

ИССЛЕДОВАНИЕ ИОДЦИКЛИЗАЦИИ S-АЛЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким

Установлено, что взаимодействие S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов с иодом сопровождается образованием смеси нескольких продуктов иодциклизации (линейное и ангулярное замыкание пяти- и шестичленных циклов). Структуры исходных и синтезированных соединений исследованы методами хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H .

Ключевые слова: 3-аллилтио-1,2,4-триазол, 5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол, 5-трет-бутил-3-аллилтио-1,2,4-триазол, 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол, иодциклизация, хромато-масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР ^1H .

Введение

1,2,4-Триазол-3-тионы и их производные остаются предметом широких научных исследований. Получение новых конденсированных гетероциклических соединений на основе 3-меркапто-1,2,4-триазолов является актуальной задачей, поскольку эти соединения обладают широким спектром физиологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывают успокаивающее действие [1]; они используются как высокоэффективные добавки к фотоматериалам [2], а также в качестве ингибиторов коррозии цветных металлов и сплавов на их основе [3].

В литературе [4, 5] описана основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация S-фенацил- и этилтиоацетатных производных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов, протекающая с образованием [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, однако имеется мало сведений о циклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов. Ранее [6] было показано, что взаимодействие 3-аллилтио-5-фенил-1,2,4-триазола с иодом протекает с образованием четырех продуктов иодциклизации по атомам азота N-2 и N-4 (линейное и ангулярное замыкание тиазолиновых и тиазиновых циклов). В настоящей работе нами с целью синтеза новых представителей гетероциклических соединений на основе 3-меркапто-1,2,4-триазолов впервые изучено взаимодействие с иодом 3-аллилтио- (1а), 5-метил-3-аллилтио- (1б), 5-трет-бутил-3-аллилтио- (1с) и 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазола (2).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО-*d*₆ записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на ГХ/МС-ЭВМ фирмы Agilent Technologies, газовый хроматограф 6890N, масс-селективный детектор 5975.

3-Аллилтио-1,2,4-триазол (1а), 5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол (1б), 5-трет-бутил-3-аллилтио-1,2,4-триазол (1с) и 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол (2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{\text{отн.}}$, %): 141 $[\text{M}]^+$ (42), 126 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 108 $[\text{M}-\text{SH}]^+$ (40) (1а); 155 $[\text{M}]^+$ (43), 140 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 122 $[\text{M}-\text{SH}]^+$ (39) (1б); 197 $[\text{M}]^+$ (17), 182 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (52), 41 (100) (1с); 155 $[\text{M}-43]^+$ (23), 140 (63), 122 (28), 41 (100) (2).

Общая методика иодирования соединений 1а-с и 2. К раствору 2 ммоль иода в 3 мл растворителя (ледяная уксусная кислота, эфир или хлороформ) добавляют раствор 1 ммоль аллилсульфида (1а-с, 2) в 3 мл растворителя. Реакционную смесь выдерживают 6 сут при комнатной температуре (20–25 °С) и отделяют образовавшуюся смесь триоидов. Выход смеси 43 % (3а и 4а); 50 % (3б и 4б); 52 % (3б, 4б и 5); 49 % (4с и 6с); 50 % (7 и 8).

6-Иод-3-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (11) и 6-иод-2-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин (12). К раствору смеси триоидов 3б и 6б в 5 мл ацетона добавляют при охлаждении раствор 3,6 ммоль $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 1,2 ммоль Na_2CO_3 в 10 мл воды. Выпавшие кристаллы оснований 11 и 12 отделяют и сушат. Общий выход 48 %.

Спектральные данные ЯМР ^1H исходных и полученных соединений приведены в таблице.

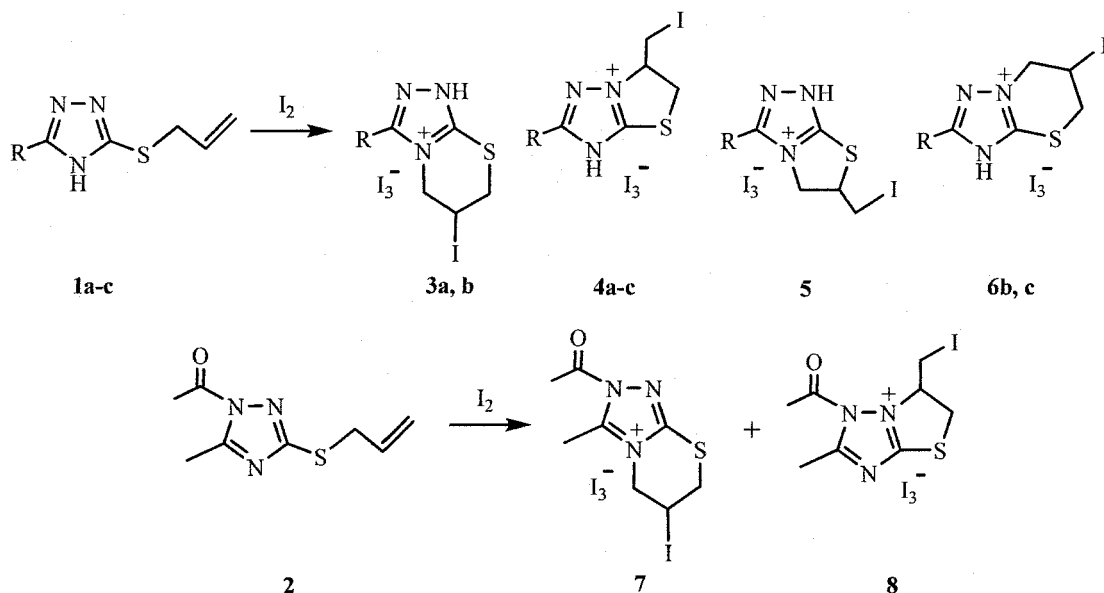
Данные элементного анализа синтезированных соединений 3a, b, 4a-c, 5, 6b, c, 7 и 8 на углерод, водород, азот и серу соответствуют расчетным.

| Соединение | Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц) |
|------------|--|
| 1a | 3,78 (2H, д, SCH ₂ , $J=6,90$); 5,07 (1H, дт, =CH ₂ , $J=0,81$, $J=10,02$); 5,23 (1H, дк, =CH ₂ , $J=1,42$, $J=16,98$); 5,92 (1H, м, -CH=); 8,59 (1H, с, H-5) |
| 1b | 2,30 (3H, с, CH ₃); 3,70 (2H, д, SCH ₂ , $J=6,85$); 5,06 (1H, д.кв, =CH ₂ , $J=0,88$, $J=10,00$); 5,22 (1H, дк, =CH ₂ , $J=1,38$, $J=16,98$); 5,91 (1H, м, -CH=); 13,60 (1H, уш. с, NH) |
| 1c | 1,40 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 3,76 (2H, дт, SCH ₂ , $J=1,12$, $J=7,02$); 5,06 (1H, д.кв, =CH ₂ , $J=0,64$, $J=9,99$); 5,25 (1H, дк, =CH ₂ , $J=1,32$, $J=16,95$); 5,96 (1H, м, -CH=) |
| 2 | 2,37 (3H, с, CH ₃ -5); 2,62 (3H, с, CH ₃); 3,88 (2H, дт, SCH ₂ , $J=1,01$, $J=7,00$); 5,20 (1H, дк, =CH ₂ , $J=0,99$, $J=10,12$); 5,36 (1H, дк, =CH ₂ , $J=1,31$, $J=17,00$); 6,01 (1H, м, -CH=) |
| 3a | 3,63 (1H, дд, SCH ₂ , $J=8,23$, $J=13,05$); 3,71 (1H, дд, SCH ₂ , $J=2,99$, $J=12,96$); 4,49 (1H, дд, NCH ₂ , $J=7,52$, $J=13,52$); 4,70 (1H, дд, NCH ₂ , $J=3,81$, $J=13,47$); 4,96 (1H, м, CHI); 8,90 (1H, с, H-3) |
| 3b | 2,38 (3H, с, CH ₃); 3,59 (1H, дд, SCH ₂ , $J=8,85$, $J=12,88$); 3,65 (1H, дд, SCH ₂ , $J=3,51$, $J=12,79$); 4,30 (1H, дд, NCH ₂ , $J=8,59$, $J=13,14$); 4,56 (1H, дд, NCH ₂ , $J=4,33$, $J=13,09$); 4,87 (1H, м, CHI) |
| 4a | 3,73 (1H, д, CH ₂ I, $J=3,56$); 3,75 (1H, д, CH ₂ I, $J=2,03$); 3,88 (1H, дд, SCH ₂ , $J=6,03$, $J=11,62$); 4,33 (1H, дд, SCH ₂ , $J=7,75$, $J=11,70$); 5,05 (1H, м, NCH); 8,98 (1H, с, H-2) |
| 4b | 2,60 (3H, с, CH ₃); 3,68 (1H, дд, CH ₂ I, $J=6,60$, $J=11,20$); 3,72 (1H, дд, CH ₂ I, $J=3,78$, $J=11,34$); 3,93 (1H, дд, SCH ₂ , $J=4,14$, $J=11,91$); 4,42 (1H, дд, SCH ₂ , $J=8,02$, $J=11,91$); 5,06 (1H, м, NCH) |
| 4c | 1,38 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 3,58 (1H, дд, CH ₂ I, $J=9,70$, $J=11,07$); 3,68 (1H, дд, CH ₂ I, $J=2,84$, $J=13,14$); 3,97 (1H, дд, SCH ₂ , $J=0,67$, $J=11,85$); 4,43 (1H, дд, SCH ₂ , $J=7,08$, $J=11,97$); 5,10 (1H, м, NCH) |
| 5 | 2,46 (3H, с, CH ₃); 3,72 (1H, д, CH ₂ I, $J=5,09$); 3,74 (1H, д, CH ₂ I, $J=2,44$); 4,19 (1H, дд, NCH ₂ , $J=4,26$, $J=11,82$); 4,40 (1H, дд, NCH ₂ , $J=7,48$, $J=11,83$); 4,99 (1H, м, SCH) |
| 6c | 1,38 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 3,42 (1H, дт, SCH ₂ , $J=1,52$, $J=11,17$); 3,54 (1H, дд, SCH ₂ , $J=7,10$, $J=13,05$); 4,46 (1H, дд, NCH ₂ , $J=7,05$, $J=13,85$); 4,66 (1H, м, NCH ₂); 5,18 (1H, м, CHI) |
| 7 | 2,52 (3H, с, CH ₃ -5); 2,58 (3H, с, CH ₃); 3,67 (1H, дд, SCH ₂ , $J=6,70$, $J=11,30$); 3,70 (1H, дд, SCH ₂ , $J=3,83$, $J=9,12$); 4,38 (1H, дд, NCH ₂ , $J=8,65$, $J=12,88$); 4,67 (1H, дд, NCH ₂ , $J=4,28$, $J=13,29$); 4,85 (1H, м, CHI) |
| 8 | 2,52 (3H, с, CH ₃ -5); 2,58 (3H, с, CH ₃); 3,69 (1H, дд, CH ₂ I, $J=3,83$, $J=9,12$); 3,76 (1H, дд, CH ₂ I, $J=3,07$, $J=13,44$); 3,92 (1H, дд, SCH ₂ , $J=4,13$, $J=11,90$); 4,42 (1H, дд, SCH ₂ , $J=7,85$, $J=10,79$); 5,05 (1H, м, NCH) |
| 11 | 2,28 (3H, с, CH ₃); 3,53 (1H, дд, SCH ₂ , $J=8,16$, $J=12,91$); 3,57 (1H, дд, SCH ₂ , $J=3,96$, $J=13,26$); 4,24 (1H, дд, NCH ₂ , $J=8,45$, $J=13,03$); 4,48 (1H, дд, NCH ₂ , $J=4,14$, $J=13,05$); 4,87 (1H, м, CHI) |
| 12 | 2,18 (3H, с, CH ₃); 3,55 (1H, дд, SCH ₂ , $J=8,10$, $J=13,28$); 3,63 (1H, дд, SCH ₂ , $J=2,54$, $J=13,23$); 4,40 (1H, дд, NCH ₂ , $J=6,87$, $J=13,82$); 4,64 (1H, дд, NCH ₂ , $J=3,87$, $J=13,49$); 5,04 (1H, м, CHI) |

Обсуждение результатов

Электрофильная гетероциклизация соединений 1a-c и 2 теоретически может протекать по двум нуклеофильным центрам (атомам азота N-2 и N-4) с образованием смеси нескольких продуктов циклизации. Нами изучена иодциклизация соединений 1a-c и 2 и методом ЯМР ^1H исследовано строение полученных продуктов.

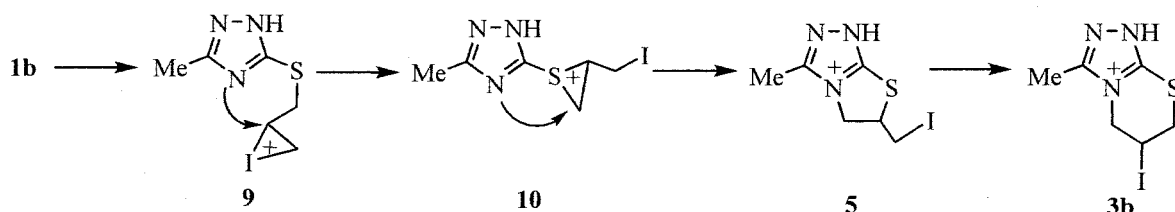
Установлено, что взаимодействие с иодом незамещенного 3-аллилтио-1,2,4-триазола (1а) в хлороформе и в ледяной уксусной кислоте сопровождается ангулярным и линейным замыканием тиазинового и тиазолинового циклов с образованием смеси двух продуктов иодциклизации – трииодидов 6-иод-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (3а) и 6-иодметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (4а), которые под действием NaI в ацетоне превращаются в соответствующие иодиды. Соотношение соединений 3а и 4а составляет 1,08 : 0,28 (CHCl₃) и 1,00 : 0,07 (AcOH), соответственно. Ангулярное (по атому азота N–4) и линейное (по атому азота N–2) замыкание тиазинового и тиазолинового циклов наблюдается и при иодциклизации 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазола (2): в данном случае образуется смесь трииодидов 6-иод-2-ацетил-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (7) и 6-иодметил-1-ацетил-2-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (8) в соотношении 0,85 : 1,00.



Иодциклизация S-аллильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов 1а-с и 2:
1, 3, 4 а – R = H; 1, 3, 4, 6 б и 5 – R = Me; 1, 4, 6 с – R = *t*-Bu

Иодирование 5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазола (1б) в хлороформе приводит к образованию смеси трииодидов 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-1*H*,5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (3б), 6-иодметил-2-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (4б) и 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия (5). При этом следует отметить, что продукт 5 является неожиданным для реакции соединения 1б с иодом, поскольку образование тиазолотриазолиевых систем типа 5 характерно для иодирования N-аллильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов [7, 8]. Присутствие трииодида 5 в смеси продуктов иодциклизации в данном случае может быть объяснено при рассмотрении механизма реакции.

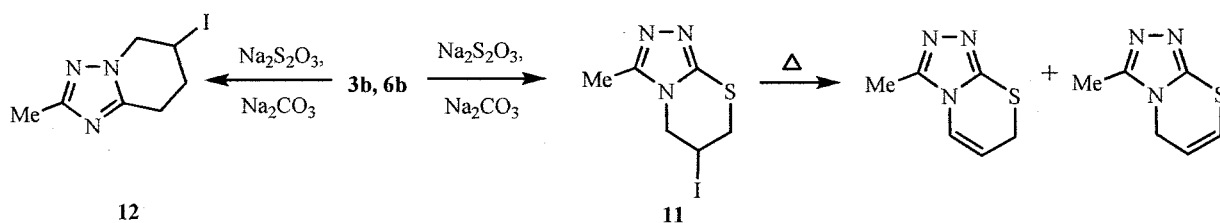
Промежуточной структурой в реакции иодциклизации соединения 1б является иодониевый ион (9), который, вероятно, может претерпевать определенные структурные изменения, в результате чего образуются другие циклические интермедиаты. Одним из таковых является тиитраниевый ион (10), дальнейшая циклизация которого и объясняет появление неожиданного продукта 5 в реакции соединения 1б с иодом.



Механизм иодциклизации соединения 1б

Нами найдено, что при выдерживании раствора смеси трийодидов 3b, 4b и 5 в ДМФА в течение длительного времени происходит увеличение содержания триазолотиазина 3b, в результате чего соединение 3b выделено нами в индивидуальном виде. На наш взгляд, это обусловлено дигидротиазин-тиазолиновой перегруппировкой, которая протекает через промежуточный тирианиевый ион [9]. В случае реакции иодирования соединения 1b в ледяной уксусной кислоте образуется смесь трийодидов 3b и 4b с преобладанием (более 90 %) соединения 3b. Однако при последующей обработке фильтрата раствором $\text{NaI} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ацетоне тиазолотриазол 4b также выделен как индивидуальное соединение в виде соответствующего иодида.

Установлено, что продукты иодциклизации соединения 1b в эфире - трийодиды 3b и 6b - под действием водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и Na_2CO_3 подвергаются дегидрогалогенированию с отщеплением сразу двух молекул HI и образованием 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-й][1,3]тиазина (11) и 6-иод-2-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тиазина (12), представляющих собой две отличные друг от друга кристаллические фазы. В спектрах ЯМР ^1H оснований 11 и 12 сигналы протонов находятся в более сильном поле по сравнению с сигналами протонов соответствующих трийодидов, что свидетельствует об исчезновении положительного заряда на атоме азота триазольного кольца вследствие дегидрогалогенирования. На хроматограмме, полученной для раствора соединения 11 в 2-пропаноле, имеется два пика молекулярных ионов (m/z 153) с близкими значениями времени удерживания (20,52 и 21,06 мин). По-видимому, эти сигналы соответствуют двум продуктам элиминирования HI от тиазина 11, представляющим собой изомеры с различным положением двойной связи в тиазиновом кольце. Кроме того, на хроматограмме имеется также пик исходного аллила 1b, свидетельствующий о разложении соединения 11 вследствие высоких температур (более 200 °C) в инжекторе.



Дегидрогалогенирование продуктов иодциклизации соединения 1b

Следует отметить, что в отличие от аллилсульфидов 1a, b и 2 взаимодействие с иодом 5-*трет*-бутил-3-аллилио-1,2,4-триазола (1c) протекает региоселективно и сопровождается замыканием циклов исключительно по атому азота N-2, что обусловлено, по-видимому, стерическими затруднениями, связанными с присутствием *трет*-бугильной группы в триазольном кольце.

В спектрах ЯМР ^1H полученных нами продуктов иодциклизации отсутствуют сигналы протонов аллильной группы, имеющиеся в спектрах исходных соединений 1a-с и 2. Подтверждением факта замыкания насыщенных шестичленных и пятичленных циклов является наличие в спектрах определенных наборов сигналов, характерных для данных спиновых систем. Так, кроме сигналов протонов заместителей в триазольном кольце, в спектрах имеется еще три группы сигналов: мультиплеты в слабом поле протонов Н-6, однопротонные дублеты протонов NCH_2 - группы (в тиазинах 3a, b, 6b, c и 7) и сигналы протонов группы $-\text{CH}_2\text{I}$ (в тиазолах 4a-с, 5 и 8) и группы $-\text{SCH}_2$ (в тиазинах 3a, b, 6b, c и 7). Один из наборов аналогичен сигналам в спектре ЯМР ^1H близких по структуре тиазолотриазолов [7, 8], поэтому отнесен к соединению 5. Соединения 3a, b, 4a-с, 6b, c, 7 и 8 идентифицированы на основании анализа и соотнесения данных ЯМР ^1H со спектральными данными в работах [6, 8]. Следует отметить, что протоны группы $-\text{SCH}_2$ в тиазолотриазолах 4a-с и 8 в отличие от SCH_2 -протонов в тиазиновых системах расщепляются на два дублета дублетов, один из которых располагается в области 3,90-4,00 м.д., а другой - в более слабом поле (4,30-4,50 м.д.). Кроме того, мультиплеты протонов Н-6 тиазинового кольца в соединениях 6b, c находятся в более слабом поле, чем аналогичные протоны в продуктах циклизации по атому азота N-4 3a, b и 7.

Заключение

Установлено, что 3-аллилтио-1,2,4-триазол, 5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол, 5-*tert*-бутил-3-аллилтио-1,2,4-триазол и 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазол взаимодействуют с иодом с образованием смеси, как правило, двух продуктов иодциклизации - производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния, [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия, [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия и/или [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния. В реакции иодирования 5-метил-3-аллилтио-1,2,4-триазола один из продуктов - трийодид 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия - является неожиданным; его образование обусловлено механизмом реакции. Продукты иодциклизации в растворах могут претерпевать дигидроотиазин-тиазолиновую перегруппировку, в результате чего их соотношение меняется.

Найдено, что взаимодействие с иодом 5-*tert*-бутил-3-аллилтио-1,2,4-триазола протекает региоселективно (по атому азота N-2) вследствие стерических затруднений.

Литература

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - Харьков: Торсинг, 1998. - Т. 1. - С. 24-78.
2. Пат. 07 175157 (1995). Япония // С.А. 1996. - Vol. 124. - P 71450m.
3. Пат. 09 25587 (1997). Япония // С.А. 1997. - Vol. 126. - P 228400m.
4. Колодина, А.А. Внутримолекулярная циклизация S-алкилпроизводных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов как метод аннелирования тиadiaзинового и тиadiaзольного циклов / А.А. Колодина, А.В. Лесин // Журнал органической химии. - 2009. - Т. 45. - Вып. 1. - С. 142-146.
5. Мякушкене, Г. Синтез 4-амино-5-(4,6-дифенил-2-пиримидинил)-3,4-дигидро-2Я-1,2,4-триазол-3-тиона и его взаимодействие с C-электрофилами / Г. Мякушкене, П. Вайнилавичюс // Химия гетероциклических соединений. - 2007. - № 7. - С. 1088-1094.
6. Шмыгарев, В.И. Неожиданное направление иодциклизации 3-аллилтио-5-фенил-4#-1,2,4-триазола / В.И. Шмыгарев, Д.Г. Ким // Химия гетероциклических соединений. - 2004. - № 9. - С.1391-1395.
7. Мякушкене, Г. Синтез 6-[4-(аллил/фенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил]пиримидин-2,4-дионов и их взаимодействие с C-электрофилами / Г. Мякушкене, П. Вайнилавичюс // Химия гетероциклических соединений. - 2006. - № 6. - С. 906-912.
8. Шмыгарев, В.И. Изучение продуктов иодциклизации 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона / В.И. Шмыгарев, Д.Г. Ким // Химия гетероциклических соединений. - 2004. - № 8. - С.1241-1245.
9. Химия органических соединений серы. Общие вопросы / под ред. Л.И. Беленького. - М.: Химия, 1988. - С. 227-229.

Поступила в редакцию 6 сентября 2010 г.

STUDY ON IODOCYCLIZATION OF S-ALLYL DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-1,2,4-TRIAZOLES

It was found that the interaction between S-allyl derivatives of 3-mercapto-1,2,4-triazoles and iodine resulted in a mixture of several products of iodocyclization being formed (linear and angular closure of five- and six-membered rings). The structures of original and synthesized compounds were examined by gas chromatography-mass spectrometry and ¹H NMR spectroscopy.

Keywords: 3-(allylthio)-1,2,4-triazole, 5-methyl-3-(allylthio)-1,2,4-triazole, 5-tert-butyl-3-(allylthio)-1,2,4-triazole, 1-acetyl-5-methyl-3-(allylthio)-1,2,4-triazole, iodocyclization, gas chromatography-mass spectrometry, ¹H NMR spectroscopy.

Il'inykh Elena Sergeevna - Postgraduate Student of Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

Ильиных Елена Сергеевна - аспирант кафедры органической химии, химический факультет, ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет». 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: elena.ilinykh@mail.ru

Kim Dmitriy Gymnanovich - Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

Ким Дмитрий Гымнанович - доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии, химический факультет, ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет». 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: kim_dg48@mail.ru