

Синтез хлорангидридов производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты

Калинина Т.А., Мезенцева Е.А., Быстрых О.А., Прохорова П.Е.,
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 хлорангидридов производных 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты. Ключевой стадией получения таких соединений является трансформация 1,2,3-тиадиазолов с участием четырех атомов боковой цепи.

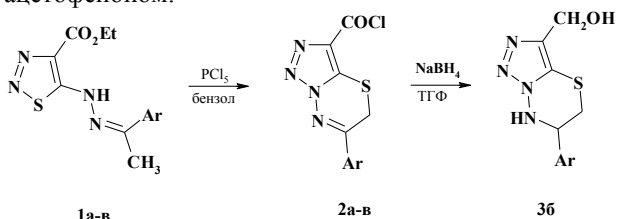
Введение

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 открыто-цепной формой α -диазотионом. Для того чтобы инициировать раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла и последующую циклизацию образующегося α -диазотиона в другой гетероцикл необходимо, чтобы исходный гетероцикл содержал подходящие заместители, способные реагировать либо с диазогруппой, либо с тионной, такие как амино-, диазо-, азидо- группы и другие.

Обсуждение результатов

Ранее нами было показано, что при кипячении тиадиазолилгидраzone с пентахлоридом фосфора в бензоле образуется дисульфид [2]. То есть происходит перегруппировка Димрота и межмолекулярная радикальная реакция образования дисульфида.

В продолжение наших исследований была проведена реакция 1,2,3-тиадиазолилгидраzone ацетофенонов **1** с избытком PCl_5 . В этом случае выделить дисульфиды не удалось. Происходит превращение сложноэфирной группы под действием пентахлорида фосфора в хлорангидридную, перегруппировка Димрота с последующей циклизацией. 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-гидраzone-1,2,3-тиадиазолов ацетофенонов хлористым тионилем В этом случае выделить хлорангидрид не удалось [4]. При этом

происходит хлорирование метиленовой группы тиадиазольного цикла.

В спектре ЯМР ^1H тиадиазолилгидраzone 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]тиадиазин-3-карбоновой кислоты сигнал в этой области отсутствует, также не наблюдается сигналы протонов сложноэфирной группы.

Следует отметить, что выделенные хлорангидры триазолотиадиазинов устойчивы. Даже при нагревании соединений **2a-b** с водой не образуется кислота. Была проведена реакция восстановления хлорангидрида 6-(4-метилфенил)-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты боргидридом натрия в ТГФ. При этом происходят два процесса: восстановление хлорангидридной группы до гидроксиметиленовой и дигидрирование тиадиазинового 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 электроспрей 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]тиадиазин-3-карбоновой кислоты (2). К суспензии 1.40 ммоль 1,2,3-тиадиазолилгидраzone 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* (Iотн (%)): 278 [M]⁺ (7), 280 [M + 2]⁺ (2). Найдено (%): С, 47.42; Н, 2.52; N, 20.09; S, 11.53; Cl, 12.70. C₁₁H₇N₄OСl. Вычислено (%): С, 47.40; Н, 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: М + Н = 293.0258. Найдено (%): С, 49.13; Н, 3.14; N, 19.09; S, 11.00; Cl, 12.03. C₁₂H₉N₄OСl. Вычислено (%): С, 49.23; Н, 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 (%): С, 46.69; Н, 2.95; N, 18.14; S, 10.40; Cl, 11.46.

C₁₂H₉N₄O₂Сl. Вычислено (%): С, 46.68; Н, 2.94; N, 18.15; S, 10.39; Cl, 11.48.

(6-(4-Метилфенил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин-3-ил)метанол (3б). Выход 0,30 г (70%). Тпл 153–155 °С. К раствору 0, 5 г (1,65 ммоль) триазолотиадиазина **2б** в сухом ТГФ добавляют по частям 3,31 г (8,25 ммоль) NaBH₄ и кипятят 3 часа. Затем охлаждают и добавляют воды до увеличения объема в 2 раза. Продукт экстрагируют 3 раза этилацетатом. Органический слой сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д. (J, Гц): 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, %: С, 54.96; Н, 5.35; N, 21.37; S, 12.23. C₁₂H₁₄N₄OS. Вычислено, %: С, 54.94; Н, 5.38; 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 Compounds*. **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.