

М. А. Куканиев*, М. М. Акбарова, З. Г. Сангов, С. Ш. Сафаров,
Д. М. Осимов

СИНТЕЗ 3-МЕТИЛ-6-R-6Н-ТИАЗОЛО[4,3-*b*]-1,2,4-ТРИАЗОЛО-
[4,3-*d*]-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

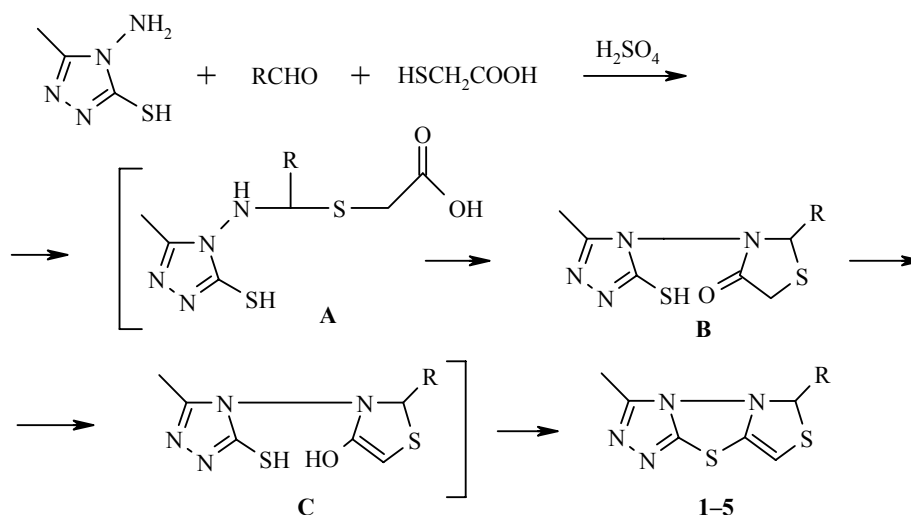
Разработаны одnoreакторные методы синтеза 3-метил-6-R-6Н-тиазоло[4,3-*b*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тиадиазолов путем конденсации ароматических альдегидов, тиогликолевой кислоты и 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2Н)-тиона в среде серной кислоты.

Ключевые слова: 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2Н)-тион, 3-метил-6-R-6Н-тиазоло[4,3-*b*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тиадиазол, тиогликолевая кислота.

В последнее время интенсивно ведутся исследования по синтезу поликонденсированных производных 1,3,4-тиадиазола, что, по-видимому, связано с обнаружением комплекса полезных свойств у поликонденсированных производных 1,3,4-тиадиазола [1–8].

В связи с этим, а также в продолжение наших исследований по синтезу производных гидротиазоло[4,3-*b*]-1,3,4-тиадиазола [9, 10] нами была изучена реакция циклизации полутиоацеталей тиогликолевой кислоты с 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2Н)-тионом.

В частности, было установлено, что 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2Н)-тион в среде конц. H₂SO₄ вступает в реакцию с ароматическими альдегидами и тиогликолевой кислотой, давая 3-метил-6-R-6Н-тиазоло[4,3-*b*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тиадиазолы.



1 R = Ph; 2 R = 4-FC₆H₄; 3 R = 4-Me₂NC₆H₄; 4 R = 2-HO-5-BrC₆H₃; 5 R = 4-MeOC₆H₄

Т а б л и ц а 1

**Характеристики 5-метил-2R-2H-тиазол[4,3-*b*]-1,2,3-триазол[4,3-*d*]-
1,3,4-тиадиазолов 1–5**

| Соединение | -тиазоло[4,3- <i>b</i>]-1,2,4-триазоло[4,3- <i>d</i>]-1,3,4-тиадиазол | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|---|---|----------------------------|---------------------|------------|----------|
| | | | С | Н | | |
| 1 | 3-Метил-6-фенил-6Н- | C ₁₂ H ₁₀ N ₄ S ₂ | <u>52.34</u> 52.53 | <u>3.55</u> 3.67 | 202–204 | 73 |
| 4 | 3-Метил-6-(4-фторфенил)-6Н- | C ₁₂ H ₉ FN ₄ S ₂ | <u>49.08</u> 49.30 | <u>2.89</u> 3.10 | 157–158 | 94 |
| 3 | 6-(4-Диметиламинофенил)-3-метил-6Н- | C ₁₄ H ₁₅ N ₅ S ₂ | <u>52.70</u> 52.97 | <u>4.57</u> 4.76 | 214–216 | 69 |
| 4 | 6-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-метил-6Н- | C ₁₂ H ₉ BrN ₄ OS ₂ | <u>38.79</u> 39.03 | <u>2.37</u> 2.46 | 222–224 | 77 |
| 5 | 3-Метил-6-(4-метоксифенил)-6Н- | C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS ₂ | <u>51.10</u> 51.30 | <u>3.69</u> 3.97 | 226–228 | 89 |

Оптимальным условием проведения реакции является введение в реакцию компонентов в эквимольных соотношениях. С этой целью к ароматическому альдегиду добавляют тиогликолевую кислоту и через 15–20 мин вносят 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2H)-тион. После гомогенизации реакционной массы циклодегидратацию проводят в среде конц. H₂SO₄ при комнатной температуре.

Выход конечного продукта в данных условиях реакции высокий и достигает 77–94%. Как выяснилось, заместитель в бензольном кольце не влияет на ход реакции, так как выход конечного продукта практически не зависит от природы этого заместителя.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений 1–5

| Соединение | ИК спектр, ν, см ⁻¹ | Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц) |
|------------|---|---|
| 1 | 2860, 1605, 1550, 1775, 1370, 1300, 1230, 950, 875, 760 | 9.98 (1H, с, CH); 7.98 (1H, с, CH); 7.92 (2H, м, C ₆ H ₅); 7.64 (3H, м, C ₆ H ₅); 2.33 (3H, с, CH ₃) |
| 2 | 2820, 1595, 1545, 1470, 1375, 1300, 1235, 950, 860, 643 | 10.00 (1H, с, CH); 8.10 (1H, с, CH); 7.90 (2H, м, C ₆ H ₄); 7.28 (2H, м, C ₆ H ₄); 2.22 (3H, с, CH ₃) |
| 3 | 3405, 3250, 3175, 2825, 1605, 1545, 1475, 1378, 1305, 1235, 945, 850, 640 | 11.43 (1H, с, CH); 9.43 (1H, с, CH); 7.64 (2H, д, J = 8.6, C ₆ H ₄); 6.74 (2H, д, J = 8.6, C ₆ H ₄); 2.92 (3H, с, CH ₃); 2.90 (3H, с, CH ₃); 2.22 (3H, с, CH ₃) |
| 4 | 3260, 3180, 2980, 2850, 1610, 1540, 1360, 1300, 1235, 940, 850, 740 | 11.22 (1H, с, CH); 8.30 (1H, с, CH); 8.06 (1H, д, J _{4,6} = 3.0, C ₆ H ₅); 7.28 (1H, м, C ₆ H ₃); 6.76 (1H, д, J _{3,4} = 8.6, C ₆ H ₃); 2.22 (3H, с, CH ₃) |
| 5 | 1665, 1605, 1475, 1370, 1300, 1230, 950, 875, 760 | 13.03 (1H, с, CH); 9.76 (1H, с, CH); 7.69 (2H, д, J = 8.2, C ₆ H ₄); 6.93 (2H, д, J = 8.2, C ₆ H ₄); 4.70 (3H, с, OCH ₃); 2.22 (3H, с, CH ₃) |

Возможный путь образования соединений 1–5 нам представляется

следующим образом. Образующийся полутиоацеталь тиогликолевой кислоты взаимодействует с циклическим тионгидразином с переходом в производное тиогликолевой кислоты **A**, которое, дегидратируясь, превращается в 3-(3-меркапто-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-*R*-4-тиазолидон (**B**). Промежуточное соединение **B**, енолизируясь, трансформируется в 2,3-дигидро-3-(3-меркапто-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-*R*-тиазол-4-ол (**C**) и после циклодегидратации превращается в 3-метил-6-*R*-6Н-тиазоло[4,3-*b*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тиадиазол.

Структура полученных соединений **1–5** подтверждается наличием в их спектрах ЯМР ¹H синглетных сигналов в области 9.43 м. д., соответствующих протону в положении 2 цикла. Протоны фенильной группы проявляются при 7.69 м. д., а протоны метильной группы – как синглеты в области 2.22 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H – на приборе Tesla 5873 С (100 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ГМДС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius.

Синтез 3-метил-6-*R*-6Н-тиазоло[4,3-*b*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тиадиазолов (общая методика). В стаканчик вносят 10.0 ммоль ароматического альдегида и 10.0 ммоль тиогликолевой кислоты. Смесь перемешивают стеклянной палочкой 15–20 мин, затем добавляют порциями 10.0 ммоль 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2Н)-тиона. После гомогенизации реакционной массы (через 30–40 мин) стаканчик погружают в ледяную баню, порциями добавляют 10 мл конц. H₂SO₄ и оставляют на 18–20 ч при комнатной температуре. К реакционной массе добавляют 50 г льда и нейтрализуют 10% раствором NaOH до pH 7–8. Выпавший осадок отфильтровывают. Продукт сушат на воздухе и перекристаллизовывают из водного диоксана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Gundurao, H. Vinayak, Kh. Imtiyaz, *Synth. Commun.*, **36**, 1837 (2006).
2. E. Kh. Ahmed, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **177**, 1323 (2002).
3. J. Mohan, A. Kumar, *Indian J. Chem.*, **42B**, 1463 (2003).
4. B. V. Ashalatha, B. Narayana, K. K. Vijaya Raj, N. Suchetha Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 719 (2007).
5. E. Kh. Ahmed, *Heteroat. Chem.*, **13**, No. 3, 280 (2002).
6. J. Mohan, A. Rathee, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 77 (2005).
7. M. Modica, M. Santagati, A. Santagati, V. Cutuli, N. Mangano, A. Caruso, *Pharmazie*, **55**, No. 7, 500 (2000).
8. J. Mohan, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 233 (2006).
9. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, М. А. Алибаева, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 763 (1996).
10. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, М. А. Алибаева, Б. М. Бобогарибов, *ХГС*, 271 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 243 (1996)].

Институт химии им. В. И. Никитина
АН Республики Таджикистан,
Душанбе 734063, Республика Таджикистан
e-mail: kukaniev@mail.ru

Поступило 12.04.2008
После доработки 06.01.2010