

Синтез производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина

Быстрых О.А., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

УрФУ, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс: (343) 375-41-35; тел: (343) 375-48-18;
E-mail: tasika06@mail.ru

Рассмотрено получение производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин. Ключевой стадией получения таких соединений является трансформация 1,2,3-тиадиазолов с участием четырех атомов боковой цепи.

Введение

Удобными объектами для проведения различных перегруппировок и трансформаций гетероциклов являются соединения, содержащие в своей структуре 1,2,3-тиадиазольный цикл [1]. 1,2,3-Тиадиазольный цикл находится в равновесии со своей открытоцепной формой α -дiazотионом. Для того чтобы инициировать раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла и последующую циклизацию образующегося α -дiazотиона в другой гетероцикл необходимо, чтобы исходный гетероцикл содержал подходящие заместители, способные реагировать либо с diaзогруппой, либо с тионной, такие как amino-, diazo-, azido- группы и другие.

Обсуждение результатов

Ранее нами было показано, что при кипячении тиадиазолилгидразона с пентахлоридом фосфора в бензоле образуется дисульфид [2]. То есть происходит перегруппировка Димро-

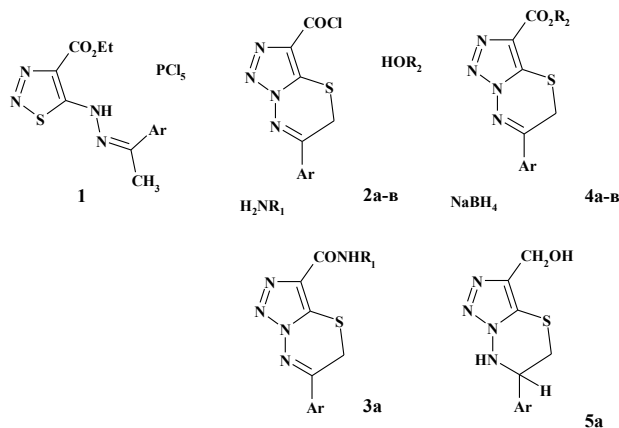
та и межмолекулярная радикальная реакция образования дисульфида.

В продолжение наших исследований нами было показано, что 1,2,3-тиадиазолилгидразоны ацетофенонов **1** под действием пентахлорида фосфора в бензоле претерпевают трансформацию с образованием 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **2**. В этом случае выделить дисульфиды не удалось. Ключевой стадией реакции является трансформация 1,2,3-тиадиазольного цикла с участием четырех атомов боковой цепи. Также происходит превращение сложноэфирной группы в хлорангидридную.

Гидразоны ацетофенонов были получены по известному методу [3] через 5-амино-1,2,3-тиадиазол путем нитрозирования с последующим восстановлением образующегося нитрозамина до гидразина и реакции с ацетофеноном.

Такая же трансформация наблюдалась нами и ранее при обработке 5-гидразоно-1,2,3-тиадиазолов ацето-

фенонов хлористым тионилем В этом случае выделить хлорангидрид не удалось [4]. При этом происходит хлорирование метиленовой группы тиadiaзольного цикла.



В спектре ЯМР ^1H тиadiaзолилгидразона фиксируются сигналы протонов аминогруппы в области 10.20 м.д. в виде синглета. В спектре хлорангидридов производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзин-3-карбоновой кислоты сигнал в этой области отсутствует, также не наблюдается сигналы протонов сложноэфирной группы.

Выделенные хлорангидриды триазолотиadiaзинов **2** устойчивы и были использованы нами для получения амидов **3**, эфиров **4**. 1,2,3-Триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзины, содержащие в положении 3 этоксикарбонильную функцию были восстановлены боргидридом натрия в ТГФ. При этом было отмечено, что в результате реакции образуются продукты **5**. То есть происходит восстановление сложноэфирной группы до гидроксиметиленовой и дигидрирование тиadiaзинового цикла.

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на спектрофотометре Bruker «Alpha»; спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе «BrukerAVANCE-II 400» (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C), внутренний стандарт – ТМС; масс-спектрометрическое исследование было выполнено на масс-спектрометре серии MicrOTOF-QII фирмы BrukerDaltonics, оснащённым электроспреем источником ионизации, шестипортовым краном и устройством прямого ввода kdScientific (скорость потока 180 мкл/час). Контроль за масс-спектрометром осуществлялся с помощью программного обеспечения micrOTOFcontrol 2.3 patch 1 и HyStar 3.2 (BrukerDaltonics). Номинальное разрешение прибора 17500. Масс-спектрометр работал в положительном режиме ионизации в диапазоне масс $m/z = 50-800$ Да.

Общая методика получения хлорангидридов 6-арил-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиadiaзин-3-карбоновой кислоты (2). К суспензии 1.40 ммоль 1,2,3-тиadiaзолилгидразона ацетофенона в 20 мл бензола добавили 0.58 г (2.8 ммоль) PCl_5 и кипятили в течение 3 часов. Далее промывали водой 3×20 мл. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Растирали с этиловым спиртом. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

Хлорангидрид 6-фенил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (2а). Выход 0.22 г (56%). т.пл. 173 °С . ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1725 (C=O); 690 (C-Cl). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 4.28 (с, 2 H, CH₂); 7.55–7.62 (м, 3 H, ArH); 8.09 (д, 2 H, ArH, *J* = 6.8). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., (*J*, Гц): 21.65; 128.28; 128.96; 129.64; 133.04; 133.40; 133.64; 155.86; 161.63. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (Ион (%)): 278 [M]⁺ (7), 280 [M + 2]⁺ (2). Найдено (%): C, 47.42; H, 2.52; N, 20.09; S, 11.53; Cl, 12.70. C₁₁H₇N₄O₂OSCl. Вычислено (%): C, 47.40; H, 2.53; N, 20.10; S, 11.50; Cl, 12.65.

Хлорангидрид 6-(4-метилфенил)-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (2б). Выход 0.25 г (61%). т.пл. 175–176 °С . ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1725 (C=O); 690 (C-Cl). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.45 (с, 3 H, CH₃); 4.24 (с, 2 H, CH₂); 7.36 (д, 2 H, ArH, *J* = 8.0); 8.00 (д, 2 H, ArH, *J* = 8.4). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., (*J*, Гц): 21.50 21.58; 128.28; 128.88; 130.23; 130.57; 133.61; 143.45; 155.73; 161.64. Найдено: *m/z* 293.9211[M+H]⁺. Вычислено: M + H = 293.0258. Найдено (%): C, 49.13; H, 3.14; N, 19.09; S, 11.00; Cl, 12.03. C₁₂H₉N₄O₂OSCl. Вычислено (%): C, 49.23; H, 3.10; N, 19.14; S, 10.95; Cl, 12.11.

Хлорангидрид 6-(4-метоксифенил)-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (2в). Выход 0,28 г (65%). Тпл 179°С . Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 8.07 (2H, д, *J*=8.8, ArH), 7.07 (2H, д, *J*=9.2, ArH), 4.22 (2H, с, CH₂), 3.89 (3H, с, OCH₃). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., (*J*, Гц): 163.25, 161.66, 155.31, 133.58, 130.31, 128.67, 125.36, 115.09, 56.10, 21.34. Найдено (%): C, 46.69; H, 2.95; N, 18.14; S, 10.40; Cl, 11.46. C₁₂H₉N₄O₂OSCl. Вычислено (%): C, 46.68; H, 2.94; N, 18.15; S, 10.39; Cl, 11.48.

Общая методика получения 6-арил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоксамидов (3). К суспензии 0.2 г (0.7 ммоль) 1,2,3-тиадиазолилгидразона ацетофенона в 20 мл бензола добавляли 1.4 ммоль PCl₅ и кипятили в течение 3 часов. Далее промывали 20 мл воды. Добавляли 1.4 ммоль соответствующего амина и кипятили в течение 2 часов. Промывали 3 раза водой по 20 мл. Органический слой сушили над Na₂SO₄. Упаривали при пониженном давлении. Продукт высаживали гексаном из хлороформа. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

6-Фенил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-(N-изопропил)карбоксамид (3а). Выход 0.091 г (43%). Т.пл. 205 °С . ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3390 (NH); 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д.,

J/Γ): 1.22 (д, 6 H, 2CH₃); 4.10–4.14 (м, 1 H, CH); 4.22 (с, 2 H, CH₂); 7.54–7.61 (м, 3 H, ArH); 8.08 (д, 2 H, ArH, $J = 8.4$); 8.19 (д, 1 H, NH, $J = 8.4$). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., J/Γ): 21.41; 22.67; 104.21; 126.15; 128.23; 129.63; 132.94; 133.61; 136.30; 155.93; 158.79. Найдено: m/z 302.1033 [M+H]⁺. Вычислено: M + H = 302.1070. Найдено (%): C, 55.82; H, 5.05; N, 23.23; S, 10.60. C₁₄H₁₅N₅OS. Вычислено (%): C, 55.80; H, 5.02; N, 23.24; S, 10.64.

Общая методика получения эфиров 6-арил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (4а-в). К суспензии 1.40 ммоль 1,2,3-тиадиазолилгидраза ацетофенона в 20 мл бензола добавляли 0.58 г (2.8 ммоль) PCl₅ и кипятили в течение 3 часов. Далее промывали водой 3×20 мл. Органический слой сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Затем добавляли 10 мл соответствующего спирта и кипятили 30 мин. Охлаждали, отфильтровывали образовавшийся осадок и сушили.

Этиловый эфир 6-фенил-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (4а). Выход 0.218 г (54%). т.пл. 167 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J/Γ): 1.40 (т, 3 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 4.30 (с, 2 H, CH₂); 4.38 (к, 2 H, OCH₂CH₃, $J = 7.2$); 7.55–7.63 (м, 3 H, ArH); 8.10 (д, 2 H, ArH, $J = 7.2$). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., J/Γ): 14.64;

21.65; 61.46; 128.32; 129.27, 129.66; 132.80; 133.11; 133.37; 156.08; 160.10. Найдено: m/z 289.0716 [M+H]⁺. Вычислено: M + H = 289.0754. Найдено (%): C, 52.15; H, 4.18; N, 19.44; S, 11.12. C₁₃H₁₂N₄O₂S. Вычислено (%): C, 52.16; H, 4.20; N, 19.43; S, 11.12.

(6-(4-Метилфенил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил) метанол (4б). Выход 0,30 г (70%). Тпл 153–155 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д. (J , Γ)): 2.36 (с, 3 H, CH₃); 3.20 (дд, 1 H, SCH, $J = 12.8$, $J = 2.8$); 3.30 (дд, 1 H, SCH, $J = 12.8$, $J = 9.0$); 4.42–4.47 (м, 3 H, CH₂ и CH); 4.97 (т, 1 H, OH, $J = 5.6$); 7.18 (д, 2 H, ArH, $J = 8.0$); 7.34 (д, 2 H, ArH, $J = 8.0$); 7.62 (д, 1 H, NH, $J = 8.8$). Найдено, %: C, 54.96; H, 5.35; N, 21.37; S, 12.23. C₁₂H₁₄N₄OS. Вычислено, %: C, 54.94; H, 5.38; N, 21.36; S, 12.22.

Этиловый эфир 6-(4-метилфенил)-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (4в). Выход 0.228 г (54%). т.пл. 168 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1720 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J/Γ): 1.40 (т, 3 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 4.26 (с, 2 H, CH₂); 4.36 (к, 2 H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$); 7.37 (д, 2 H, ArH, $J = 8.0$); 7.99 (д, 2 H, ArH, $J = 8.0$). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ , м.д., J/Γ): 14.64; 21.42, 21.68; 61.43; 128.28; 129.27, 130.66; 133.10; 133.80; 143.47; 156.08; 160.08. Найдено: m/z 303.0870 [M+H]⁺. Вычислено: M + H = 303.0910. Найдено (%): C, 55.65; H, 4.68; N, 18.59; S, 10.62. C₁₄H₁₄N₄O₂S. Вычислено (%): C, 55.61; H, 4.67; N, 18.53; S, 10.61.

Методика восстановления хлорангидрида NaBH₄(5). К раствору (1 ммоль) хлорангидрида в 50 мл сухого

ТГФ добавили (5 ммоль) NaBH_4 . Реакционную массу кипятят в течении 1 часа. Далее ее охлаждают и добавляют 100 мл воды. Продукт экстрагируют CHCl_3 (3x50 мл), объединённый органический экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают под вакуумом. Продукт перекристаллизовывают из бензола.

Выход . $T_{\text{пл}}=173^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2,36 (с, 3 H, CH_3), 3,20 (дд, 1 H, $^2J=12,8$, $^3J=2,8$, SCH), 3,30 (дд, 1 H, $^2J=12,8$, $^3J=9,0$, SCH), 4,42-4,47 (м, 3 H, CH и CH_2OH), 4,97 (т, 1 H, $J=5,6$, OH), 7,18 (д, 2 H, $J=8,0$, 2ArH), 7,34 (д, 2 H, $J=8,0$,

2ArH), 7,62 (д, 1 H, $J=8,8$, NH). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$,%: N 21,36; S 12,22.

Библиографический список

- 1 Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Бакулев В.А. // *Химия гетероциклических соединений*. **2003**. Т. 6. С. 803-829.
- 2 T.V. Glukhareva, L.V. Dyudya, Y.Y. Morzherin, A.V. Tkachev, V.A.Bakulev, // *Chemistry of Heterocyclic Comounds*. **2003**. P. 126-127
- 3 L'abbe G., Vanderstede E. // *Journal of Heterocycl. Chem.* **1989**. Т. 26. С. 1811-1814.
- 4 T.V. Glukhareva, Y.Y. Morzherin, I.N. Slepukhina, V.S. Mokrushin, A.V. Tkachev, V.A.Bakulev, // *Mendeleev Communication*. **2000**. P. 19.