

**С. М. Хрипак, М. В. Сливка, Р. В. Вилков, Р. Н. Усенко,
В. Г. Лендел**

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ МОНОГАЛОГЕНИРОВАНИЯ 4-АЛЛИЛ-3-АЛЛИЛАМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОНА

Изучено моногалогенирование 4-аллил-3-аллиламино-1,2,4-триазол-3-тиона; установлено, что действие брома и иода на 4-аллил-3-аллиламино-1,2,4-триазол-3-тион при низких температурах приводит к селективному замыканию тиазолинового цикла.

Ключевые слова: 4-аллил-3-аллиламино-1,2,4-триазол-3-тион, галоген, [1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол, региоселективность.

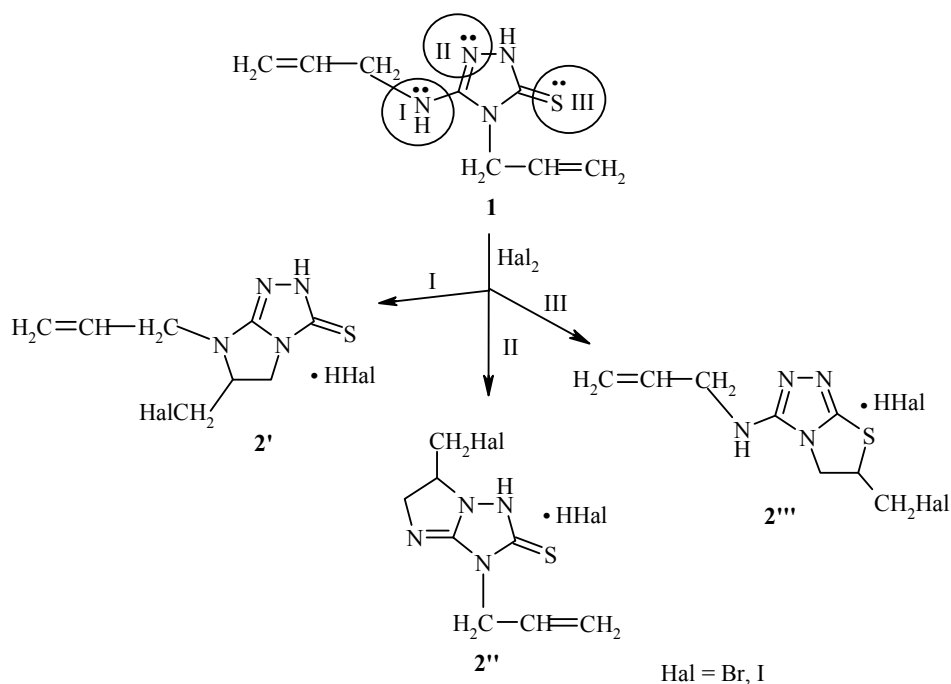
Разработка методов получения новых конденсированных гетероциклических соединений на основе 1,2,4-триазолтионов является актуальной задачей, так как эти соединения обладают широким спектром физиологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывают успокаивающее действие [1–3]; они используются как высокоэффективные добавки к фотоматериалам [4], а также в качестве ингибиторов коррозии цветных металлов и сплавов на их основе [5].

Известны методы синтеза конденсированных систем на основе 1,2,4-триазолтионов гетероциклизацией производных моноаллилзамещенных 1,2,4-триазолтионов под действием галогенов [6–10] и минеральных кислот [10, 11], в результате чего отмечено образование конденсированных тиазолотриазолов.

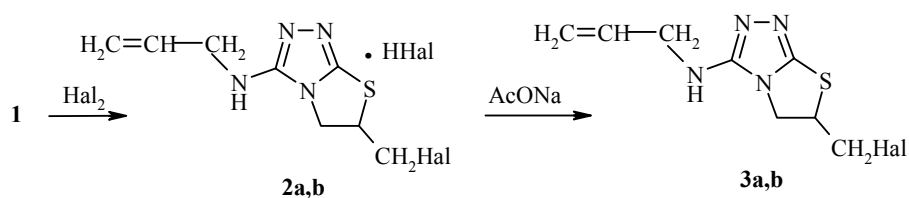
С целью изучения относительной реакционной способности аллильных заместителей в триазольном цикле, а также получения конденсированных триазолов, содержащих ненасыщенный заместитель, нами была изучена региоселективность моногалогенирования 4-аллил-3-аллиламино-1,2,4-триазол-5-тиона (**1**), ранее полученного щелочной циклизацией диаллилдитиомо-чевины [12].

В связи с тем, что триазол **1** содержит несколько нуклеофильных центров (I, II, III), с участием которых может проходить электрофильная гетероциклизация, теоретически возможно образование гидрогалогенидов имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-3-тиона **2'**, имидазо[2,1-б][1,2,4]триазол-3-тиона **2''** и [1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола **2'''**.

Гетероциклизацию осуществляли при соотношении реагирующих компонентов триазол **1**–галоген, 1:1, в различных растворителях (ледяная уксусная кислота, этанол, хлороформ) и при разной температуре.



После серии экспериментов было отмечено, что моногалогенирование триазола **1** проходит преимущественно с образованием гидрогалогенида тиазолиотриазола **2'''**. Мы установили, что максимальная селективность наблюдается при использовании в качестве растворителя хлороформа и проведении процесса при 0–5 °С в случае бромирования, а также при использовании этанола при комнатной температуре в случае иодирования.



2, 3 a Hal = Br, **b** Hal = I

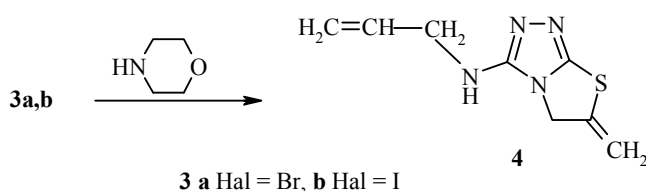
Продуктами непосредственного галогенирования являются гидрогалогениды **2**, которые легко могут быть переведены в соответствующие тиазолиотриазолы **3** действием на них спиртового раствора ацетата натрия.

Отмечено, что при использовании более полярного растворителя (уксусной кислоты) наблюдается осмоление реакционной смеси, что, вероятно, связано с увеличением скорости галогенирования, которое приводит к понижению селективности процесса – образуется смесь всех теоретически

возможных структур **2'**, **2''**, **2'''** с доминированием структуры **2'''** (подтверждено данными спектра ЯМР ^1H реакционной смеси). Аналогично влияет повышение температуры проведения реакции – при бромировании триазола **1** при комнатной температуре также наблюдается осмоление реакционной смеси.

Объяснить доминирование структуры **2'''** можно тем, что π -электронная плотность на аллильном заместителе π -электроноизбыточного триазольного цикла будет более высокой по сравнению с π -электронной плотностью аллильного заместителя при электроноакцепторном экзоциклическом атоме азота, в результате чего поляризация галогена (первая стадия классического механизма электрофильной гетероциклизации [13]) легче реализуется кратной связью заместителя в положении 4 триазольного цикла. На следующей стадии замыкание именно тиазолинового (структура **2'''**), а не имидазолинового (структура **2'**) цикла может быть объяснено большей нуклеофильностью атома серы.

Описанное нами направление гетероциклизации также доказано и химическим превращением, а именно, дегидрогалогенированием соединений **3** под действием морфолина.



В результате реакции тиазолиотриазолов **3** с морфолином образуется одно и то же соединение **4**, что было подтверждено методом ТСХ, отсутствием депрессии температуры плавления и спектрами ЯМР ^1H .

Так, в спектрах ЯМР ^1H конденсированных тиазолиотриазолов **2**, **3** отсутствуют сигналы протонов двух аллильных заместителей и сигнал (12.67 м. д.) тиаамидного протона, характерные для исходного триазола **1** [12]. В спектре проявляются сигналы лишь одного аллильного заместителя и сигналы, характерные для спиновой системы АВХ, что подтверждает факт замыкания насыщенного пятичленного цикла. Отсутствие в спектрах соединений **2**, **3** сигнала тиаамидного протона и присутствие сигнала протона экзоциклической аминогруппы (при 9.28 для **2a**, 6.77 м. д. для **3b**), безусловно, доказывает образование именно тиазолинового кольца при циклизации триазола **1**. Спектр ЯМР ^1H соединения **4** также подтверждает правильность приписанных нами структур соединениям **2**, **3**: сигнал протонов группы N–CH₂ тиазолинового цикла проявляется в виде синглета при 4.71, а сигналы экзоциклической метилиденовой группы – в виде двух синглетов при 5.32 (*транс*-протон) и 5.42 м. д. (*цис*-протон). В случае образования структуры изомерного [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]-триазола (описанного при циклизации аллилтиотриазолов [8, 9]) в спектре соединения, полученного при действии морфолина, сигнал протонов

группы S-CH₂ должен был бы проявляться в значительно более сильнопольной области спектра [14, 15], а при образовании тиазинотриазолов (описанном в работах [8, 14, 15]) должна наблюдаться картина расщеплений спиновой системы АВХ₂.

Таким образом, экспериментально определены условия максимальной селективности галогенирования триазола **1**; также отмечено, что образование структуры [1,3]тиазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазола **3** свидетельствует о большей реакционной способности аллильного заместителя при триазольном гетероцикле, чем аллильного заместителя при экзоциклическом атоме азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ТСХ получены на пластинках Sorbfil при температуре 27 °С (адсорбент – силикагель, проявитель – иод). Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Методика синтеза 4-аллил-3-аллиламино-1,2,4-триазол-5-тиона (**1**) описана в работе [12].

Гидробромид 3-аллиламино-6-бромметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола (2а). К раствору 1.00 г (5 ммоль) триазола **1** в 110 мл хлороформа при постоянном перемешивании и охлаждении льдом прибавляют по каплям раствор 0.27 мл (0.81 г, 5 ммоль) брома в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 0–5 °С; осадок отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 70%, т. пл. 96–98 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.92 (2H, т, *J* = 3.3, CH₂CH=CH₂); 3.98 (2H, м, CH₂Br); 4.30 (2H, м, NCH₂-*cyclo*); 4.90 (H, м, CH-*cyclo*); 5.23 (1H, д, *J* = 10.8, CH₂CH=CH₂); 5.37 (1H, д, *J* = 17.4, CH₂CH=CH₂); 5.89 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 9.28 (1H, м, AllylNH); 13.60 (1H, м, HBr). Найдено, %: С 26.86; Н 3.33; Br 44.29; N 16.04; S 8.86. C₈H₁₂Br₂N₄S. Вычислено, %: С 26.97; Н 3.37; Br 44.94; N 15.73; S 8.99.

Гидроидрид 3-аллиламино-6-иодметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола (2b). К раствору 1.00 г (5 ммоль) триазола **1** в 30 мл этанола при постоянном перемешивании небольшими порциями добавляют раствор 1.27 г (5 ммоль) мелкоизмельченного иода в 30 мл этанола. Реакционную смесь выдерживают 48 ч при комнатной температуре, растворитель упаривают, осадок промывают эфиром и перекристаллизовывают из этанола. Выход 83%, т. пл. 117–120 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.58–3.72 (2H, м, CH₂I); 3.85 (2H, т, *J* = 3.3, CH₂CH=CH₂); 3.92–4.18 (2H, м, NCH₂-*cyclo*); 4.99 (H, м, CH-*cyclo*); 5.12 (1H, д, *J* = 10.8, CH₂CH=CH₂); 5.31 (1H, д, *J* = 17.4, CH₂CH=CH₂); 5.91 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 9.02 (1H, м, AllylNH); 13.60 (1H, м, HI). Найдено, %: С 21.54; Н 2.72; I 55.12; N 12.59; S 7.26. C₈H₁₂I₂N₄S. Вычислено, %: С 21.33; Н 2.67; I 56.44; N 12.44; S 7.11.

3-Аллиламино-6-галогенметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **3** (общая методика). К раствору 3 ммоль соли **2** в 10 мл ДМСО (или в 30 мл этанола) добавляют 10 мл (6 ммоль) 5% водного раствора ацетата натрия, перемешивают при комнатной температуре 1 ч и потом добавляют 50 мл воды; осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Аллиламино-6-бромметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол (3а). Выход 76%, т. пл. 122–125 °С (из этанола). *R_f* 0.81 (Sorbfil, этанол–хлороформ–эфир, 1 : 1 : 3). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.80 (2H, т, *J* = 3.3, CH₂CH=CH₂); 3.92 (2H, м, CH₂Br); 4.12 (2H, м, NCH₂-*cyclo*); 4.64 (H, м, CH-*cyclo*); 5.14 (1H, д, *J* = 10.5, CH₂CH=CH₂); 5.28 (1H, д, *J* = 17.1, CH₂CH=CH₂); 5.94 (1H, м, CH₂CH=CH₂); 6.82 (1H, м, AllylNH). Найдено, %: С 34.82; Н 3.92; Br 29.31; N 20.19; S 11.62. C₈H₁₁BrN₄S. Вычислено, %: С 34.91; Н 4.00; Br 29.09; N 20.36; S 11.64.

3-Аллиламино-6-иодметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол (3b). Выход 925

90%, т. пл. 165–168 °С (из этанола). R_f 0.71 (Sorbfil, этанол–хлороформ–эфир, 1 : 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.46–3.72 (2H, м, CH_2I); 3.77 (2H, т, $J = 3.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.86–3.95, 4.04–4.16 (2H, 2м, $\text{NCH}_2\text{-cyclo}$); 4.85 (H, м, CH-cyclo); 5.11 (1H, д, $J = 10.5$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 (1H, д, $J = 17.1$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.93 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.77 (1H, м, AllylNH). Найдено, %: С 29.79; Н 3.40; I 39.73; N 17.17; S 9.88. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 29.81; Н 3.42; I 39.44; N 17.39; S 9.94.

3-Аллиламино-6-метилен-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол (4). К раствору 2 ммоль соли **3** в 20 мл этанола, добавляют 0.5 мл (5.7 ммоль) морфолина, нагревают на водяной бане 2 ч. Выпавший при охлаждении осадок отделяют, фильтрат упаривают, осадок соединения **4** перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 65%, т. пл. 142–144 °С (из этанола). R_f 0.84 (Sorbfil, этанол–хлороформ–эфир, 1 : 1 : 3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.96 (2H, т, $J = 3.3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.71 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{-cyclo}$); 5.17 (1H, д, $J = 19.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.28 (1H, д, $J = 9.6$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.30 (1H, м, NH); 5.32 (1H, с, $=\text{CH}_2$); 5.42 (1H, с, $=\text{CH}_2$); 6.00 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). Найдено, %: С 49.18; Н 5.11; N 28.63; S 16.41. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49.48; Н 5.15; N 28.87; S 16.49.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. Mazzone, R. Pignatello, S. Mazzone, A. Panico, F. Barbera, T. Catti, S. Chicohw, R. A. Reina, C. Castorina, A. Russo, *Farmaco*, **47**, 149 (1992).
2. S. Demirayak, C. Zitouni, P. Chevallet, K. Erol, F. C. Kilio, *Farmaco*, **48**, 707 (1993).
3. Z. Muhi-Eldeen, K. Al-Obaidi, M. Nadir, V. F. Roohe, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 101 (1992).
4. Ishizaka Tatsuya, Kawamoto Hiroyuki, Yagihara Morio, *Jpn. Pat.* 07175157 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 71450 (1996).
5. Fukumura Kazunori, Fukumura Ioshihito, *Jpn. Pat.* 0925587 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, 228400 (1997).
6. М. М. Цицика, С. М. Хрипак, И. В. Смоланка, *Укр. хим. журн.*, **8**, 841 (1976).
7. С. М. Хрипак, М. И. Крека, А. А. Добош, В. И. Якубец, *ХГС*, 843 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 690 (1984)].
8. В. И. Шмыгарев, Д. Г. Ким, *ХГС*, 1241 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1077 (2004)].
9. Д. Г. Ким, *ХГС*, 566 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 505 (1998)].
10. S. Ernst, S. Jelonek, J. Sieler, K. Schulze, *Tetrahedron*, **52**, 791 (1996).
11. L. Strzemecka, *Polish J. Chem.*, **57**, 567 (1983).
12. М. В. Сливка, Дис. канд. хим. наук, Киев, 2001.
13. Ю. И. Геваза, В. И. Станинец, Н. С. Зефилов, *Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов*, Наукова думка, Киев, 1990.
14. Д. Г. Ким, В. В. Авдин, Л. В. Гаврилова, *ХГС*, 1130 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 986 (1997)].
15. В. В. Орысык, Ю. Л. Зборовский, В. И. Станинец, А. А. Добош, С. М. Хрипак, *ХГС*, 739 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 640 (2003)].

Ужгородский национальный университет,
Ужгород 88000, Украина
e-mail: mvslivka@yahoo.com
e-mail: depchem@univ.uzhgorod.ua

Поступило 30.01.2006