
Синтез и исследование цис-транс изомерии 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7- дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1- b][1,3,4]тиадиазина

Калинина Т.А.,* Быстрых О.А., Шахмина Ю.С.,
Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

ФГАУО ВПО «Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс: 343 375 4135 ; тел: 343 375 4818; E-mail: tasika06@mail.ru.

Показано, что при взаимодействии 1,2,3-тиадиазолилгидразона 4-метоксибензальдегида с α -бром-4-метоксиацетофеноном в присутствии триэтиламина образуется 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин в виде смеси *цис*- и *транс*- стереоизомеров. Исследовано влияние на соотношение изомеров природы растворителя и температуры. Выявлено увеличение относительного количества *транс*-стереоизомера с увеличением полярности растворителя. Отмечено, что температура не влияет на соотношение изомеров.

Введение

Известно, что при взаимодействии 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов с α -бромацетофенонами в присутствии оснований образуются 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазины[1]. Ранее нами были получены данные гетероциклические системы трансформацией 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов под действием пентахлорида фосфора или хлористого тионила[2,3].

Результаты и обсуждение

В продолжении наших исследований по изучению перегруппировок и трансформаций производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов нами была проведена

реакция 1,2,3-тиадиазолилгидразона 4-метокси-бензальдегида с α -бром-4-метоксиацетофеноном в присутствии триэтиламина при нагревании в этаноле. В результате реакции мы ожидали получить 3-меркапто-1,2,3-триазол **2** [4], продукт перегруппировки Димрота и реакции алкилирования α -бромацетофеноном исходного тиадиазола **1**, либо 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин **3**, образующийся в результате последующей внутримолекулярной циклоконденсации соединения **2** [5].

При анализе спектральных данных было установлено, что в данных условиях реакции образуется [1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин **3**. В спектрах ЯМР ^1H , снятых в разных растворителях (C_6D_6 , CDCl_3 ,

CD₃COCD₃, DMSO-D₆), наблюдались два набора сигналов, соответствующие *транс*- и *цис*-стереоизомерам. Во всех растворителях преобладал *транс*-стереоизомер (табл. 1). При этом в более полярных растворителях его относительное количество увеличивалось. Было также показано, что температура практически не влияет на соотношение изомеров.

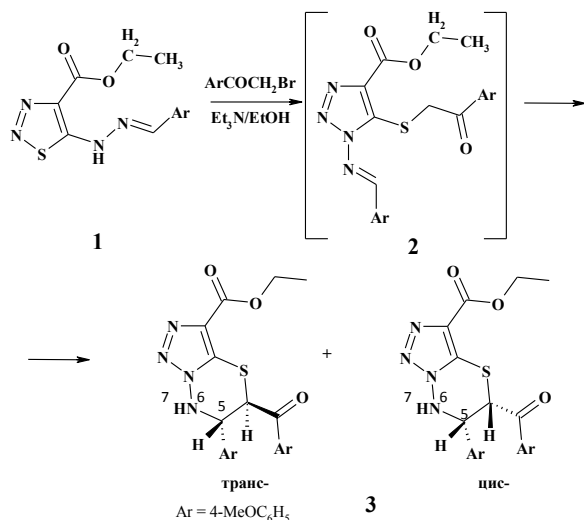
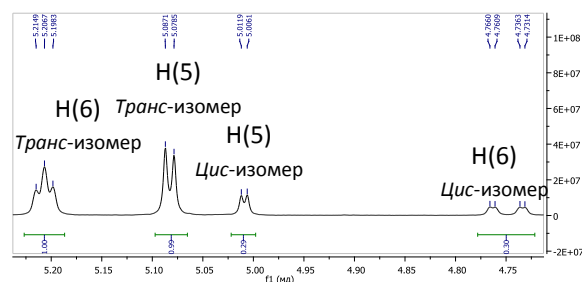


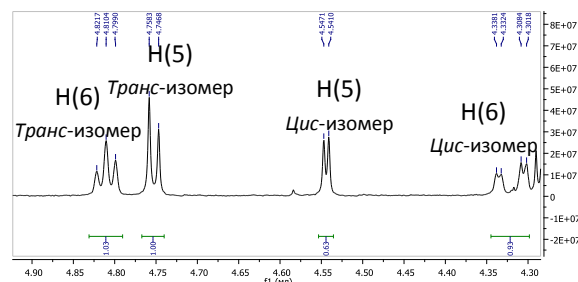
Таблица 1.

Соотношение изомеров, в спектрах ЯМР ¹H, снятых в разных растворителях при разных температурах

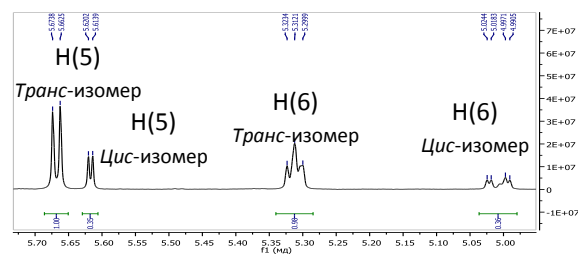
Раств-ль	Температура, °C	Отн. полярность растворителя, E _T	Отн. кол-во, <i>цис</i> -изомера	Отн. кол-во, <i>транс</i> -изомера
C ₆ D ₆	25	0,111	1	1.6
CDCl ₃	25	0,259	1	3.3
CDCl ₃	50	0,259	1	3.3
CD ₃ COCD ₃	25	0,355	1	2.9
DMSO-D ₆	27	0,444	1	3.8
DMSO-D ₆	50	0,444	1	3.7
DMSO-D ₆	90	0,444	1	3.8



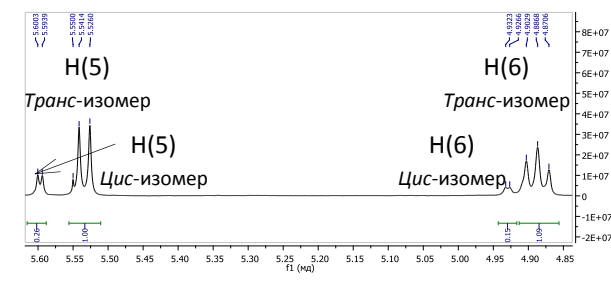
(а)



(б)



(в)



(г)

Рис. 1. Спектры ЯМР ¹H соединения 4, снятые в различных растворителях и при различных температурах: а - CDCl₃ при 50°C; б - C₆D₆; в - CD₃COCD₃; г - DMSO-D₆ при 28 °C.

Следует отметить, что при попытке провести данную реакцию в сухом ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ была получена трудно-разделимая смесь продуктов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц для ¹H, 100 МГц для ¹³C), внутренний стандарт – TMS.

Общая методика получения этилового эфира 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (**3**).

0,2 г (1 ммоль) гидразона **1** и 0,25 мл (1,8 ммоль) триэтиламина в абсолютном спирте (10 мл) нагревают 30 минут до полного растворения. Затем добавляют α -бром-4-метоксиацетофенон 0,230 г (1 ммоль). Реакцию проводят при интенсивном перемешивании и нагревании до 45-50°C в течение 6-ти часов. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Образовавшийся остаток чистят колоночной хроматографией, элюент этилацетат-гексан 1:1.

Выход 0,103 г (62%), Тпл=190°C. Найдено (%): С, 58.16; Н, 4.85; N, 12.34; S, 7.07. C₂₂H₂₂N₄O₅S. Вычислено (%): С, 58.14; Н, 4.88; N, 12.33; S, 7.05.

1) Растворитель CDCl₃. Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 3.3:1.

Спектр ЯМР ¹H (400 Гц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц):

Транс-изомер: 7.87 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 7.24 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 7.03 (1H, д, *J* = 3.5, NH); 6.91 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 6.75 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 5.21 (1H, дд, *J* = 3.4, *J* = 3.5, C-(5)H); 5.08 (1H, д, *J* = 3.4, C-(5)H); 4.24 (2H, к, *J* = 8.0, OCH₂CH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 1.27 (3H, т, *J* = 8.0, OCH₂CH₃).

Цис-изомер: 7.70 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 7.20 (2H, д, *J* = 11.9, NH); 7.18 (2H, д, *J* = 8.72, ArH); 6.84 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 6.76 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 4.91 (1H, д, *J* = 2.3, C-(5)H); 4.65 (1H, дд, *J* = 11.9, *J* = 2.3, C-(6)H); 4.37-4.31 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃).

Спектр ЯМР ¹³C (100 Гц, CDCl₃): 193.78; 164.84; 159.71; 131.07; 130.78; 127.82; 127.68;

127.38; 126.91; 114.44; 114.33; 61.03; 56.78; 55.53; 55.11; 38.80; 35.07; 14.25; 14.19.

2) Растворитель DMSO-D₆. Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 3.8:1.

Спектр ЯМР ¹H (400 Гц, DMSO-D₆), δ , м.д. (*J*, Гц):

Транс-изомер: 8.00 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 7.89 (1H, д, *J* = 6.5, NH); 7.37 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 7.01 (2H, д, *J* = 8.9, ArH); 6.82 (2H, д, *J* = 8.7, ArH); 5.53 (1H, д, *J* = 6.2, C-(5)H); 4.88 (1H, д, *J* = 6.2, *J* = 6.5, C-(5)H); 4.28 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.73 (3H, с, OCH₃); 1.34 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃).

Цис-изомер: 7.91 (1H, д, *J* = 10.0, NH); 7.88 (1H, д, *J* = 9.0, ArH); 7.23 (2H, д, *J* = 8.8, ArH); 6.94 (2H, д, *J* = 9.0, ArH); 6.76 (2H, д, *J* = 8.8, ArH); 5.60 (1H, д, *J* = 2.6, C-(5)H); 4.99 (1H, д, *J* = 2.6, *J* = 10.0, C-(6)H); 4.37-4.30 (2H, дк, *J* = 7.1, *J* = 3.7, OCH₂CH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 3.71 (3H, с, OCH₃); 1.38 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃).

2) Растворитель CD₃COCD₃. Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 2.9:1.

Спектр ЯМР ¹H (400 Гц, CD₃COCD₃), δ , м.д. (*J*, Гц):

Транс-изомер: 8.14 (2H, д, *J* = 9.0, ArH); 7.56 (1H, д, *J* = 5.20, NH); 7.48 (2H, д, *J* = 8.8, ArH); 7.10 (2H, д, *J* = 9.0, ArH); 6.88 (2H, д, *J* = 8.8, ArH); 5.65 (1H, д, *J* = 4.5, C-(5)H); 5.29 (1H, дд, *J* = 4.5, *J* = 5.2, C-(6)H); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 3.75 (3H, с, OCH₃); 1.28 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃).

Цис-изомер: 7.95 (2H, д, *J* = 9.0, ArH); 7.52 (1H, д, *J* = 10.3, NH); 7.43 (2H, д, *J* = 8.6, ArH); 7.01 (2H, д, *J* = 9.0, ArH); 6.88 (2H, д, *J* = 8.6, ArH); 5.06 (1H, д, *J* = 2.5, C-(5)H); 4.99 (1H, дд, *J* = 2.5, *J* = 10.3, C-(6)H); 4.37-4.30 (2H, дк, *J* = 7.1, *J* = 3.7, OCH₂CH₃); 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.74 (3H, с, OCH₃); 1.33 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃).

3) Растворитель C₆D₆. Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 1.6:1.

Спектр ЯМР ¹H (400 Гц, C₆D₆), δ , м.д. (*J*, Гц):

Транс-изомер: 7.72 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.70 (1H, д, $J = 4.6$, NH); 6.62 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 6.58 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.56 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 5.67 (1H, т, $J = 4.6$, C-(5)H); 5.31 (1H, дд, $J = 4.6$, $J = 4.6$, C-(6)H); 4.07-4.14 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 1.4$, OCH₂CH₃); 3.19 (3H, с, OCH₃); 3.18 (3H, с, OCH₃); 0.95 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃).

Цис-изомер: 7.46 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 7.29 (1H, д, $J = 11.7$, NH); 7.17 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 6.99 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 6.46 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 5.62 (1H, д, $J = 2.5$, C-(5)H); 5.01 (1H, дд, $J = 2.5$, $J = 11.64$, C-(6)H); 4.18-4.13 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 2.6$, OCH₂CH₃); 3.16 (3H, с, OCH₃); 3.11 (3H, с, OCH₃); 1.05 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃).

Библиографический список

- 1 L'abbe. G., Vanderstede, E. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1989**. Vol. 26. P. 1811-1814.
- 2 Калинина Т.А., Прохорова П.Е., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2011**. № 5. С. 957-960.
- 3 Morzherin Yu.Yu., Glukhareva T.V., Slepukhina I.N., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. // *Mendeleev communications*. **2000**. Vol. 10. С. 19-20.
- 4 Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Бакулев В.А. // *Химия гетероциклических соединений*. **2003**. № 6. С. 803-832. (Engl. Transl.), **2003**. Vol. 39. P. 679-706).
- 5 Al-Etaibi A., John E., Ibrahim M.R., Al-Awadi N.A., Ibrahim Y.A. // *Tetrahedron*. **2011**. Vol. 67. P. 6259-6274.