

К юбилею академика РАН В. Н. Чарушина

Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким*

ИОДЦИКЛИЗАЦИЯ S-АЛЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

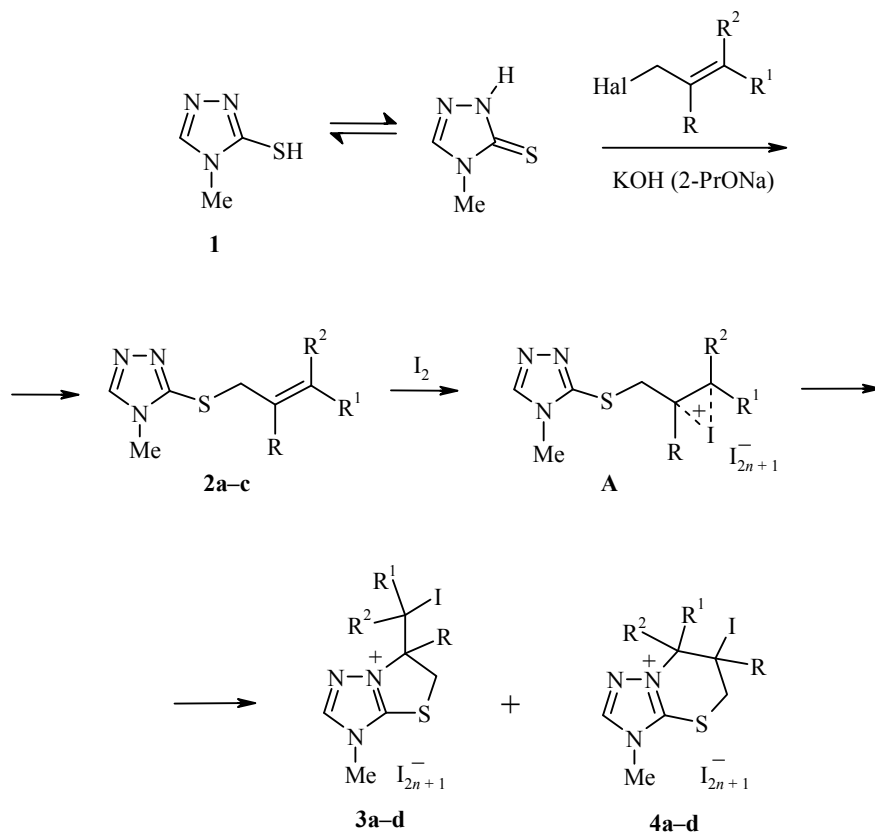
Установлено, что иодциклизация 3-(2-метил-2-пропенил)тио-4-метил-1,2,4-триазола протекает региоспецифично с аннелированием тиазольного цикла, 3-(3-метил-2-бутенил)тио-4-метил-1,2,4-триазола – тиазинового, а 3-аллилтио-4-метил-1,2,4-триазола с аннелированием обоих циклов и образованием производных [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия и [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния.

Ключевые слова: 3-аллилтио-4-метил-1,2,4-триазол, иодид [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия, иодид [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния, 3-(3-метил-2-бутенил)тио-4-метил-1,2,4-триазол, 4-метил-3-меркапто-1,2,4-триазол, 3-(2-метил-2-пропенил)тио-4-метил-1,2,4-триазол, иодциклизация.

Производные 3-меркапто-1,2,4-триазолов (1,2,4-триазол-3-тионов) обладают широким спектром физиологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывают гипотензивный эффект [1–4].

Взаимодействие 5-фенил-, метил- и *трет*-бутил-3-аллилтио-1,2,4-триазолов с иодом протекает с образованием смеси продуктов иодциклизации по атомам N(2) и N(4) [5, 6]. В настоящей работе нами реакцией 4-метил-3-меркапто-1,2,4-триазола (**1**) в 2-пропанол в присутствии щелочи или изопропилата натрия с 3-бромпропеном, 2-метил-3-хлорпропеном, 1-бром-3-метил-2-бутеном синтезированы 3-аллилтио- (**2a**), 3-(2-метил-2-пропенил)тио- (**2b**) и 3-(3-метил-2-бутенил)тио-4-метил-1,2,4-триазол (**2c**), соответственно, и изучено их взаимодействие с иодом.

Установлено, что соединение **2a** реагирует с избытком иода в эфире с образованием двух продуктов иодциклизации – полииодидов (смесь трииодидов и пентаиодидов) 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**3a**) и 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**4a**) в соотношении 0.17 : 1.00 (по данным спектров ЯМР ¹H). Под действием NaI в ацетоне соли **3a** и **4a** превращаются в соответствующие моноиодиды **3b** и **4b**. В спектре ЯМР ¹H смеси иодидов **3b** и **4b** имеется два набора сигналов. Сигналы протонов группы NCH₂ тиазина **4b** расположены в области 4.60–5.00 (два дублета дублетов), сигнал протона H-6 в соединении **3b** образует мультиплет при 5.14 м. д.



2a, 3a,b, 4a,b R = R² = R³ = H; **2b, 3c,d** R = Me, R¹ = R² = H;
2c, 4c,d R = H, R¹ = R² = Me; **3, 4 a, c** n = 1 (n = 2), **b, d** n = 0

В отличие от соединения **2a** взаимодействие сульфида **2b** с иодом протекает региоспецифично и приводит к образованию только одного продукта иодциклизации – полииодида 5,6-дигидро-3,6-диметил-6-иодметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**3c**), который под действием NaI в ацетоне превращается в соответствующий иодид **3d**.

На примере реакции иодирования соединения **2b** в уксусной кислоте установлено, что введение избыточного количества иода в реакцию способствует увеличению выхода целевого соединения. Так, при соотношении триазол **2b**–иод, 1 : 1, 1 : 2 и 1 : 3, выход продукта циклизации **3d** составил 38, 57 и 77 % соответственно.

В случае соединения **2c** электрофильная иодциклизация сопровождается замыканием тиазинового цикла и образованием полииодида 6-иод-3,7,7-триметил-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**4c**). В спектре ЯМР ¹H моноиодида **4d**, полученного при обработке соли **4c** NaI в ацетоне, протоны двух групп CH₃ в положении 7 дают два сигнала (два синглета), поскольку не являются эквивалентными, а сигналы метиленовых протонов SCH₂ расположены в слабом поле при 3.95 и 4.14 м. д.

Региоспецифичность реакции иодциклизации в случае аллилсульфи-

дов **2b** и **2c** объясняется, по-видимому, электронодонорным влиянием метильных групп. Метильная группа в β -положении аллильного фрагмента в соединении **2b** способствует нуклеофильной атаке атома азота на β -атом углерода иодониевого иона **A**, а наличие двух метильных групп в γ -положении аллильного фрагмента в соединении **2c** – атаке на γ -атом углерода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 или CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за составом продуктов реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, обнаружение в парах иода.

Исходное соединение **1** – коммерческий препарат, фирма "Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company".

Синтез сульфидов 2a–c (общая методика). К раствору 0.112 г (2 ммоль) КОН (метод А) или 0.046 г (2 ммоль) Na (метод Б) в 5 мл 2-пропанола добавляют 0.230 г (2 ммоль) 3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазола (**1**) и 2 ммоль соответствующего аллилгалогенида. Реакционную смесь перемешивают 4–6 ч, отфильтровывают выпавший осадок и отгоняют 2-пропанол. Остаток обрабатывают хлороформом, отфильтровывают и отгоняют растворитель. Получают соединения **2a–c** в виде масел светло-жёлтого цвета.

3-Аллилтио-4-метил-1,2,4-триазол (2a). А. Выход 0.285 г (92%), R_f 0.42 (2-пропанол–гексан, 3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.67 (3H, с, 4- CH_3); 3.85 (2H, д, т, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.15$, SCH_2); 5.14 (1H, м, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 5.25 (1H, д, к, $^3J = 16.9$, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 5.96 (1H, м, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 8.50 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 46.39; Н 5.87; N 27.11; S 20.58. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 46.43; Н 5.84; N 27.07; S 20.66.

3-(2-Метил-2-пропенил)тио-4-метил-1,2,4-триазол (2b). Б. Выход 0.324 г (96%), R_f 0.79 (этилацетат–гексан, 3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (3H, с, CH_3); 3.62 (3H, с, 4- CH_3); 3.84 (2H, д, $^4J = 0.7$, SCH_2); 4.85 (1H, м, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 4.92 (1H, с, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 8.20 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 49.73; Н 6.51; N 24.77; S 19.05. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49.68; Н 6.55; N 24.83; S 18.94.

3-(3-Метил-2-бутинил)тио-4-метил-1,2,4-триазол (2c). Б. Выход 0.325 г (89%), R_f 0.42 (2-пропанол–гексан, 3 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (3H, д, $^4J = 0.9$, CH_3); 1.72 (3H, с, CH_3); 3.60 (3H, с, 4- CH_3); 3.85 (2H, д, $^3J = 8.0$, SCH_2); 5.37 (1H, м, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 8.23 (1H, с, Н-5). Найдено, %: С 52.50; Н 7.04; N 22.89; S 17.52. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 52.43; Н 7.15; N 22.93; S 17.49.

Иодирование соединений 2a–c (общая методика). К раствору 2 ммоль (1 ммоль или 3 ммоль в случае соединений **2a,b**) иода в 3 мл растворителя (ледяная уксусная кислота, эфир или хлороформ) добавляют раствор 1 ммоль аллилсульфида **2a–c** в 3 мл растворителя. Реакционную смесь выдерживают 6 сут при комнатной температуре, отделяют образовавшийся осадок, растворяют в ацетоне и добавляют NaI. Отфильтровывают осадок иодида (или смеси иодидов), промывают ацетоном и сушат на воздухе.

Смесь иодидов 3b и 4b. Выход 0.335 г (82%), т. пл. 98–108 °С (с разл.).

Иодид 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]триазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (3b). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, 3- CH_3); 3.84 (1H, м, CH_2I); 3.95 (1H, м, CH_2I); 4.02 (1H, д, д, $^2J = 11.9$, $^3J = 6.4$, SCH_2); 4.52 (1H, д, д, $^2J = 11.8$, $^3J = 8.9$, SCH_2); 5.14 (1H, м, NCH); 9.00 (1H, с, Н-2).

Иодид 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (4b).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, 3- CH_3); 3.84 (1H, м, SCH_2); 3.95 (1H, м, SCH_2); 4.65 (1H, д, д, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.1$, NCH_2); 4.92 (1H, д, д, $^2J = 14.0$, $^3J = 4.0$, NCH_2); 5.03 (1H, м, CHI); 9.09 (1H, с, Н-2).

Иодид 3,6-диметил-6-подметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2- b][1,2,4]триазолия (3d). Выход 0.326 г (77%), т. пл. 160 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.80 (3H, с, 6- CH_3); 3.78 (3H, с, 3- CH_3); 3.84 (2H, к, $^2J = 11.3$, АВ-система, SCH_2); 4.31 (2H, к, $^2J = 12.1$, АВ-система, CH_2I); 9.03 (1H, с, Н-2). Найдено, %: С 19.93; Н 2.65; N 9.86; S 7.62. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{I}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 19.87; Н 2.62; N 9.93; S 7.58.

Иодид 6-под-3,7,7-триметил-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1- b][1,3]тиазиния (4d). Выход 0.262 г (60%), т. пл. 136 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (3H, с, 7- CH_3); 1.73 (3H, с, 7- CH_3); 3.70 (3H, с, 3- CH_3); 3.95 (1H, д, д, $^2J = 13.9$, $^3J = 8.1$, SCH_2); 4.14 (1H, д, д, $^2J = 10.9$, $^3J = 2.9$, SCH_2); 5.17 (1H, д, д, $^3J = 8.1$, $^4J = 3.00$, CHI); 9.11 (1H, с, Н-2). Найдено, %: С 22.03; Н 2.98; N 9.59; S 58.10. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{I}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 21.98; Н 3.00; N 9.61; S 58.07.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1998, т. 1, с. 24.
2. K. Kondo, H. Kono, K. K. Simmons, J. A. Dixon, B. P. Halling, E. L. Plummer, M. J. Plummer, J. M. Tymonko, US Pat. 5108486; *Chem. Abstr.*, **117**, 331 (1991).
3. A. Ts. Mavrova, D. Wesselinova, Y. A. Tsenov, P. Denkova, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 63 (2009).
4. S. G. Küçükgülzel, I. Küçükgülzel, E. Tatar, S. Rollas, F. Sahin, M. Güllüce, E. De Clercq, L. Kabasakal, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 893 (2007).
5. В. И. Шмыгарев, Д. Г. Ким, *XГС*, 1391 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1207 (2004)].
6. Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким, *Вестн. ЮУрГУ, Сер. Химия*, **31**, вып. 4, 18 (2010).

Южно-Уральский государственный университет,
пр. им. В. И. Ленина, 76, Челябинск 454080,
Россия
e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило 09.03.2011