

И. Е. Толпыгин^{а*}, Е. Н. Шепеленко^б, Г. С. Бородкин^а,
А. Д. Дубонос^б, В. А. Брень^{а,б}, В. И. Минкин^{а,б}

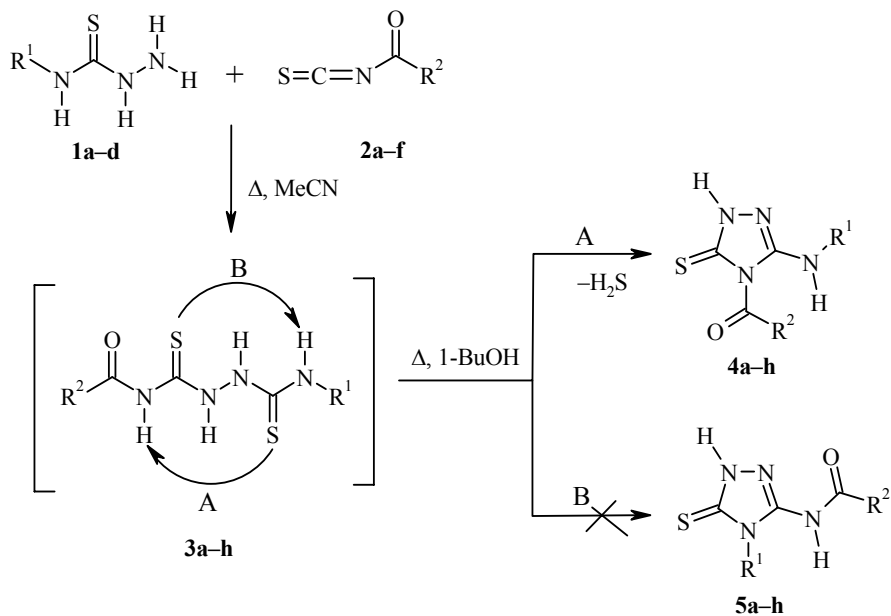
5-АМИНО-3,4-ДИГИДРО-2Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНЫ.
СИНТЕЗ И ХЕМОСЕНСОРНЫЕ СВОЙСТВА

Взаимодействием 4-арилалкил(арил)тиосемикарбазидов с ароилизотиоцианатами получены, соответственно, замещённые 1,2-бис(тиокарбамоил)гидразины, легко циклизующиеся с образованием ранее не известных 5-арилалкил(арил)-амино-4-ароил-2Н-1,2,4-триазол-3-тионов. Спектральные исследования 9-антриметилзамещённых тиосемикарбазида и синтезированного из него дигидротриазолтиона выявили их хемосенсорную активность по отношению к ряду катионов.

Ключевые слова: 4-алкил(арил)тиосемикарбазида, ароил(гетароил)изотиоцианаты, 1,2,4-триазол-3-тионы, флуоресцентные хемосенсоры.

Производные 1,2,4-триазола находят широкое применение в медицине [1–3], в качестве эффективных ингибиторов коррозии [4] и катализаторов [5], лигандов [6], хемосенсоров [7]. Существуют разнообразные пути и методы синтеза, а также модификации как 1,2,4-триазола [8–10], так и его 3-тиопроизводных [11–13]. Наиболее интересны одно- и двухстадийные методики получения подобных структур. Часто для синтеза 1,2,4-триазол-3-тионов в качестве исходных соединений используются гидразиды кислот и 4-замещённые тиосемикарбазида в комбинации с изотиоцианатами или цианамидами.

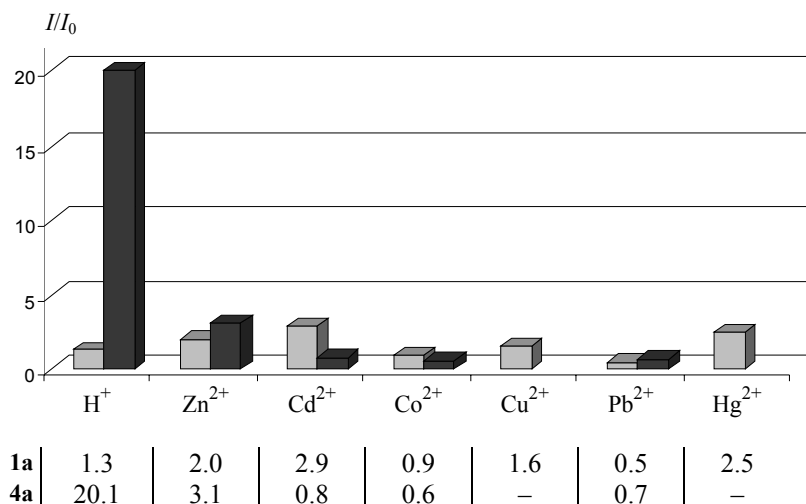
Ранее была показана возможность использования тиомочевин, содержащих 9-антриметильный фрагмент, в качестве высокоэффективных хемосенсоров на катионы Hg^{2+} [14]. С целью поиска новых высокочувствительных серусодержащих анионных и катионных сенсоров, нами исходя из 9-аминометилантрацена по методике [15] был получен 4-(9-антриметил)тиосемикарбазид (**1a**). Для увеличения числа центров координации соединение **1a** было введено в реакцию с *n*-хлорбензоил-изотиоцианатом (**2a**), полученным *in situ* из *n*-хлорбензоилхлорида и роданида аммония в среде ацетонитрила. Однако, вместо ожидаемого замещённого 1,2-бис(тиокарбамоил)гидразина **3a** в качестве основного продукта реакции был получен 1,2,4-триазол-3-тион (**4a**), что, вероятно, связано с термической циклизацией первоначально образующегося соединения **3a** в процессе его перекристаллизации из 1-бутанола. Циклические продукты **4b–h** были получены нами также при взаимодействии 4-арилалкил(арил)тиосемикарбазидов **1b–d** с ароил(гетароил)-изотиоцианатами **2b–f** (см. схему).



1–5 a $\text{R}^1 = 9\text{-антриметил}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$; **b** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{F-}p$;
c $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{F-}m$; **d** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}o$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CMe}_3\text{-}p$;
2–5 e $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$; **f** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}o$, $\text{R}^2 = \text{тиофен-2-ил}$;
3–5 g $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$; **h** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$

Циклизация замещённых бис(тиокарбамоил)гидразинов **3** может протекать по двум альтернативным направлениям: с образованием 5-арил-алкил(арил)амино-4-ароил-1,2,4-триазол-3-тионов **4a–h** или N-[4-арилакил(арил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил]карбоксамидов **5a–h**. Однако, согласно спектральным исследованиям, образуются только соединения, соответствующие структуре **4**, т. е. циклизация происходит по пути А, а не по альтернативному пути В с образованием продуктов со структурой **5** (см. схему). Так, в спектрах ЯМР ^1H полученных продуктов присутствуют однопротонные уширенные сигналы группы NH цикла в области 12–13 м. д. и сигналы группы CH_2 (в случае соединений **4a–c, e, g, h**) в форме дублета или квартета в области 3–6 м. д., указывающие на взаимодействие с протонами групп NH и с протонами соседних групп CH_2 (в соединениях **4c, h**). В ИК спектрах соединений **4a–h** имеются полосы валентных колебаний групп NH (3300–3400 и 3100–3200 см^{-1}) и групп C=O (1640–1670 см^{-1}). В случае соединений **4d, f** сигнал группы NH проявляется в области 9.10–9.20 м. д. в форме синглета. Такое смещение в область слабых полей является характерным для некоторых производных N-арил- N-(1,2,4-триазол-3-ил)аминов [13].

Строение промежуточных соединений **3** было доказано на примере тиосемикарбазида **3e**, который удалось выделить и охарактеризовать. В его спектре ЯМР ^1H присутствуют характеристические сигналы протонов четырех групп NH – при 8.76 (т, $J = 5.8$ Гц), 10.38 (уш. с), 11.37 (с) и 13.72 м. д. (уш. с), а также сигнал протонов группы CH_2 при 4.74 м. д. (д, $J = 5.8$ Гц). Во всех остальных случаях при очистке соединений **3** они подвергались циклизации.



Относительное изменение интенсивности флуоресценции (I/I_0) соединений **1a**, **4a** ($c = 5 \times 10^{-6}$ моль/л) в ацетонитриле при добавлении различных катионов ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л), "–" – флуоресценция отсутствует.
 □ – соединение **1a**, ■ – соединение **4a**

Антрилзамещенные тиосемикарбазид **1a** и 1,2,4-триазол-3-тион **4a** были изучены на предмет проявления ими хемосенсорных свойств. Оценку сенсорной способности этих соединений проводили по данным спектров флуоресценции ($\lambda_{\max} = 390$ нм) до и после добавления к их растворам трифторуксусной кислоты или ацетатов металлов (Zn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+}).

В качестве хемосенсора тиосемикарбазид **1a** проявил низкую чувствительность и селективность по отношению к группе исследованных катионов (рисунок). В данном случае основным условием реализации сенсорных свойств является РЕТ-эффект [16].

Добавление ацетатов переходных двухвалентных металлов (Cu, Hg) к раствору соединения **4a** в ацетонитриле вызывало гашение локальной эмиссии антрацена, тогда как добавление ионов H^+ и Zn^{2+} приводило к увеличению её интенсивности в 20 и 3 раза соответственно (рисунок).

Таким образом, разработан метод синтеза ранее не описанных производных 5-амино-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и установлено, что 5-[(9-антрилметил)амино]-4-(*n*-хлорбензоил)-3,4-дигидро-2Н-1,2,4-триазол-3-тион проявляет сенсорные свойства к кислотам и к ряду катионов переходных металлов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Specord IR-75 (суспензия в вазелиновом масле). Электронные спектры поглощения получали на спектрофотометре Varian Cary 100, спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Hitachi 650-60. Спектры ЯМР 1H регистрировали на спектрометрах Varian Unity 300 (300 МГц) и Bruker 600 (600 МГц) в $DMCO-d_6$. В качестве внутреннего стандарта использовались остаточные

сигналы ДМСО (δ 2.50 м. д.). Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе ПТП (М). Полноту протекания реакции и чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ (пластинки Silufol UV-254, элюент хлороформ, проявление парами иода во влажной камере). Исходные тиосемикарбазиды **1a–d** получены по методике [15].

Синтез соединений 3a–h, 4a–h (общая методика). Растворяют при 60–70 °С 18 ммоль NH_4NCS в 100 мл ацетонитрила. Раствор охлаждают до 35–40 °С и при перемешивании добавляют к нему 12 ммоль ароилхлорида. Полученную суспензию перемешивают 15–20 мин, далее добавляют к ней раствор 10 ммоль соответствующего тиосемикарбазид **1a–d** в 50 мл ацетонитрила и продолжают перемешивание в течение 30 мин при 45–50 °С. Реакционную массу разбавляют холодной водой, выпавший осадок продукта **3a–h** отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Далее растворяют 5 ммоль полученного амида **3a–h** в 100 мл 1-бутанола, кипятят в течение 4–6 ч и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок продукта **4a–h** отфильтровывают, промывают горячим метанолом, сушат на воздухе и кристаллизуют из подходящего растворителя. Соединения **4a–h** получают аналогично при нагревании амидов **3a–h** в 2-бутаноле, 2-метил-1-пропаноле, 2-метил-2-бутаноле, 3-метил-1-бутаноле, 1-пентаноле.

N(1)-Бензиламинотиоксо-N(4)-(n-метилбензоил)тиосемикарбазид (3e). Выход 81%, т. пл. >120 °С (ацетонитрил, циклизация). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 1640, 1500, 1460. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60 (3H, с, CH_3); 4.74 (2H, д, $J = 5.8$, CH_2); 7.10–8.00 (9H, м, H аром.); 8.76 (1H, уш. с, R^1NH); 10.38 (1H, уш. с, NH); 11.37 (1H, уш. с, NH); 13.72 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 56.89; H 5.00; N 15.71; S 17.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$. Вычислено, %: C 56.96; H 5.06; N 15.63; S 17.89.

5-[(9-Антриметил)амино]-4-(n-хлорбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4a). Выход 67%, т. пл. 290–291 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650, 1540, 1500, 1465. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.42 (2H, д, $J = 5.4$, CH_2); 7.35–8.62 (14H, м, H аром., R^1NH); 12.46 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: C 64.77; H 3.88; Cl 8.02; N 12.55; S 7.27. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 64.79; H 3.85; Cl 7.97; N 12.59; S 7.21.

5-(Бензиламино)-4-(n-фторбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4b). Выход 79%, т. пл. 272–273 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3375, 1645, 1535, 1500, 1470. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.46 (2H, д, $J = 6.7$, CH_2); 7.10–7.44 (7H, м, H аром.); 7.67 (1H, т, $J = 6.7$, R^1NH); 8.05–8.24 (2H, м, H аром.); 12.38 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: C 58.59; H 3.95; F 5.72; N 17.11; S 9.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 58.52; H 3.99; F 5.79; N 17.06; S 9.73.

5-[(2-Фенилэтил)амино]-4-(m-фторбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4c). Выход 76%, т. пл. 235–236 °С (1-BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 1640, 1495, 1460. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.90 (2H, т, $J = 7.5$, PhCH_2); 3.50 (2H, к, PhCH_2CH_2); 7.00–8.00 (10H, м, H аром., R^1NH); 12.47 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: C 59.68; H 4.44; F 5.51; N 16.41; S 9.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: C 59.63; H 4.42; F 5.55; N 16.36; S 9.37.

4-(n-трет-Бутилбензоил)-5-(o-метоксифенил)амино]-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4d). Выход 72%, т. пл. 242–243 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650, 1490, 1465. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.47 (9H, с, CH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 6.90–8.50 (8H, м, H аром.); 9.10 (1H, с, R^1NH); 12.45 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: C 62.76; H 5.82; N 14.70; S 8.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 62.80; H 5.80; N 14.65; S 8.38.

5-(Бензиламино)-4-(n-метилбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4e). Выход 67%, т. пл. 260–261 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3345, 1640, 1490, 1460. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3); 4.46 (2H,

д, $J = 6.0$, CH_2); 7.11–7.45 (7H, м, Н аром.); 7.65 (1H, т, $J = 6.0$, R^1NH); 7.86–8.07 (2H, м, Н аром.); 12.18 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: С 62.90; Н 4.91; N 17.35; S 9.93. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 62.94; Н 4.97; N 17.27; S 9.88.

5-[(*o*-Метоксифенил)амино]-4-(тиофен-2-илкарбонил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4f). Выход 78%, т. пл. 257–258 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 1645, 1530, 1495, 1465, 1315. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.90 (3H, с, OCH_3); 6.80–8.45 (7H, м, Н аром.); 9.20 (1H, с, R^1NH); 12.57 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: С 50.64; Н 3.60; N 16.91; S 19.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.59; Н 3.64; N 16.86; S 19.29.

5-(Бензиламино)-4-(*n*-хлорбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4g). Выход 81%, т. пл. 258–259 °С (1-BuOH–ДМФА, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3365, 1640, 1495, 1465. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.47 (2H, д, $J = 6.8$, CH_2); 7.12–7.52 (7H, м, Н аром.); 7.70 (1H, т, $J = 6.8$, R^1NH); 8.03–8.15 (2H, м, Н аром.); 12.45 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: С 55.70; Н 3.74; Cl 10.34; N 16.27; S 9.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 55.73; Н 3.80; Cl 10.28; N 16.25; S 9.30.

5-[(2-Фенилэтил)амино]-4-(*n*-хлорбензоил)-3,4-дигидро-2H-1,2,4-триазол-3-тион (4h). Выход 76%, т. пл. 165–166 °С (1-BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350, 1640, 1505, 1460. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (2H, т, $J = 7.1$, PhCH_2); 3.54 (2H, к, PhCH_2CH_2); 6.95–7.90 (10H, м, Н аром., R^1NH); 12.45 (1H, уш. с, NH цикл.). Найдено, %: С 56.92; Н 4.20; Cl 9.94; N 15.66; S 8.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 56.90; Н 4.21; Cl 9.88; N 15.61; S 8.94.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 09-03-00052), Минобрнауки РФ (грант РНП.2.2.1.1.2348) и гранта Президента РФ (НШ-363.2008.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. A. Al-Soud, M. N. Al-Dwari, N. A. Al-Masoudi, *Farmaco*, **59**, 775 (2004).
2. R. Lin, P. J. Connolly, S. Huang, S. K. Wetter, Y. Lu, W. V. Murray, S. L. Emanuel, R. H. Gruninger, A. R. Fuentes-Pesquera, C. A. Rugg, S. A. Middleton, L. K. Jolliffe, *J. Med. Chem.*, **48**, 4208 (2005).
3. X. Ouyang, X. Chen, E. L. Piatnitski, A. S. Kiselyov, H.-Y. He, Y. Mao, V. Pattaropong, Y. Yu, K. H. Kim, J. Kincaid, L. Smith, W. C. Wong, S. P. Lee, D. L. Milligan, A. Malikzay, J. Fleming, J. Gerlak, D. Deevi, J. F. Doody, H.-H. Chiang, S. N. Patel, Y. Wang, R. L. Rolser, P. Kussie, M. Labelle, M. C. Tuma, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 5154 (2005).
4. M. A. Quraishi, H. K. Sharma, *Mater. Chem. Phys.*, **78**, 18 (2002).
5. E. Diez-Barra, J. Guerra, V. Hornillos, S. Merino, J. Tejada, *Organometallics*, **22**, 4610 (2003).
6. L. M. Field, P. M. Lahti, *Inorg. Chem.*, **42**, 7447 (2003).
7. B. Du, R. Liu, Y. Zhang, W. Yang, W. Sun, M. Sun, J. Peng, Y. Cao, *Polymer*, **48**, 1245 (2007).
8. F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *Chem. Rev.*, **67**, 107 (1967).
9. F. Kurzer, M. Wilkinson, *Chem. Rev.*, **70**, 111 (1970).
10. J. B. Polya, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, New York, 1984, vol. 5, p. 734.
11. F. Kurzer, J. L. Secker, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 355 (1989).

12. J. Y. Hwang, H.-S. Choi, D.-H. Lee, S. Yoo, Y.-D. Gong, *J. Comb. Chem.*, **7**, 136 (2005).
13. A. Natarajan, Y. Guo, H. Arthanari, G. Wagner, J. A. Halperin, M. Chorev, *J. Org. Chem.*, **70**, 6362 (2005).
14. И. Е. Толпыгин, В. А. Брень, А. Д. Дубоносов, В. И. Минкин, В. П. Рыбалкин, *ЖОрХ*, **39**, 1435 (2003).
15. В. Я. Казаков, И. Я. Постовский, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, 238 (1961).
16. A. P. de Silva, G. D. McClean, T. S. Moody, S. M. Weir, *Handbook of Photochemistry and Photobiology*, H. S. Nalwa (Ed.), ASP, CA; Stevenson Ranch, 2003, p. 217.

^aНаучно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: tolpygin@ipoc.rsu.ru

Поступило 28.05.2009
После доработки 04.02.2010

^bЮжный научный центр РАН,
Ростов-на-Дону 344010, Россия
e-mail: aled@ipoc.rsu.ru
