

И. М. Базавова, В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко,
В. М. Неплюев, М. О. Лозинский

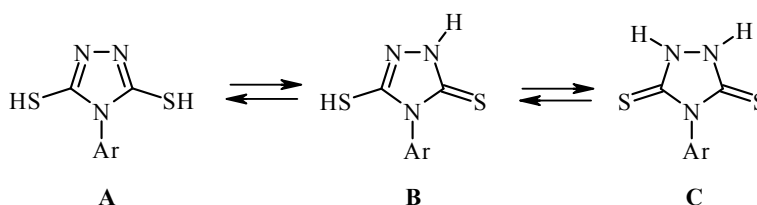
РЕАКЦИИ 4-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИДИН-3,5-ДИТИОНА С НЕКОТОРЫМИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

4-Арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитионы в щелочной среде при взаимодействии с хлоруксусной кислотой и ее производными, а также с α -бромкетонами превращаются в 4-арил-1,2,4-триазол-3,5-бис(сульфиды), а при аминометилировании в нейтральной среде образуют 1-(аминометил)-4-арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитионы.

Ключевые слова: 4-арил-1,2,4-триазол-3,5-бис(сульфиды), 1-(аминометил)-4-арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитионы.

4-Арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитионы известны давно [1–3], однако их химические свойства практически не изучены. Производные 1,2,4-триазола обладают разнообразной биологической активностью и активно исследуются [4, 5], поэтому изучение химических свойств 4-арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитиона и синтез его производных является актуальной задачей.

4-Арил-1,2,4-триазолидин-3,5-дитион (**1**), аналогично 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиону [6], может существовать в трех изомерных формах (**A**, **B**, **C**) вследствие тиол-тионной таутомерии:

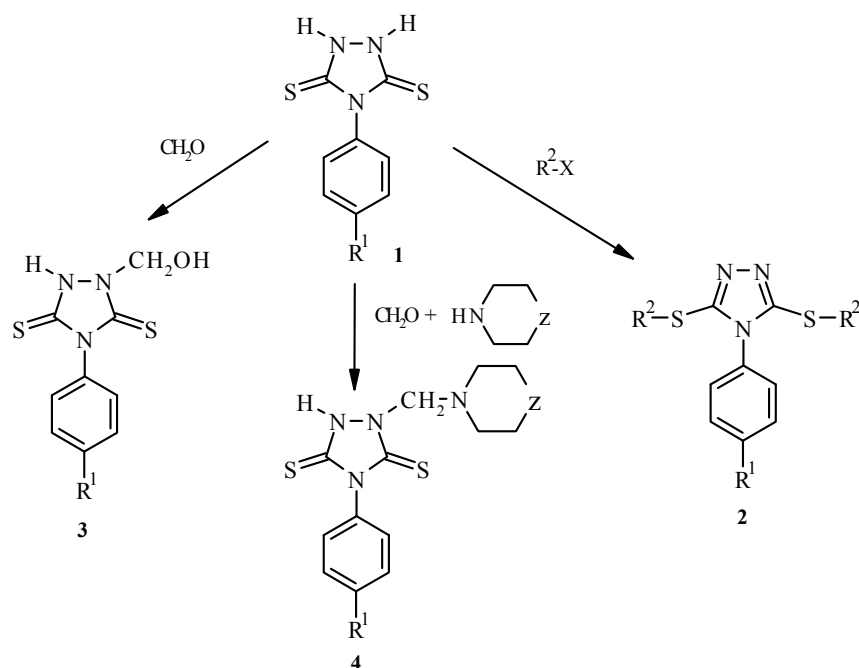


Поэтому можно предположить, что реакции дитиона **1** будут протекать по одному или по двум реакционным центрам, причем ими могут быть группы как NH, так и SH.

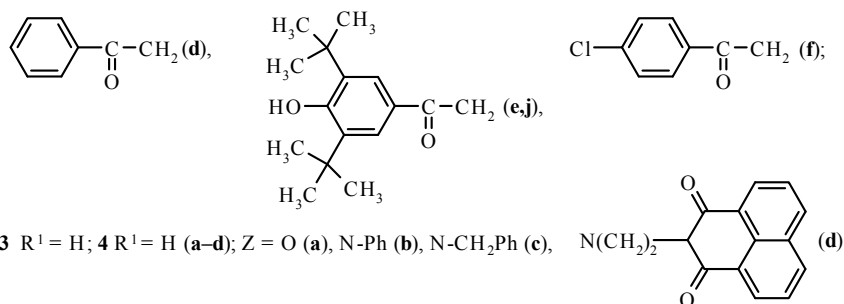
Соединения, содержащие активный атом водорода, вступают в реакцию аминометилирования (реакцию Манниха), а меркаптосоединения реагируют с алкилгалогенидами. Для гетероаналога дитиона **1** — 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиона — алкилирование проходит неоднозначно [6], а реакция Манниха в зависимости от условий и типа реагентов протекает как N,N'-, S,S'- или N,S-аминометилирование [7].

При изучении алкилирования и аминометилирования дитиона **1** алкилирующими реагентами служили хлоруксусная кислота, ее производные (этилхлорацетат и 2-хлорацетамид) и α -бромкетоны (2-бром-ацетофенон, 2-бром-4'-хлорацетофенон, 2-бром-3',5'-ди(*трет*-бутил)-4'-

гидроксиацетофенон). Реакция Манниха была проведена с формальдегидом и вторичными аминами — морфолином, N-фенилпиперазином, N-бензилпиперазином, 4-[2-(1,3-диоксо-(1H,3H-бенз[de]изохинолин-2-ил)-этил]пиперазином. Были проведены следующие превращения:



1 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{CH}_3$; 2 $\text{R}^1 = \text{H}$ (a-f), $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (g-i), CH_3 (j);
 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{COOH}$ (a,g), $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (b,h), CH_2CONH_2 (c,i), $\text{X} = \text{Cl}$



Данные элементного анализа, температуры плавления, спектры ЯМР ^1H и выходы синтезированных соединений **2–4** приведены в табл. 1, 2. В спектрах ЯМР ^1H производных 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиона группа $-\text{CH}_2\text{N}<$ проявляется в более слабом поле, чем $-\text{CH}_2\text{S}-$ (соответственно 4.9–5.1 и 4.2–4.3 м. д.) [7]. При взаимодействии дитиона **1** в щелочной среде с хлоруксусной кислотой и ее производными, а также с α -бромкетонами реакция протекает через димеркапто-форму **A** дитиона с образованием 4-арил-1,2,4-триазол-3,5-бис(сульфидов) **2** с выходами 37–82%. Для его гетероаналога 1,2,4-тиадиазолидин-3,5-дитиона

взаимодействие с алкилгалогенидами в зависимости от условий реакции приводит к S,S'- или N,S-производным [6], а алкилирование структурно близкого соединения 4-амино-1,2,4-триазаолидин-3,5-дитиона α -галогенкетонами протекает как S,S'-алкилирование [8].

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 2, 3, 4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	S		
2a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂	<u>44.56</u>	<u>3.42</u>	<u>13.21</u>	—	193	82
		44.30	3.39	12.91			
2b	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S ₂	<u>50.45</u>	<u>5.17</u>	<u>10.96</u>	—	79	43
		50.38	4.99	11.02			
2c	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	<u>44.92</u>	<u>3.75</u>	—	<u>19.77</u>	204	37
		44.57	4.02		19.83		
2d	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	<u>64.48</u>	<u>4.22</u>	<u>9.35</u>	<u>14.72</u>	221	49
		64.70	4.30	9.43	14.39		
2e	C ₄₀ H ₅₁ N ₃ O ₄ S ₂	<u>68.58</u>	<u>7.49</u>	<u>5.92</u>	—	219	51
		68.48	7.32	5.99			
2f*	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	—	—	—	<u>12.78</u>	204	39
					12.47		
2g	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂	—	—	<u>11.32</u>	<u>16.88</u>	220	82
				11.38	17.36		
2h	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₅ S ₂	<u>50.63</u>	<u>5.54</u>	<u>10.12</u>	<u>14.94</u>	76	58
		50.81	5.43	9.88	15.08		
2i	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂	<u>45.90</u>	<u>4.59</u>	—	<u>17.43</u>	225	78
		45.76	4.66		17.45		
2j	C ₄₁ H ₅₃ N ₃ O ₄ S ₂	<u>68.89</u>	<u>7.56</u>	—	<u>8.84</u>	208	64
		68.78	7.46		8.91		
3	C ₉ H ₉ N ₃ OS ₂	<u>45.18</u>	<u>4.03</u>	<u>17.82</u>	—	161	30
		45.36	3.79	17.56			
4a	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS ₂	<u>50.75</u>	<u>5.25</u>	<u>18.51</u>	<u>20.89</u>	187	65
		50.62	5.23	18.17	20.79		
4b	C ₁₉ H ₂₀ N ₅ S ₂	<u>59.81</u>	<u>5.27</u>	—	<u>17.16</u>	147	41
		59.65	5.27		16.76		
4c	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ S ₂	<u>60.18</u>	<u>5.81</u>	<u>17.89</u>	<u>15.84</u>	122	38
		60.45	5.79	17.63	16.12		
4d	C ₂₇ H ₂₆ N ₆ O ₂ S ₂	<u>60.70</u>	<u>4.81</u>	<u>15.94</u>	<u>12.32</u>	197	69
		61.11	4.91	15.84	12.08		

* Найдено, %: Cl 13.45. Вычислено, %: Cl 13.81.

Реакция Манниха для дитиона **1** с формальдегидом и вторичными аминами, по данным спектров ЯМР ¹H и элементного анализа, протекает однозначно как N-аминометилирование и лишь по одной группе NH с образованием 1-(аминометил)-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-дитионов (**4**) с выходом 38–69%. Мы полагаем, что данная реакция проходит через таутомерную форму **B** дитиона **1**, аминометилирование которого протекает аналогично аминометилированию 4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3-тиона [9]. Для 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиона в нейтральной среде реакция Манниха с вторичными аминами проходит как N,S-аминометилирование [7]. Такое различие объясняется, по-видимому, тем, что N,N'-аминометилирование формальдегидом и вторичными аминами по положениям 1, 2 дитиона **1** и положениям 3, 4 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-

дитиона не происходит из-за стерических препятствий. Разная реакционная способность этих соединений в реакциях алкилирования и аминометилирования, по всей видимости, связана с тем, что атом азота, входящий в состав гетероцикла дитиона **1**, является более слабым нуклеофилом, чем атом серы в составе гетероцикла 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиона. Поэтому реакционная способность дитиона **1** по отношению к электрофильным реагентам ниже, чем у 1,3,4-тиадиазолидин-2,5-дитиона.

Т а б л и ц а 2

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **2a–j**, **3**, **4a–d**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., DMCO-d_6)
2a	3.95 (4H, с, SCH_2CO); 7.60–7.70 (5H, м, Ph)
2b	1.17 (6H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.01 (4H, с, SCH_2CO); 4.08 (4H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.47–7.63 (5H, м, Ph)
2c	3.92 (4H, с, SCH_2CO); 7.34 (4H, уш. с, CONH_2); 7.61–7.72 (5H, м, Ph)
2d	4.84 (4H, с, SCH_2CO); 7.46–7.96 (15H, м, Ar)
2e	1.44 (36H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4.82 (4H, с, SCH_2CO); 6.89 (2H, уш. с, OH); 7.30–7.50 (5H, м, Ph); 7.90 (4H, с, Ar)
2f	4.83 (4H, с, SCH_2CO); 7.50–8.01 (13H, м, Ar)
2g	1.36 (3H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.96 (4H, с, SCH_2CO); 4.13 (2H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.14 (2H, д, Ar); 7.36 (2H, д, Ar)
2h	1.17 (6H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.34 (3H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OAr}$); 4.01 (4H, с, SCH_2CO); 4.1 (6H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
2i	1.38 (3H, т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.86 (4H, с, SCH_2CO); 4.14 (2H, кв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.15 (2H, д, Ar); 7.26 (4H, уш. с, CONH_2); 7.39 (2H, д, Ar)
2j	1.42 (36H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.53 (3H, с, CH_3); 4.79 (4H, с, SCH_2CO); 6.82 (2H, уш. с, OH); 7.31 (2H, д, Ar); 7.44 (2H, д, Ar); 7.77 (4H, с, Ar)
3	5.52 (2H, д, CH_2OH); 7.10 (2H, м, Ar); 7.34 (1H, т, CH_2OH); 7.52 (3H, м, Ar)
4a	2.70 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.57 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.12 (2H, с, NCH_2N); 7.09–7.30 (5H, м, Ph)
4b	2.87 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.10 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.20 (2H, с, NCH_2N); 6.77–7.60 (10H, м, Ar)
4c	2.60 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.81 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 5.11 (2H, с, NCH_2N); 7.23–7.58 (10H, м, Ar)
4d	2.74 (4H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.17 (2H, уш. с, $(\text{O}=\text{C})_2\text{NCH}_2$); 5.08 (2H, с, NCH_2N); 7.18–8.4 (11H, м, Ar)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian-300, внутренний стандарт TMS.

Получение 4-арил-3,5-ди(карбоксиметилтио)-1,2,4-триазолов (2a, 2g) (общая методика). К раствору, содержащему 10 ммоль дитиона **1** и 20 ммоль KOH в 10 мл воды, приливают раствор 20 ммоль хлоруксусной кислоты и 20 ммоль KOH в 10 мл воды. Смесь нагревают 20 мин при 95 °С, выдерживают 24 ч при 5 °С. К полученной смеси добавляют

10% раствор HCl до pH 5–6. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 20 мл воды, перекристаллизовывают из этанола и высушивают.

Получение 4-арил-3,5-ди(карбэтоксиметилтио)-1,2,4-триазолов (2b, 2h), 4-арил-3,5-ди(карбаомилметилтио)-1,2,4-триазолов (2c, 2i), 4-арил-3,5-ди(ароилметилтио)-1,2,4-триазолов (2d, 2e, 2j, 2f) (общая методика). К раствору, содержащему 10 ммоль дитиона **1** и 20 ммоль КОН в 10 мл этанола, приливают раствор 20 ммоль алкилирующего агента в 10 мл этанола. Смесь нагревают 30 мин при 80 °С, затем выдерживают 24 ч при 5 °С, после чего к ней добавляют 40 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 20 мл воды, перекристаллизовывают из этанола и высушивают.

1-Гидроксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-3,5-дитион (3). К 10 ммоль дитиона **1** приливают 5 мл 37% раствора формалина и нагревают до растворения. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают.

Получение 1-аминометил-4-фенил-1,2,4-триазол-3,5-дитионов (4a, 4b, 4c, 4d) (общая методика). Растворяют 10 ммоль дитиона **1** в 15 мл метанола и к полученному раствору приливают 5 мл 37% формалина и 24 ммоль вторичного амина. Выпадает осадок, который отфильтровывают и высушивают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Arndt, E. Milde, F. Tschenscher, *Ber.*, **55**, 341 (1922).
2. E. From, P. Jokl, *Monatsh. Chem.*, **44**, 305 (1923).
3. Р.Г. Дубенко, П. С. Пелькис, *ЖОХ*, **32**, 939 (1962).
4. M. Jautelat, S. Dutzmann, K. Stenzel, Ger. Pat. 9743269; *Chem. Abstr.*, **128**, 22912 (1998).
5. M. Murakami, H. Nakagava, Y. Endo, D. Yanase, T. Akasaka, Japan Pat. 1045754; *Chem. Abstr.*, **128**, 167428 (1998).
6. Е.Д. Штефан, В. Ю. Введенский, *Успехи химии*, **65**, 326 (1996).
7. С. Валюлене, А. Рутавичюс, *ХГС*, 1685 (1998).
8. О.В. Дябло, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1155 (1997).
9. И.Л. Шегал, И. Я. Постовский, *ХГС*, 133 (1965).

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 253660
e-mail: iochkiev@sovam.com

Поступило в редакцию 14.12.99