

АЛЛИЛИРОВАНИЕ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2,5-ДИТИОЛА

Н.М. Тарасова, Д.Г. Ким

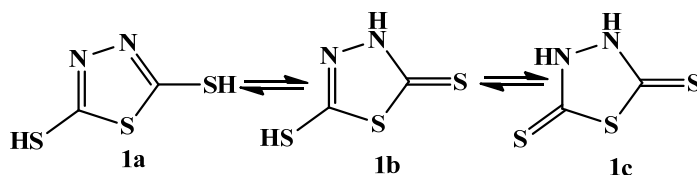
Установлено, что взаимодействие 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиола с 3-бромпропеном и 2-метил-3-хлорпропеном протекает с образованием ди-S-производных, а с 1,3-дихлорпропеном и 1-бром-3-метилбутеном-2 с образованием смеси моно- и ди-S-производных.

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиол, 2,5-бис(аллилтио)-1,3,4-тиадиазолы, 5-аллилтио-1,3,4-тиадиазол-2-тионы, иодиды 2-(2-пропенилтио)-5-иодметил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиа-диазолия и 2-(2-пропенилтио)-6-иод-6,7-дигидро-5H-[1,3,4]тиадиазоло-[2,3-*b*][1,3]тиазиния, иодциклизация, масс-спектры.

Введение

Соединения 1,3,4-тиадиазольного ряда представляют большой интерес для научных исследований. Многие производные данной системы обладают практически ценными свойствами, в том числе высокой биологической активностью. Было выявлено, что соединения ряда 1,3,4-тиадиазола могут проявлять противовоспалительную, противомикробную [1, 2], фунгицидную [3] тромболитическую активность [4]. Кроме того, показана высокая эффективность S-производных 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиола как мультифункциональных добавок к смазочным маслам [5].

Согласно обзору [6], 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиол (**1**) существует в различных таутомерных формах:



По данным авторов [6], наиболее устойчивой является форма **1b**. Следует отметить, что меркаптоазолы, несмотря на таутомерию, реагируют с алкилгалогенидами исключительно по атому серы.

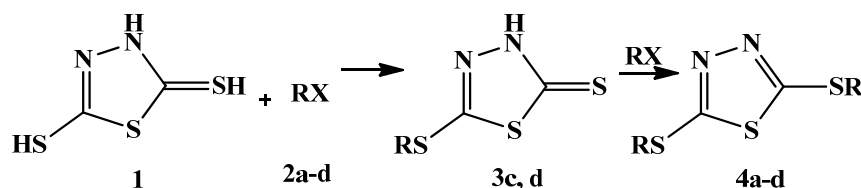
Соединение **1** в зависимости от условий реакций может алкилироваться с образованием как моно-, так и диалкилпроизводных. По литературным данным, соединение **1** алкилируется галогеналканами в присутствии K_2CO_3 с образованием S-монозамещенных производных [7]. При кипячении соединения **1** с 2-фенил-5-хлорметил-1,3,4-оксадиазолом в пиридине образуется ди-S-производное [8]. Кроме того, дизамещенные соединения получают при взаимодействии тиадиазола **1** с избытком алкилгалогенидов в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре [9].

Обсуждение результатов

В настоящей работе нами изучено взаимодействие соединения **1** с 3-бромпропеном (**2a**), 3-хлор-2-метилпропеном (**2b**), 1,3-дихлорпропеном (**2c**), 1-бром-3-метилбутеном-2 (**2d**).

Взаимодействие соединений **1** и **2a, b** в спиртах в присутствии KOH или этилата натрия ведет независимо от соотношения исходных реагентов к образованию 2,5-бис(2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазола (**4a**) и 2,5-бис(2-метил-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазола (**4b**) соответственно. Галогенпроизводные **2c** и **2d** менее активны в реакции с соединением **1**. Так, при взаимодействии тиадиазола **1** с галогенпроизводным **2c** образуется смесь 5-(3-хлор-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**3c**) и 2,5-бис(3-хлор-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазола (**4c**), а с бромпроизводным **2d** –

смесь 5-(3-метил-2-бутенилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**3d**) и 2,5-бис(3-метил-2-бутенилтио)-1,3,4-тиадиазола (**4d**):



2a, 4a $R=CH_2CHCH_2$; **2b, 4b** $R=CH_2C(CH_3)CH_2$; **2c, 3c, 4c** $R=CH_2CHCHCl$;
2d, 3d, 4d $R=CH_2CHC(CH_3)_2$; **2a, d** $X=Br$; **2c, b** $X=Cl$

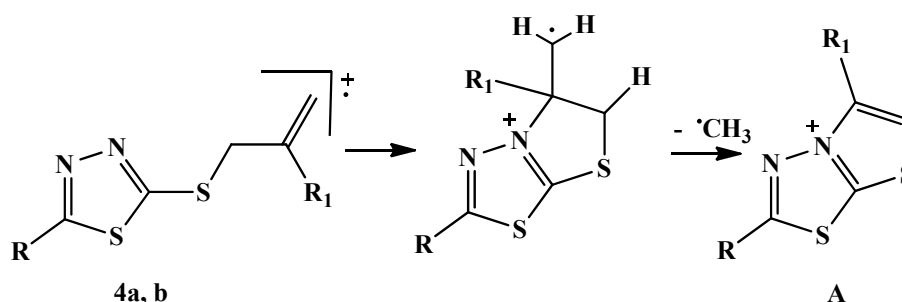
В масс-спектрах всех синтезированных соединений присутствует пик молекулярного иона $[M]^{++}$, однако для соединений **4c, d** он имеет весьма низкую интенсивность. Это возможно связано со снижением стабильности молекулярных ионов 2,5-замещенных производных 1,3,4-тиадиазолтиолов при увеличении длины заместителей на атомах серы. Для соединения **4c** максимальным является пик $[M-Cl]^+$, что обусловлено легкостью отрыва галогена от молекулярного иона [10].

Таблица 1

Данные масс-спектров исследованных соединений

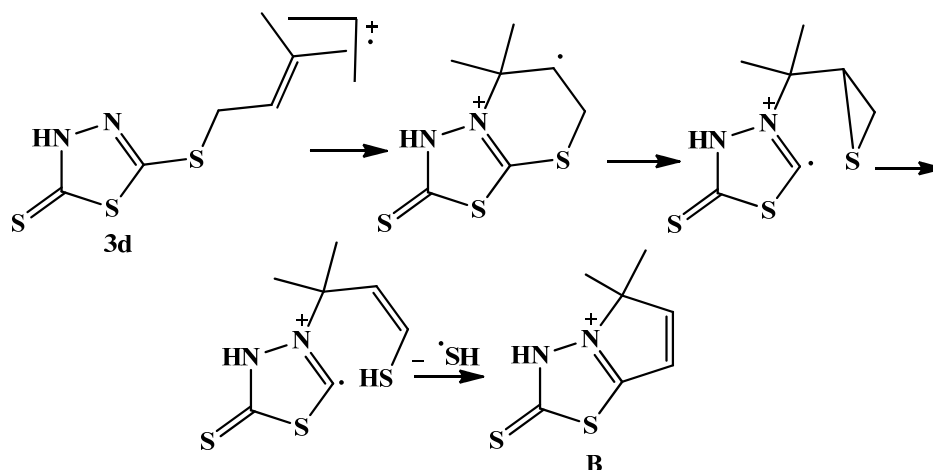
Соединение	Характеристики ионов: m/z (I , %)
3c ($C_5H_5N_2S_3Cl$)	224 $[M]^{++}$ (59), 189 $[M-Cl]^+$ (43), 157 (15), 75 (100), 59 (17), 49 (11), 39 (31)
3d ($C_7H_{10}N_2S_3$)	218 $[M]^{++}$, (34), 185 $[M-SH]^+$ (12), 150 (29), 69 (100), 41 (59)
4a ($C_8H_{10}N_2S_3$)	230 $[M]^{++}$ (43), 215 $[M-CH_3]^+$ (100), 131 (13), 98 (68), 73 (25), 55 (34), 41 (78)
4b ($C_{10}H_{14}N_2S_3$)	258 $[M]^{++}$ (81), 243 $[M-CH_3]^+$ (100), 112 (90), 87 (28), 69 (58), 55 (66), 39 (23)
4c ($C_8H_8N_2S_3Cl_2$)	298 $[M]^{++}$ (5), 263 $[M-Cl]^+$ (100), 188 (15), 132 (13), 107 (6), 75 $[M-C_5H_4N_2S_3Cl]^+$ (79), 39 (26)
4d ($C_{12}H_{18}N_2S_3$)	286 $[M]^{++}$ (5), 249 $[M-SCH_2]^+$ (3), 218 (27), 185 (10), 150 (20), 69 (100), 41 (37)

Для соединений **4a, b** максимальную интенсивность имеет пик $[M-CH_3]^+$, обусловленный, как и для 2-(2-метил-2-пропенилтио)-5-метил-1,3,4-тиадиазола [11], образованием устойчивой тиазолотиадазольевой системы **A**:



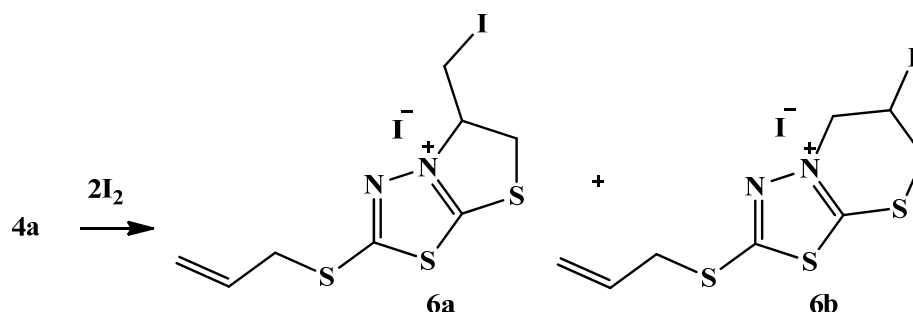
4a $R=SCH_2CHCH_2$, $R_1=H$; **4b** $R= SCH_2C(CH_3)CH_2$, $R_1=CH_3$.

Соединение **3d** содержит в масс-спектре пик $[M-SH]^+$, характерный для ароматических аллилсульфидов [10, 12], и обусловленный образованием устойчивой азолотиадазольевой ароматической системы **B**:



Следует отметить, что в отличие от соединения **3c**, в масс-спектрах соединений **4a, b, d** пик $[M-SH]^+$ отсутствует, что, по-видимому, связано с трудностями в образовании устойчивой ароматической системы, вызванными наличием второго заместителя по атому серы в положении 5.

На примере соединения **4a** была исследована реакция с иодом. Установлено, что иодиклизация протекает с аннелированием пяти- и шестичленного циклов и образованием иодидов 2-(2-пропенилтио)-5-йодметил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия **6a** и 2-(2-пропенилтио)-6-йод-6,7-дигидро-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния **6b**:



Соотношение соединений **6a** и **6b** по данным ЯМР 1H составляет 10 : 3.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H полученных соединений записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU GCMS QP-2010 Ultra.

2,5-Бис(2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазол (4a). Растворяют 0,16 г (4 ммоль) КОН в 10 мл 2-пропанола и к полученному раствору добавляют 0,65 г (4 ммоль) соединения **1** и, медленно при перемешивании, 0,97 мл (8 ммоль) 3-бромпропена. Смесь кипятят в течение 2 часов, затем фильтруют от осадка бромида калия и испаряют растворитель при комнатной температуре. Остаток растворяют в горячем гексане, при охлаждении выпадает в виде желтого масла. Выход 0,52 г (56 %).

2,5-Бис(2-метил-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазол (4b). Растворяют 0,18 г (4 ммоль) натрия в 10 мл этанола и к полученному раствору добавляют 0,60 г (8 ммоль) соединения **1** и 0,79 мл (8 ммоль) 3-хлор-2-метилпропена. Смесь кипятят в течение 5 часов. После охлаждения фильтруют, из фильтрата испаряют растворитель, остаток обрабатывают диэтиловым эфиром и снова фильтруют. После испарения эфира остается соединение **4b** в виде желтого масла. Выход 0,70 г (68 %).

Смесь **5-(3-хлор-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (3c)** и **2,5-бис(3-хлор-2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазола (4c)**. Растворяют 0,18 г (4 ммоль) натрия в 10 мл этанола, к полученному раствору добавляют 0,60 г (8 ммоль) соединения **1** и 0,75 мл (8 ммоль) 1,3-дихлорпропена. Смесь кипятят в течение 5 часов. После охлаждения раствор фильтруют. Оставшееся после испарения

рения из фильтрата растворителя вещество обрабатывают диэтиловым эфиром и снова фильтруют. После испарения эфира остается смесь соединений **3c** и **4c** в виде красно-коричневого масла. Выход 0,57 г.

Смесь 5-(3-метил-2-бутенилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**3d**) и 2,5-бис(3-метил-2-бутенилтио)-1,3,4-тиадиазола (**4d**). Растворяют 0,20 г (5 ммоль) натрия в 15 мл этанола, к полученному раствору добавляют 0,75 г (5 ммоль) соединения **1** и 1,14 мл (10 ммоль) 1-бром-3-метилбутена-2. Смесь кипятят в течение 5 часов. После охлаждения, раствор фильтруют. Оставшееся после испарения из фильтрата растворителя вещество обрабатывают диэтиловым эфиром и снова фильтруют. После испарения эфира остается смесь соединений **3d** и **4d**. Выход 0,75 г.

Смесь иодидов 2-(2-пропенилтио)-5-иодметил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия (**6a**) и 2-(2-пропенилтио)-6-иод-6,7-дигидро-5H-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния (**6b**).

Растворяют 0,5 г (2 ммоль) иода в 4 мл диэтилового эфира, к полученному раствору добавляют 0,23 г (1 ммоль) в 3 мл эфира. Смесь оставляют при комнатной температуре на 24 часа. Раствор декантируют, оставшееся масло черного цвета растворяют в 3 мл ацетона и добавляют раствор 0,37 г (2 ммоль) NaI × 2H₂O в 3 мл ацетона. Выпавший желтый осадок смеси соединений **6a** и **6b** отфильтровывают. Выход 0,27 г.

Соединение **6a**, спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,70 (1H, м, CH₂I); 3,82 (2H, м, 6-CH₂); 4,00 (2H, м, SCH₂); 4,30 (1H, м, CH₂I); 5,27 (1H, м, =CH₂); 5,36 (1H, м, ⁺NCH); 5,44 (1H, м, =CH₂); 5,95 (1H, м, -CH=).

Соединение **6b**, спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3,82 (2H, м, 6-CH₂); 4,00 (2H, м, SCH₂); 4,81 (1H, м, ⁺NCH₂); 5,00 (1H, м, CHI); 5,08 (1H, м, ⁺NCH₂); 5,27 (1H, м, =CH₂); 5,44 (1H, м, =CH₂); 5,95 (1H, м, -CH=).

Заключение

Показано, что взаимодействие 1,3,4-тиадиазол-2,5-дитиола с 3-бромпропеном и 2-метил-3-хлорпропеном в присутствии КОН и этилата натрия протекает с образованием ди-S-производных, а с 1,3-дихлорпропеном и 1-бром-3-метилбутеном-2 с образованием смеси моно- и ди-S-производных. Установлено, что при взаимодействии 2,5-бис(2-пропенилтио)-1,3,4-тиадиазола с иодом образуется смесь иодидов 2-(2-пропенилтио)-5-иодметил-5,6-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазолия и 2-(2-пропенилтио)-6-иод-6,7-дигидро-5H-[1,3,4]тиадиазоло [2,3-*b*][1,3]тиазиния. Структура синтезированных соединений подтверждена данными хромато-масс-спектрометрии и ЯМР ¹H.

Литература

1. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / Adnan A. Kadi, Ebtehal S. Al-Abdullah, Ihsan A. Shehata et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – P. 5006–5011.
2. Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives / G. Kolavi, V. Hegde, I. A. Khazia, P. Gadad // Bioorg. and Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 3069–3080.
3. New fungicidally active pyrazolyl-substituted 1,3,4-thiadiazole compounds and their preparation / H. S. Chen, Z. M. Li, Y. F. Han, Z. W. Wang // Chinese Chemical Letters. – 1999. – Vol. 10. – № 5. – P. 365–366.
4. Methods and compositions for thrombolytic therapy / D.A. Claremon, P.A. Friedman, D.C. Remy, A.M. Stern // Assignee: Merc & Co Inc. US Pat. 4,968,494. – 1990. – Nov. 6. – 10 p.
5. Karol, T.J. Succinate derivatives of 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazoles / T.J. Karol // Assignee: R.T. Vanderbilt Company, Inc. US Pat. 5,177,213. – 1993. – Jan. 5.
6. Штефан, Е.Д. Таутомерия гетероциклических тиолов. Пятичленные гетероциклы / Е.Д. Штефан, В.Ю. Введенский // Успехи химии. – 1996. – Т. 65, № 4. – С. 326–333.
7. Поиск новых пестицидов в ряду производных 1,3,4-тиадиазола / В. Довлатян, Т. Папоян, Ф. Аветисян, А. Енгоян // Доклады НАН РА. – 2006. – № 1. – С. 106.
8. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / J. Salimon, N. Salih, A. Hameed et al. // Journal of Applied Sciences Research. – 2010. – № 6. – P. 866–870.

9. Kuodis, Z. Salts of 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole / Z. Kuodis, A. Rutavichyus, S. Valiulene // Chemistry of Heterocyclic Compound. – 2000. – Vol. 36, № 5. – С. 598–602.
10. Вульфсон, Н.С. Масс-спектрометрия органических соединений / Н.С. Вульфсон, В.Г. Заикина, А.И. Микой. – М.: Химия, 1986. – 311 с.
11. Судолова, Н.М. Синтез новых производных тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазольевой системы / Н.М. Судолова, Д.Г. Ким // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т. 26, № 11. – С. 76–80.
12. Исследование S-производных 2-тиоурацилов методом масс-спектрометрии / Т.В. Фролова, А.А. Анучин, Е.И. Бахтеева, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – Вып. 4. – № 31(207). – С. 29–34.

Поступила в редакцию 7 декабря 2011 г.

ALLYLATION OF 1,3,4-THIADIAZOLE-2,5-DITHIOL

It has been found that interaction of 1,3,4-thiadiazole-2-thiol with 3-bromopropene and 2-methyl-3-chloropropene proceeds with formation of disubstituted S-derivatives but with 1,3-dichloropropene and 1-bromo-3-methylbut-2-ene with formation of mono- and disubstituted S-derivatives mixture.

Keywords: 1,3,4-thiadiazole-2-thiol, 2,5-bis(allylthio)-1,3,4-thiadiazoles, 5-allylthio-1,3,4-thiadiazole-2-thiones, 2-(2-propenylthio)-5-iodomethyl-5,6-dihydrothiazolo[2,3-*b*][1,3,4]thiadiazolium and 2-(2-propenylthio)-6-iodo-6,7-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]thiazinium iodides, iodocyclization, mass spectrum.

Tarasova Natalya Mikhaylovna – Postgraduate Student of Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

Тарасова Наталья Михайловна – аспирант кафедры органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: natalyasudolova@mail.ru

Kim Dmitriy Gymnanovich – Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

Ким Дмитрий Гымнанович – доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: kim_dg48@mail.ru