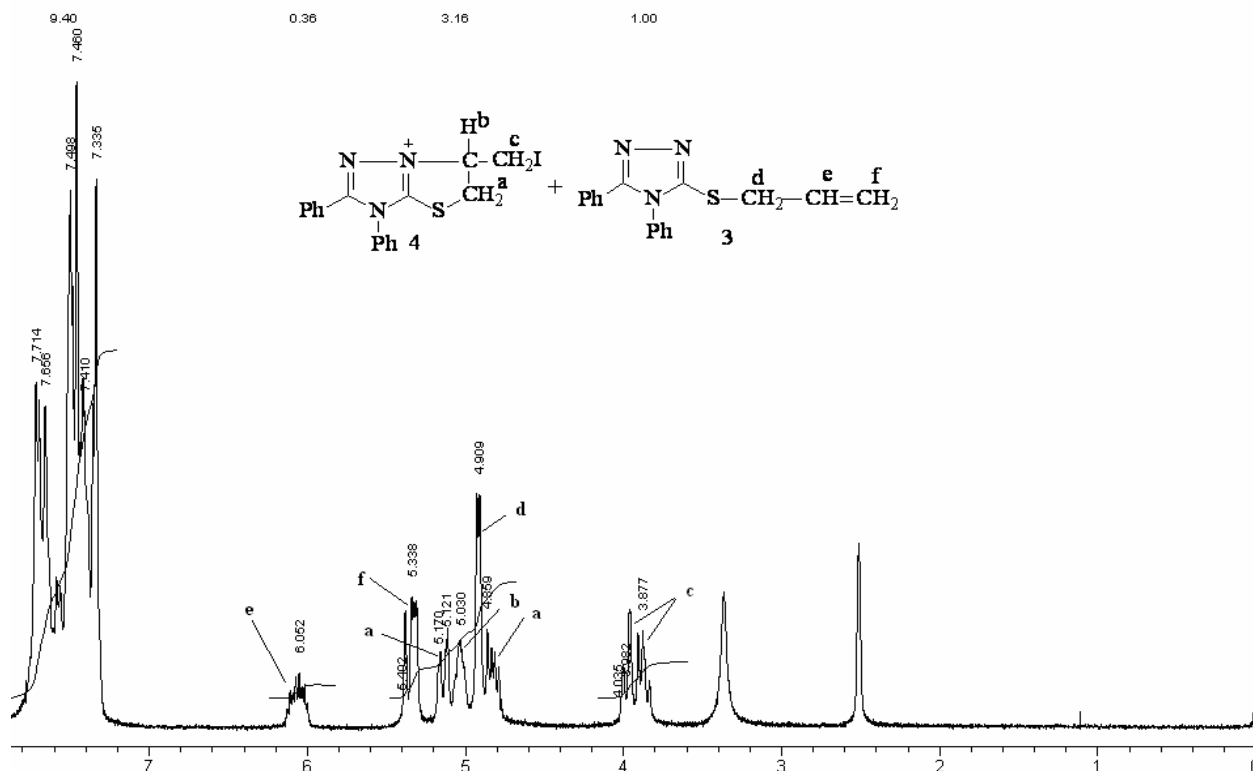
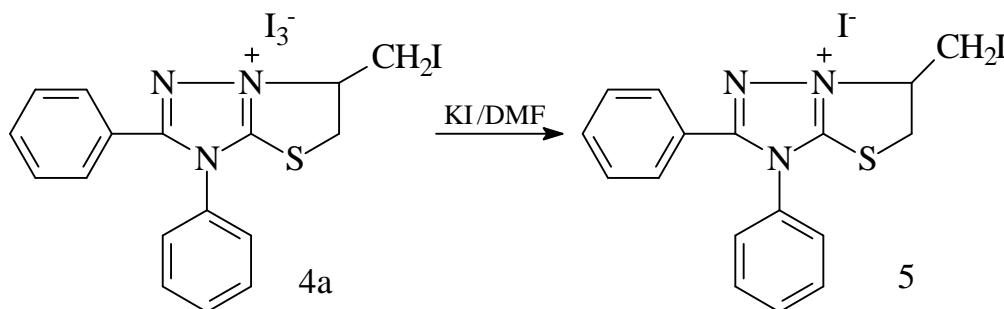


Рис. 2. Спектр ПМР реакційної суміші тіоетеру (**3a**) й тіазолотриазолу (**4a**).

Підібрано оптимальний реагент для переведення трийодиду (**4a**) у відповідний моноіодид (**5**) (схема 3). При використанні в якості джерела моноіодид-аніону натрій йодиду або калій йодиду в ацетоні спостерігаються малі виходи моноіодиду (**5**), а у випадку використання слабо лужного реагенту натрій тіосульфату відбуваються процеси часткового розкладу (лужного

гідролізу), що проявляється у вигляді зайвих сигналів в спектрі ПМР реакційної суміші. При моніторингу прийнятних для процесу розчинників, було відмічено, що при використанні калій йодиду в ДМФ зростає вихід моноіодиду (**5**), в результаті чого було розроблено оптимальну методику одержання солі (**5**).

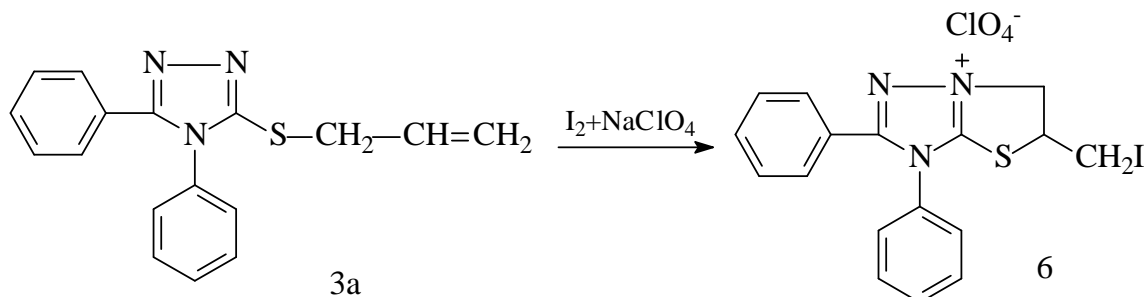
Схема 3



При використанні натрій перхлорату при йодуванні алілового тіоетеру (**3a**) реакція проходить регіоспецифічно з утворенням ізомерного тіазоліотриазолій перхлорату (**6**) (згідно з порівняльними даними спектрів

ПМР для сполук (**5**, **6**) (рис. 3, 4). Температура топлення (розклад) і дані елементного аналізу на Нітроген вказують на утворення органічного перхлорату (**6**) (схема 4), тобто, на зміну природи аніону.

Схема 4



Згідно спектру ПМР очищеного продукту (**6**) спостерігаються сигнали в області 3.92-4.03 м.ч., що відповідає йодометильній групі, мультиплети

при 4.33-4.42 м.ч. – відповідає метиленовій групі циклу та два мультиплети при 3.81, 4.97 м.ч. – відповідає метиновому протону.

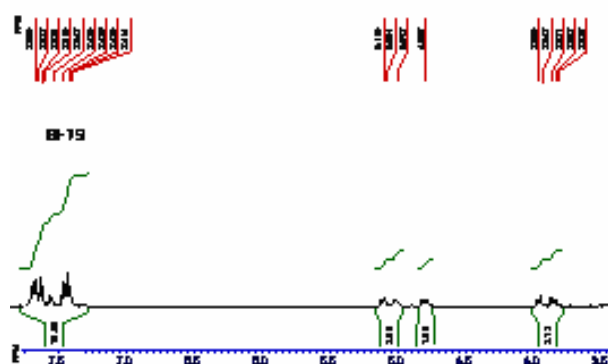


Рис. 3. Спектр ПМР тіазоліотриазолій моноїодиду (**5**).

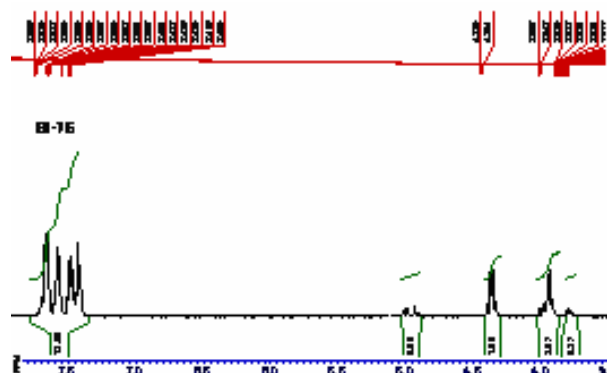
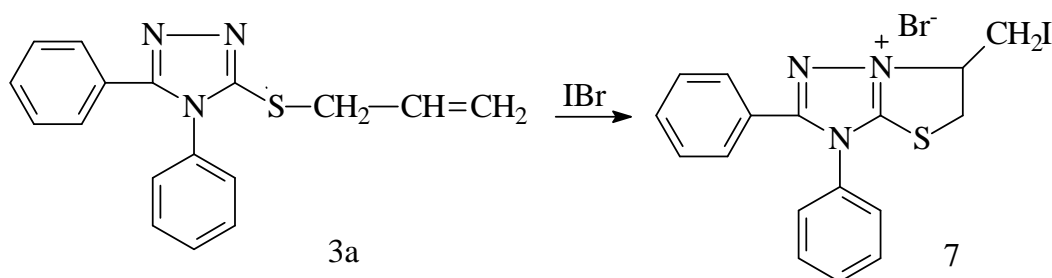


Рис. 4. Спектр ПМР тіазоліотриазолій перхлорату (**6**)

Також проведено електрофільну гетероциклізацію S-аліл-1,2,4-триазолу (**3a**) під дією броміду йоду в льодяній оцтовій кислоті. Згідно спектральних даних також відбувається утворення тіазолінового циклу,

ідентичного продуктам йодування (**4a**, **5**). Це підтверджується однаковими константами спин-спінової взаємодії та ідентичним характером спінової взаємодії в продукті циклізації бромідом йоду (**7**) та продукту йодоциклізації (**4a**, **5**) (схема 5)

Схема 5



Таким чином в даній роботі нами досліджено особливості галогенування алілових тіоетерів симетричних триазолів при різних умовах. Встановлено оптимальні умови максимальної регіоселективності процесів галогенування.

Експериментальна частина.

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО D₆ з внутрішнім стандартом ТМС.

Тонкошарова хроматографія проводилася на пластинках "Sorbfil", елюент – оцтова кислота : етанол : гексан = 1:3:2, температура – 20⁰С, проявник – пари йоду.

Методику синтез вихідних тіоетерів (1, 3) описано в роботі [6].

5-Бромометил-2-(3-метоксифеніл)-1-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]-триазол-4-ій перхлорат (2)

Триазол (1) (0.007 моль) та перхлорат натрію (0.007 моль) розчиняють в 50 мл оцтової кислоти. Бром (0.007 моль) розчиняють в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Розчин брому прикапують при перемішуванні до розчину триазолу. Перемішують 2 год.

Вихід 77 %. T_{топл} = 218 – 220 °С.

R_f = 0.69 (оцтова кислота : етанол : гексан = 1:3:2).

Спектр ПМР в ДМСО-D₆ (δ, м. ч., J, Гц), 3.64 с (3H, ОСН₃), 3.80-3.86 м (1H, СН₂Br), 3.99-4.03 м (1H, СН₂Br), 4.82, 4.90 дд (1H, СН₂цикл₁), 14.7, 5.4), 5.04, 5.10 дд (1H, СН₂цикл₂, 15.9, 5.4), 5.40 м (1H, СН_{цикл}), 6.91 с (1H, СН), 7.03-7.05 д (1H, СН, 7.5), 7.13 д (1H, СН, 8.4), 7.67-7.71 м (5H, С₆H₅).

Знайдено, %: N 9.01. C₁₈H₁₇N₃O₅ClBr.

Виразовано, %: N 9.09.

6-Йодометил-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій трийодиди (4)

Розчиняють тіоетер (3) (0.0016 моль) в 15 мл етанолу або в 10 мл хлороформі. Йод (0.0033 моль) розчиняють в мінімальній кількості етанолу (55 мл) або хлороформу (45 мл). Прикапують розчин йоду при перемішуванні до розчину триазолу (3). Суміш перемішують 7 діб.

6-Йодометил-1,2-дифеніл-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій трийодид (4a)

Вихід 63 %. T_{топл} = 154-156 °С. R_f = 0.63.

Спектр ПМР в ДМСО-D₆ (δ, м. ч., J, Гц), 3.85 м (1H, СН₂I), 3.94, 3.97 дд (1H, СН₂I, 7.8, 0.9), 4.80 м (1H, СН₂цикл₁), 5.02 с (1H, СН_{цикл}), 5.09, 5.13 дд (1H, СН₂цикл₂, 8.7, 2.1), 7.41-7.69 м (10H, 2C₆H₅).

Знайдено, %: N 5.35. C₁₇H₁₅N₃SI₄.

Виразовано, %: N 5.24.

6-Йодометил-1-метил-2-феніл-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій трийодид (4b)

Вихід 58 %. T_{топл} = 174-176 °С. R_f = 0.91.

Спектр ПМР в ДМСО-D₆ (δ, м. ч., J, Гц), 3.75 с (3H, СН₃), 3.93-3.96 м (1H, СН₂I), 4.01, 4.05 дд (1H, СН₂I, 10.8, 2.7), 4.71, 4.78 дд (1H, СН_{цикл}, 14.1, 4.2), 5.00 м (1H, СН₂цикл), 5.05 м (1H, СН_{цикл}), 7.03-7.85 м (5H, С₆H₅).

Знайдено, %: N 5.74. C₁₂H₁₃N₃SI₄.

Виразовано, %: N 5.68.

6-Йодометил-1,2-дифеніл-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій моноїодид (5)

Розчиняють трийодид (4a) (0.0016 моль) в 5 мл ДМФ. Добавляють при перемішуванні калій йодид (0.0016 моль). Осад, що випадає, відфільтровують, перекристалізують із суміші льодяної оцтової кислоти і ДМФ (3:2).

Вихід 92 %. T_{топл} = 185-188 °С.

R_f = 0.72 (оцтова кислота : етанол : гексан = 1:3:2).

Спектр ПМР в ДМСО-D₆ (δ, м. ч., J, Гц), 3.85 м (1H, СН₂I), 3.94, 3.97 дд (1H, СН₂I, 7.8, 0.9), 4.80 м (1H, СН₂цикл₁), 5.02 с (1H, СН_{цикл}), 5.09, 5.13 дд (1H, СН₂цикл₂, 8.7, 2.1), 7.41-7.69 м (10H, 2C₆H₅).

Знайдено, %: N 7.60. C₁₇H₁₅N₃SI₂.

Виразовано, %: N 7.68.

6-Йодометил-1,2-дифеніл-5,6-дигідро-1H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій перхлорат (6)

Триазол 1 (0.006 моль) та перхлорат натрію (0.006 моль) розчиняють в 50 мл оцтової кислоти. Йод (0.006 моль) розчиняють в 100 мл льодяної оцтової кислоти. Розчин йоду прикапують до розчину триазолу і витримують при перемішуванні 48 год.

Вихід 31 %. T_{топл} = 215-219 °С. R_f = 0.72

Спектр ПМР в ДМСО-D₆ (δ, м. ч., J, Гц): 3.92-4.03 м (2H, СН₂I), 4.33-4.41 м (2H, СН₂цикл), 3.80, 4.97 м.ч. 2м (1H, СН₂цикл), 7.41-7.68 м (10H, 2C₆H₅).

Знайдено, %: N 8.01. $C_{17}H_{15}N_3O_4SCl$.
Вираховано, %: N 8.08.

**6-Йодометил-1,2-дифеніл-5,6-дигідро-1H--
[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-4-ій
бромід (7)**

Приготування розчину бромиду йоду:

Йод (0.0017 моль) поміщують в круглодонну колбу, додають 20 мл льодяної оцтової кислоти і додають бром (0.0019 моль). Реакційну суміш нагрівають до однорідності. Утворений розчин охолоджують.

Методика циклізації:

Аліловий тіоетер (**3a**) розчиняють в 20 мл льодяної кислоти при нагріванні; охолоджують. Розчин бромиду йоду прикапують до розчину триазолу (**3a**). Реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Цільовий продукт перекристалізують з льодяної оцтової кислоти.

Вихід 59 %. $T_{\text{топл}} = 248-256\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.15$.

Спектр ПМР в ДМСО- D_6 (δ , м. ч., J, Гц): 3.88 м (1H, CH_2I), 3.95, 3.99 дд (1H, CH_2I , 13.8, 2.7), 3.91 м (1H, $CH_{2\text{цикл}}$), 5.02 с (1H, $CH_{\text{цикл}}$), 5.11, 5.16 дд (1H, $CH_{2\text{цикл}}$, 13.8, 4.2), 7.45-7.71 м (10H, $2C_6H_5$).

Знайдено, %: N 8.45. $C_{17}H_{15}N_3SBrI$.
Вираховано, %: N 8.40.

Література

1. Mazzone C, Pignatello R., Mazzone S., Panico A., Barbera F., Catti T., Chieohw S., Reina R.A., Castorina C., Russo A. // *Farmaco*. 47, 149 (1992).
2. Demirayak S., Zitouni C., Chevallet P., Erol K., Kilio F.C. // *Farmaco*. 48, 707 (1993).

3. Muhi-Eldeen Z., Al-Obaidi K., Nadir M., Roohe V.F. // *Eur. J. Med. Chem.* 27, 101 (1992).

4. Ishizaka Tatsuya, Kawamoto Hiroyuki, Yagihara Morio. Пат. 07 175157 (1995). Японія; Chem.Abstr. 124, P 71450t (1996).

5. Fukumura Kazunori, Fukumura Ioshihito. Пат. 09 25587 (1997). Японія; Chem.Abstr. 126, P 228400t (1997).

6. Хрипак С.М., Усенко Р.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та вивчення деяких хімічних властивостей тіазоло-S-тріазолій га-логенідів//Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – В.12. – 2004. – С. 61-69.

7. Kchripak S.M., Slivka M.V., Usenko R.M. Synthesis of 5-halogenomethyl-1,2-diphenyl-5,6-dihydro-1H-[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-4-ium polyhalogenides. // International conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" – CNCH-2003. (Kharkiv, Ukraine, September 30 – October 3, 2003): Abstracts – Kharkiv, KhNU-NUPh, 2003. – P. 210.

8. Василькевич А.И., Геваза Ю.И., Василькевич Р.И., Станинец В.И. Взаимодействие замещённых 2-аллилтиопиримидин-4(3H)-онов с сульфенилхлоридами. // ХГС. – 2004. – № 8. – С. 1251-1255.

9. Н.И. Коротких, А.Ф. Асланов, Г.Ф. Раенко, О.П. Швайка. Галогенциклизация и реакции рециклизации: синтез тирановых, тиетановых и селенетановых производных азолонов. ЖОРХ - 1999. - т. 39, В.5. - С. 752-761.

10. Хрипак С.М. Синтезы и реакции в ряду тиено[2,3-d]пиримидина: Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук: 02.00.03. – Киев, 1991. – 336с.

THE PECULIARITIES OF HALOGENOHETEROCYCLIZATION OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE ALLYL THIOETHERS

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

Electrophilic cyclization of 1,2,4-triazol-3-thione allyl thioethers has been studied under the action of iodine and iodine bromide. Using of $NaClO_4$ leads to increase products yields of electrophilic cyclization under action of bromine or iodine and to improve process regioselectivity. The peculiarities of halogenation of 1,2,4-triazole allyl thioethers have been studied under the different conditions. The optimal conditions for maximal regioselectivity have been determined in halogenation processes.