

В. И. Шмыгарев, Д. Г. Ким

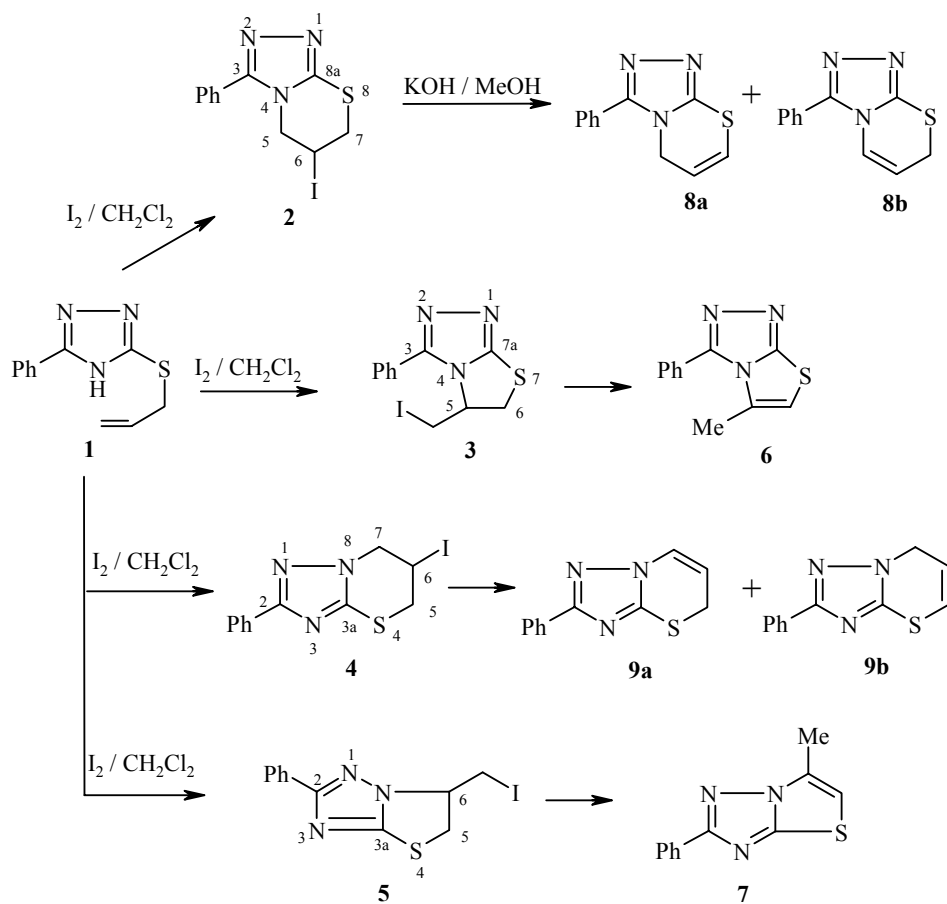
НЕОЖИДАННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИОДЦИКЛИЗАЦИИ
3-АЛЛИЛТИО-5-ФЕНИЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Изучено взаимодействие 3-аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазола с иодом, которое протекает с образованием смеси 5,6-дигидро-5-иодметил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]-триазола, 6,7-дигидро-6-иод-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина, 5,6-дигидро-6-иодметил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазола и 6,7-дигидро-6-иод-2-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазина. Структура полученных продуктов циклизации установлена на основании спектров ЯМР ^1H продуктов их дегидроирования.

Ключевые слова: 3-аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол, 5,6-дигидро-5-иодметил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол, 6,7-дигидро-6-иод-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин, 5,6-дигидро-6-иодметил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол, 6,7-дигидро-6-иод-2-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин.

Описана электрофильная циклизация S-алкильных [1–3] и S-аллильных [3] производных 5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола под действием кислот и солей ртути. При этом авторы [1, 3] описывают образование только одного региоизомера – продукта циклизации по атому N-2, а авторы работы [2] наблюдают образование сразу двух изомеров, соотношение которых зависит от условий реакции.

Нами впервые изучена электрофильная иодциклизация 3-аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазола (**1**) под действием иода. Соединение **1** получено реакцией 5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола с бромистым аллилом в водном растворе NaOH при 5–7 °С. Иодциклизацию проводили в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение нескольких суток. Обнаружено (схема), что образуются не только два ожидаемых пятичленных продукта циклизации – 5,6-дигидро-5-иодметил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол (**3**) и 5,6-дигидро-6-иодметил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол (**5**), но и изомерные им шестичленные продукты – 6,7-дигидро-6-иод-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (**2**) и 6,7-дигидро-6-иод-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (**4**). В смеси продуктов реакции преобладает (46%) тиазин **2**, сходный с ним по хроматографической подвижности и растворимости тиазол **3** присутствует в количестве 30%. Продукты циклизации по атому N-2 – соединения **4** и **5** – образуются в меньших количествах (19 и 5% соответственно), они близки по хроматографической подвижности и растворимости и существенно менее полярны, чем изомеры **2** и **3**.

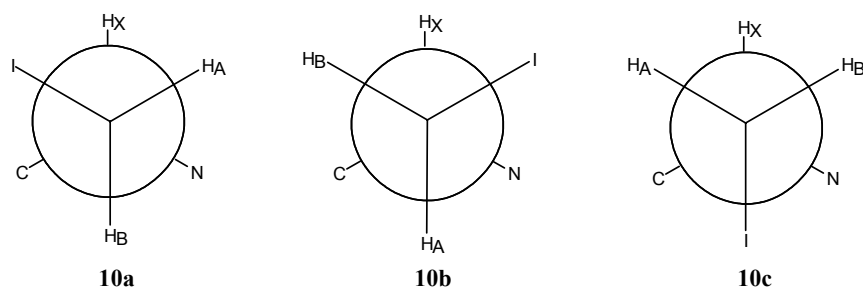


Структура тиазолов **3** и **5** была установлена синтезом из них продуктов отщепления HI в метанольном растворе KOH, при этом из изомера **3** образуется 5-метил-2-фенил[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол (**6**), а из изомера **5** – 6-метил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол (**7**), по температуре плавления и спектрам ЯМР 1H идентичные ранее описанным [2, 4–6] соединениям (табл. 1).

Спектры ЯМР 1H продуктов элиминирования HI от тиазинов **2** и **4**, снятые для смесей изомеров по положению двойной связи в тиазиновом цикле (**8a,b** и **9a,b** соответственно), сходны со спектром сульфида **1**, так как содержат аналогичный винильный фрагмент.

Шестичленные изомеры **2** и **4** дают набор мультиплетов, КССВ протонов которых были вычислены по известным правилам для спектров высшего порядка [7]. Наблюдаемые КССВ в тиазинах **2** и **4** между протоном Н-6 и протонами групп CH_2N и CH_2S свидетельствуют о существовании их в конформации с псевдоэкваториальным расположением атома иода.

В спектрах ЯМР 1H пятичленных изомеров **3** и **5** кроме сигналов протонов ароматического кольца и мультиплета Н-5 в изомере **3** и Н-6 в соединении **5** имеются четыре квартета протонов тиазольного цикла и иодметильной группы. КССВ говорят о большем вкладе конформеров **10a** и **10b** с несимметричным расположением атомов водорода иодметильной группы относительно протона H_X (Н-5 в соединении **3** и Н-6 в соединении **5**).



КССВ хорошо согласуются с относительной устойчивостью конформеров всех продуктов циклизации **2–5**, найденной расчетом полной энергии в рамках полуэмпирического метода PM3 (табл. 2). Так, согласно расчету, в шестичленных продуктах **2** и **4** большей устойчивостью обладают конформеры с псевдоэкваториальным иодом, а из конформеров

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^1H соединений 1–9

Соединение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц)
1	14.4 (1H, с, NH); 7.9–8.1 (2H, м, C_6H_5); 7.4–7.6 (3H, м, C_6H_5); 5.97 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 5.27 (1H, д, т, $^3J_{\text{cis}} = 15.7$, $=\text{CHH}$); 5.09 (1H, д, т, $^3J_{\text{trans}} = 9.9$, $=\text{CHH}$); 3.82 (2H, д, т, $^4J = 1.3$, CH_2CH)
2	7.5–7.7 (5H, м, C_6H_5); 4.92 (1H, м, $-\text{CHI}-$); 4.55* (1H, кв, $^3J_{\text{MX}} = 3.7$, $^2J_{\text{MN}} = -13.0$, $-\text{NCH}_2\text{M}-$); 4.45* (1H, кв, $^3J_{\text{NX}} = 8.3$, $-\text{NCH}_2\text{N}-$); 3.61* (1H, кв, $^3J_{\text{AX}} = 2.2$, $^2J_{\text{AB}} = -12.9$, $-\text{SCH}_2\text{AI}$); 3.59* (1H, кв, $^3J_{\text{BX}} = 9.6$, $-\text{SCH}_2\text{BI}$)
3	7.65–7.80 (2H, м, C_6H_5); 7.4–7.5 (3H, м, C_6H_5); 4.99 (1H, м, $-\text{NCH}-$); 4.38 (1H, кв, $^4J_{\text{MB}} = 1.3$, $^3J_{\text{MX}} = 7.3$, $^2J_{\text{MN}} = -11.9$, $-\text{SCH}_2\text{M}-$); 3.82 (1H, кв, $^3J_{\text{NX}} = 1.9$, $-\text{SCH}_2\text{N}-$); 3.36 (1H, кв, $^3J_{\text{AX}} = 10.5$, $^2J_{\text{AB}} = -10.5$, $-\text{CH}_2\text{AI}$); 3.11 (1H, д, $^3J_{\text{BX}} = 3.0$, $-\text{CH}_2\text{BI}$)
4	7.95–8.05 (2H, м, C_6H_5); 7.35–7.55 (3H, м, C_6H_5); 4.74* (1H, м, $-\text{CHI}-$); 4.81* (1H, д, д, $^4J_{\text{MB}} = 1.6$, $^3J_{\text{MX}} = 5.0$, $^2J_{\text{MN}} = -13.8$, $-\text{NCH}_2\text{M}-$); 4.54 (1H, секст, $^3J_{\text{NX}} = 9.5$, $-\text{NCH}_2\text{N}-$); 3.67* (1H, д, д, $^3J_{\text{AX}} = 10.6$, $^2J_{\text{AB}} = -12.6$, $-\text{SCH}_2\text{AI}$); 3.55* (1H, д, $^3J_{\text{BX}} = 3.3$, $-\text{SCH}_2\text{BI}$)
5	8.0–8.1 (2H, м, C_6H_5); 7.4–7.5 (3H, м, C_6H_5); 4.55 (1H, м, $-\text{NCH}-$); 4.16 (1H, кв, $^3J_{\text{MX}} = 8.1$, $^2J_{\text{MN}} = -11.9$, $-\text{SCH}_2\text{M}-$); 3.84 (1H, кв, $^3J_{\text{NX}} = 5.4$, $-\text{SCH}_2\text{N}-$); 3.70 (1H, кв, $^3J_{\text{AX}} = 3.0$, $^2J_{\text{AB}} = -10.6$, $-\text{CH}_2\text{AI}$); 3.51 (1H, кв, $^3J_{\text{BX}} = 9.1$, $-\text{CH}_2\text{BI}$)
6	7.4–7.7 (5H, м, C_6H_5); 6.55 (1H, кв, $^4J = 1.3$, H-6); 2.12 (3H, д, CH_3)
7	8.1–8.2 (2H, м, C_6H_5); 7.4–7.6 (3H, м, C_6H_5); 6.59 (1H, кв, $^4J = 1.2$, H-5); 2.58 (3H, д, CH_3)
8a**	7.5–7.7 (5H, м, C_6H_5); 6.41 (1H, д, т, $^3J = 10.0$, $^4J = 1.7$, $-\text{SCH}=\text{}$); 5.96 (1H, д, т, $-\text{CH}=\text{}$); 4.79 (2H, д, д, $^3J = 3.7$, $-\text{NCH}_2-$)
8b**	7.5–7.7 (5H, м, C_6H_5); 6.89 (1H, д, т, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.4$, $-\text{NCH}=\text{}$); 5.76 (1H, д, т, $-\text{CH}=\text{}$); 3.61 (2H, д, т, $^3J = 5.4$, $-\text{SCH}_2-$)
9a**	7.4–8.0 (5H, м, C_6H_5); 6.31 (1H, д, т, $^3J = 10.0$, $^4J = 1.9$, $-\text{SCH}=\text{}$); 5.99 (1H, д, т, $-\text{CH}=\text{}$); 5.04 (2H, д, д, $^3J = 3.4$, $-\text{NCH}_2-$)
9b**	7.4–8.0 (5H, м, C_6H_5); 7.10 (1H, д, т, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.5$, $-\text{NCH}=\text{}$); 5.51 (1H, д, т, $-\text{CH}=\text{}$); 3.72 (2H, д, т, $^3J = 5.3$, $-\text{SCH}_2-$)

* В составе мультиплета.

** В составе смеси изомеров.

Относительная энергия (*E*) конформеров продуктов циклизации 2–5*

Конформер	<i>E</i> , кДж/моль			
	2	3	4	5
10a	–	31.1	–	36.3
10b	–	Нестабильный	–	58.4
10c	–	53.7	–	56.7
Аксиальный атом иода	21.0	–	23.7	–
Экваториальный атом иода	0.0	–	0.1	–

* За нулевое значение энергии принята энергия наиболее устойчивого конформера.

тиазолов **3** и **5** наиболее устойчив **10a**, в котором атом иода расположен вне плоскости тиазольного кольца. Расчет также показал, что для тиазола **3** конформация **10b** вообще не находится в минимуме потенциальной энергии, вероятно, из-за неблагоприятного стерического взаимодействия атома иода с фенильной группой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹N записывали на спектрометре Bruker (200 МГц). ТСХ проводили на пластинках Сорбфил ПТСХ-В-УФ, обнаружение под УФ излучением или в парах иода.

3-Аллилтио-5-фенил-4Н-1,2,4-триазол (1). В плоскодонной колбе растворяют 10.0 г (56.4 ммоль) 5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола и 3.40 г (85 ммоль) NaOH в 200 мл воды. Раствор охлаждают до 5–7 °С и добавляют в него по каплям 5.37 мл (62.1 ммоль) аллилбромида. Смесь перемешивают при пониженной температуре 3–4 ч, подкисляют 1.5 мл уксусной кислоты до pH 7, осадок сульфида **1** отфильтровывают, промывают водой, выход после высушивания 11.2 г (91%). После перекристаллизации из смеси 35 мл бензола и 30 мл гексана получают 9.97 г игольчатых кристаллов продукта, т. пл. 104 °С, *R_f* 0.29 (CHCl₃–ацетон, 10 : 1). Найдено, %: S 14.7. C₁₁H₁₁N₃S. Вычислено, %: S 14.8.

5,6-Дигидро-5-подметил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазол (3) и 6,7-дигидро-6-иод-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (2), 5,6-дигидро-6-подметил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол (6) и 6,7-дигидро-6-иод-2-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин (5). К суспензии 6.51 г (30.0 ммоль) соединения **1** в 200 мл CH₂Cl₂ добавляют 19.02 г (75.0 ммоль) возогнанного иода. Смесь выдерживают при комнатной температуре в темноте несколько суток, затем CH₂Cl₂ отгоняют при пониженном давлении. Остаток растворяют в 70 мл ацетона и вливают в эту смесь при охлаждении раствор 27.07 г (105 ммоль) Na₂S₂O₃·5H₂O и 3.81 г (36.0 ммоль) Na₂CO₃ в 300 мл воды. Выпавший осадок смеси продуктов циклизации отделяют, сушат, выход смеси 9.80 г (95%). Для выделения продуктов циклизации **4** и **5** смесь обрабатывают 200 мл бензола при комнатной температуре. Нерастворившуюся часть – 7.15 г (смесь **2** и **3**) – перекристаллизовывают из 70% уксусной кислоты и получают 3.80 г (37% на сульфид **1**) тиазина **2**. Маточный уксуснокислый раствор упаривают при пониженном давлении и суспендируют в воде, нерастворившийся осадок после двойной перекристаллизации из этанола дает 1.93 г (19%)

на соединение **1**) тиазола **3**. Бензольный экстракт (смесь изомеров **4** и **5**) упаривают, остаток массой 2.24 г хроматографируют на колонке с Al_2O_3 (элюент бензол). Получают 0.40 г (4% на сульфид **1**) тиазола **5** (I фракция) и 1.50 г (14% на сульфид **1**) тиазина **4** (II фракция).

Образец смеси изомеров **2** и **3** массой 500 мг количественно разделяют хроматографически на колонке с Al_2O_3 (элюент этилацетат) и получают 195 мг (39% на 500 мг смеси **2** и **3**) тиазина **2**.

Образец смеси изомеров **4** и **5** массой 500 мг количественно разделяют хроматографически на колонке с Al_2O_3 (элюент бензол) и получают 105 мг (21% на 500 мг смеси **4** и **5**) тиазола **5** и 388 мг (78% на 500 мг смеси **4** и **5**) тиазина **4**.

6,7-Дигидро-6-под-3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (2). Т. пл. 194 °С (70% AcOH), R_f 0.21 (этилацетат). Найдено, %: I 36.5; S 9.4. $C_{11}H_{10}N_3S$. Вычислено, %: I 37.0; S 9.3.

5,6-Дигидро-5-подметил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол (3). Т. пл. 189 °С (этанол), R_f 0.24 (этилацетат). Найдено, %: I 36.6; S 9.3. $C_{11}H_{10}N_3S$. Вычислено, %: I 37.0; S 9.3.

6,7-Дигидро-6-под-2-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин (4). Т. пл. 138 °С (бензол–гексан), R_f 0.32 (этилацетат–гексан, 2 : 3). Найдено, %: I 36.8; S 9.3. $C_{11}H_{10}N_3S$. Вычислено, %: I 37.0; S 9.3.

5,6-Дигидро-6-подметил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол (5). Т. пл. 115 °С (*i*-PrOH), R_f 0.34 (этилацетат–гексан, 2:3). Найдено, %: I 36.9; S 9.5. $C_{11}H_{10}N_3S$. Вычислено, %: I 37.0; S 9.3.

5-Метил-3-фенил[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол (6). В 15 мл 5% раствора KOH в MeOH растворяют 343 мг (1.00 ммоль) соединения **3**, нагревают до кипения и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. MeOH упаривают при пониженном давлении, остаток экстрагируют $CHCl_3$ (3 × 10 мл), объединенную вытяжку сушат безводным Na_2SO_4 , упаривают $CHCl_3$, остаток перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан. Получают 118 мг (55%) тиазола **6**. Т. пл. 150 °С (т. пл. 150 °С [4]), R_f 0.28 (этилацетат).

6-Метил-2-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол (7) получают аналогично из соединения **5** с выходом 108 мг (50%). Т. пл. 125 °С (т. пл. 124 °С [4]), R_f 0.37 (этилацетат–гексан, 2:3).

Смесь 3-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (8а) и 3-фенил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (8б). Отщепление HI из 100 мг (0.29 ммоль) тиазина **2** проводят аналогично получению соединения **6**. После упаривания растворителя получают 59 мг (95%) смеси изомеров **8а** и **8б**.

Смесь 2-фенил-5Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазина (9а) и 2-фенил-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазина (9б) получают аналогично из соединения **4** с выходом 61 мг (98%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. P. Upadhyaya, T. G. S. Nath, V. R. Srinivasan, *Synthesis*, 288 (1978).
2. A. Mignot, H. Moskowitz, M. Miocque, *Synthesis*, 52 (1979).
3. V. P. Upadhyaya, V. R. Srinivasan, *Indian J. Chem.*, **20B**, 161 (1981).
4. K. T. Potts, S. Husain, *J. Org. Chem.*, **36**, 10 (1971).
5. Y. Tamura, H. Hayashy, J. H. Kim, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 947 (1973).
6. I. Simiti, A. Marie, *Rev. Roum. Chim.*, **27**, 273 (1982).
7. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983.

Челябинский государственный университет,
химический факультет,
Челябинск 454021, Россия
e-mail: bobas@csu.ru
e-mail: kim@csu.ru

Поступило в редакцию 23.04.2002