

В. И. Шмыгарев, Д. Г. Ким

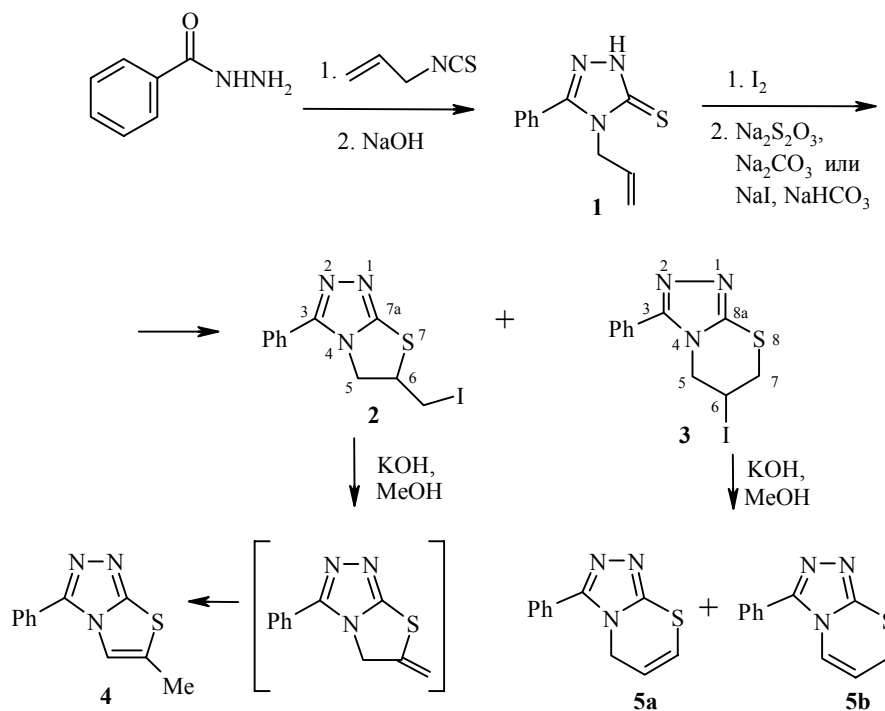
ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ ИОДЦИКЛИЗАЦИИ
4-АЛЛИЛ-5-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

Взаимодействие 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона с иодом протекает с образованием смеси 6-иодметил-3-фенил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-с]-1,2,4-триазола и 6-иод-3-фенил-6,7-дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазина. Структура полученных продуктов циклизации установлена на основании спектров ЯМР ¹Н их дегидроиодированных производных. При отщеплении HI от продуктов циклизации образуются 6-метил-3-фенил-1,2,4-триазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол, 3-фенил-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин и 3-фенил-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин.

Ключевые слова: 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тион, 6-иодметил-3-фенил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол, 6-иод-3-фенил-6,7-дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин, 6-метил-3-фенил-1,2,4-триазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол, 3-фенил-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин, 3-фенил-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин, иодциклизация.

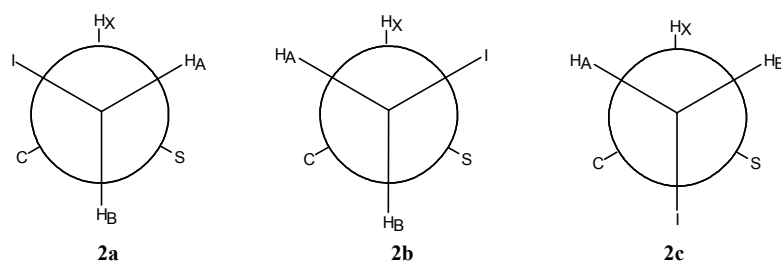
Взаимодействие 4-алкенильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов и сходных систем пиридинового ряда с электрофильными реагентами приводит к 5-эндо-продуктам циклизации, содержащим пятичленный цикл [1–6].

По мнению авторов работы [1], в результате реакции 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона (1) с иодом в этаноле образуется гидроиодид 6-иодметил-3-фенил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[2,3-с]-1,2,4-триазола (2).



Нами было исследовано взаимодействие тиона **1** с иодом в CH_2Cl_2 при комнатной температуре. В отличие от данных работы [1], было установлено, что иодциклизация приводит к смеси продуктов: соединения **2** и 6-иод-3-фенил-6,7-дигидро-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3-тиазина (**3**), которые были выделены обработкой содержащей избыток иода реакционной смеси раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и Na_2CO_3 . Соединения **2** и **3** также могут быть выделены в виде гидроиодидов при обработке реакционной смеси иодидом натрия в ацетоне. Тиазольное соединение **2** имеет температуру плавления 156°C , а тиазиновое **3** – 194°C , соотношение изомеров **2** и **3** составляет 4:1.

Были изучены спектры ЯМР ^1H продуктов циклизации **2** и **3** (таблица). Оба продукта имеют, кроме сигналов протонов ароматического кольца, еще три группы сигналов: мультиплет в слабом поле протона Н-6, мультиплеты протонов групп $-\text{CH}_2\text{I}$ и $-\text{NCH}_2$ в тиазоле **2** и мультиплеты протонов групп $-\text{SCH}_2$ и $-\text{NCH}_2$ в тиазине **3**. Сигналы, лежащие в более слабом поле, и в том и в другом соединении можно отнести к группам $-\text{NCH}_2$, а сигналы в сильном поле соответствуют протонам группы $-\text{CH}_2\text{I}$ в соединении **2** и $-\text{SCH}_2$ в соединении **3**. Значения химических сдвигов и КССВ были найдены по известным правилам для спектров высшего порядка [7].



Наблюдаемые КССВ $^3J_{\text{AX}} = 4.4$ и $^3J_{\text{BX}} = 10.8$ Гц для протонов иодметильной группы в тиазоле **2** свидетельствуют о большем вкладе структур **2a** и **2b** в конформационное равновесие. Квантово-химический расчет теплот образования в рамках полуэмпирического метода РМЗ показал большую устойчивость конформеров **2a** и **2b** по сравнению с **2c** на 26.0 и 14.3 кДж/моль соответственно.

Найденные значения КССВ в тиазине **3** свидетельствуют о более существенном вкладе структуры с псевдоаксиальным расположением атома иода в конформационное равновесие. Согласно расчетам по методу РМЗ, конформер с псевдоаксиальным расположением иода на 126.0 кДж/моль устойчивее конформера с псевдоэкваториальным расположением.

Для подтверждения структуры соединений **2** и **3** были исследованы спектры ЯМР ^1H (таблица) их дегидроиодированных производных, образующихся при обработке изомеров **2** и **3** метанольным раствором гидроксида калия.

Оказалось, что для продукта **2** в этих условиях характерно образование только 6-метил-3-фенилтиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазола (**4**). В спектре ЯМР ^1H соединения **4**, помимо двух групп сигналов протонов бензольного кольца, присутствуют еще два сигнала с относительной интенсивностью 3:1,

соответствующие протонам метильной группы при 2.45 м. д. и протону Н-5 тиазольного кольца при 7.42 м. д., что согласуется с литературными данными по химическим сдвигам протонов тиазольного кольца и метильной группы в родственных системах [8–10].

Тиазин **3** дает смесь продуктов элиминирования: 3-фенил-5Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3-тиазина (**5a**) и 3-фенил-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3-тиазина (**5b**). В спектре ЯМР ^1H этой смеси, кроме общего для соединений **5a** и **5b** мультиплета, отвечающего протонам ароматического кольца, наблюдаются еще шесть сигналов, по интегральной интенсивности разделяющихся на две группы. В каждой группе имеется по два однопротонных дублета триплетов в слабом поле, соответствующих протонам при двойной связи, и двухпротонный дублет дублетов в сильном поле, принадлежащий двум метиленовым протонам. Сигнал протонов Н-7 в соединении **5b** близок по химическому сдвигу к аналогичному сигналу в 3-фенил-5-(2-пропинилтио)-4Н-1,2,4-триазоле [11] (3.61 и 3.83 м. д. соответственно), а сигнал протонов Н-5 в соединении **5a** наблюдается в более слабом поле, как и сигнал аналогичных метиленовых протонов в тионе **1** (4.79 и 4.71 м. д. соответственно). Это согласуется с расположением сигнала протона Н-5 в соединении **5b** в более слабом поле по сравнению с сигналом протона Н-7 в соединении **5a** (6.89 и 6.19 м. д. соответственно). КССВ между протоном при двойной связи и протонами метиленовой группы $^4J = 1.7$ в **5a** и $^4J = 1.4$ Гц в **5b**, что характерно для спин-спинового взаимодействия в аллильных системах [7].

Спектры ЯМР ^1H 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола и его циклических производных

Соединение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц)
1	12.5 (1H, с, NH); 7.4–7.7 (5H, м, C_6H_5); 5.99 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.30 (1H, д. т, $^3J_{\text{cis}} = 10.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$); 5.08 (1H, д. т, $^3J_{\text{trans}} = 17.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$); 4.73 (2H, д. т, $^3J = 5.0$, $^4J = 1.7$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)
2	7.4–7.6 (3H, м, C_6H_5); 7.7–7.8 (2H, м, C_6H_5); 4.74 (1H, м, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$); 4.48* (1H, $^3J_{\text{MX}} = 6.4$, $^2J_{\text{MN}} = -11.2$, $-\text{NCH}_2\text{NH}-$); 4.42* (1H, $^3J_{\text{NX}} = 4.0$, $^2J_{\text{NM}} = -11.2$, $-\text{NCH}_2\text{NH}-$); 3.64* (1H, $^3J_{\text{AX}} = 4.4$, $^2J_{\text{AB}} = -10.5$, $-\text{CH}_2\text{A}$); 3.51* (1H, $^3J_{\text{BX}} = 10.8$, $^2J_{\text{AB}} = -10.5$, $-\text{CH}_2\text{B}$)
3	7.5–7.6 (5H, м, C_6H_5); 4.92 (1H, м, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)-$); 4.55* (1H, $^3J_{\text{MX}} = 3.7$, $^2J_{\text{MN}} = -13.0$, $-\text{NCH}_2\text{NH}-$); 4.45* (1H, $^3J_{\text{NX}} = 8.3$, $^2J_{\text{NM}} = -13.0$, $-\text{NCH}_2\text{NH}-$); 3.61* (1H, $^3J_{\text{AX}} = 2.2$, $^2J_{\text{AB}} = -12.9$, $-\text{SCH}_2\text{A}-$); 3.59* (1H, $^3J_{\text{BX}} = 8.3$, $^2J_{\text{AB}} = -12.9$, $-\text{SCH}_2\text{B}-$)
4	7.81–7.89 (2H, м, C_6H_5); 7.47–7.59 (3H, м, C_6H_5); 7.41 (1H, к, $^4J = 1.1$, Н-5); 2.46 (3H, д, $^4J = 1.1$, CH_3)
5a **	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, $^3J = 3.7$, $^3J = 10.0$, $-\text{CH}=\text{}$); 4.79 (2H, д. д, $^3J = 3.7$, $^4J = 1.7$, $-\text{NCH}_2-$)
5b **	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, $^3J = 8.0$, $^3J = 5.4$, $-\text{CH}=\text{}$); 3.61 (2H, д. д, $^3J = 5.4$, $^4J = 1.4$, $-\text{SCH}_2-$)

* В составе мультиплета.

** Смесь изомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Bruker (200 МГц) в CDCl_3 . ТСХ проводили на пластинках Сорбфил ПТСХ-В-УФ, обнаружение под УФ излучением или в парах иода.

4-Аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3(4H)-тион (1). В круглодонной колбе кипятят смесь 3.92 г (40.0 ммоль) KSCN и 3.90 мл (45.0 ммоль) аллилбромида в 20 мл сухого ацетона в течение 2 ч. Ацетон отгоняют на роторном испарителе, добавляют к остатку 30 мл ксилола, фильтруют KBr , получившийся раствор кипятят еще 1 ч. В полученный раствор аллилотиоцианата добавляют раствор 5.44 г (40.0 ммоль) гидразида бензойной кислоты в 20 мл горячего ксилола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают пентаном и сушат. Получают 8.93 г (95%) 1-аллил-4-бензоилтиокарбазида, который растворяют в 80 мл 2.5% раствора NaOH и нагревают на водяной бане в течение 3 ч. Получившийся раствор подкисляют 7.0 мл ледяной AcOH до pH 6. Выпадает масло, которое кристаллизуется. После двукратной перекристаллизации продукта из 50 мл смеси бензол–гексан получают 6.60 г тиона **1** (70% на гидрид бензойной кислоты). Т. пл. 120 °С (т. пл. 118 °С [1]), R_f 0.47 (этилацетат–гексан, 1:3).

6-Иодметил-3-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол (2) и 6-иод-3-фенил-6,7-дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин (3). В 100 мл CH_2Cl_2 растворяют 2.17 г (10.0 ммоль) 4-аллил-5-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона, добавляют 6.34 г (25.0 ммоль) возогнанного иода. Смесь оставляют стоять при комнатной температуре в темноте на несколько суток, затем CH_2Cl_2 упаривают при пониженном давлении. Дальнейшая обработка может проводиться двумя способами.

А. Остаток растворяют в 20 мл ацетона и выливают при охлаждении в раствор 8.69 г (35.0 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 1.27 г (12.0 ммоль) Na_2CO_3 в 150 мл воды. Выпадает осадок смеси подуктов циклизации, масса смеси 3.29 г (96%). Образец смеси массой 500 мг разделяют хроматографически на колонке с силикагелем (элюент этилацетат) и получают 388 мг (77.6%) тиазола **2** и 96 мг (19.2%) тиазина **3**. Индивидуальные продукты можно получить дробной экстракцией хлороформом более растворимого изомера **2** из смеси изомеров. Из 3.00 г смеси изомеров получают 2.04 г (68%) соединения **2** и 0.40 г (13%) продукта **3**.

6-Иодметил-3-фенил-5,6-дигидротиазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол (2). Т. пл. 156 °С (ацетонитрил), R_f 0.28 (этилацетат). Найдено, %: I 36.6; S 9.40. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{S}$. Вычислено, %: I 36.98; S 9.34.

6-Иод-3-фенил-6,7-дигидро-5H-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазин (3). Т. пл. 194 °С (70% AcOH), R_f 0.21 (этилацетат). Найдено, %: I 36.50; S 9.30. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{S}$. Вычислено, %: I 36.98; S 9.34.

Б. Реакционную смесь растворяют в ацетоне, обрабатывают 3.72 г (20.0 ммоль) $\text{NaI} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл ацетона. Выпавший осадок гидроиодида отфильтровывают, промывают ацетоном, получившийся осадок высушивают в темноте. Получают 4.19 г (89 %) смеси гидроидидов соединений **2** и **3**, которую перемешивают в течение 1 ч в растворе 0.84 г (10 ммоль) NaHCO_3 в 50.0 мл воды. Получившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в темноте. Получают 2.99 г (98 %) смеси соединений **2** и **3**. Разделение изомеров проводят как в методе А.

6-Метил-3-фенилтиазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол (4). В 15 мл 5% раствора KOH в MeOH растворяют 343 мг (1.00 ммоль) соединения **2**, нагревают до кипения и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. MeOH упаривают при пониженном давлении, остаток экстрагируют 3×10 мл CHCl_3 , объединенную вытяжку сушат безводным Na_2SO_4 , упаривают CHCl_3 , остаток перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан. Получают 185 мг (86%) тиазола **4**. Т. пл. 196 °С, R_f 0.26 (этилацетат). Найдено, %: S 14.80. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: S 14.89.

Смесь 3-фенил-5H-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазина (5a) и 3-фенил-7H-1,2,4-триазоло[3,4-б]-1,3-тиазина (5b). Отщепление HI из 100 мг (0.29 ммоль) тиазина **3** проводят аналогично получению соединения **4**. После упаривания растворителя получают 59 мг (95%) смеси изомеров **5a** и **5b**. Найдено, %: S 14.71. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: S 14.89.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Н. Цицика, С. М. Хрипак, И. В. Смоланка, *Укр. хим. журн.*, **42**, 841 (1976).
2. S. Ernst, S. Jelonek, J. Silez, K. Schulze, *Tetrahedron*, **52**, 791 (1996).
3. L. Strzemecka, *Polish J. Chem.*, **57**, 567 (1983).
4. М. Tamaru, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **50**, 764 (1985).
5. Д. Г. Ким, В. И. Шмыгарев, *ХГС*, 211 (1995).
6. P. Wippich, C. Hendreich, M. Gutshow, S. Leistner, *Synthesis*, 741 (1996).
7. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983.
8. K. T. Potts, S. Husain, *J. Org. Chem.*, **36**, 10 (1971).
9. Y. Tamura, H. Hayashy, J. H. Kim, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 947 (1973).
10. Y. Tamura, H. Hayashy, E. Saeki, J. H. Kim, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 459 (1974).
11. V. P. Upadhyaya, T. G. S. Nath, V. R. Srinivasan, *Synthesis*, 283 (1978).

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

Поступило в редакцию 20.11.2001