

В. Н. Брицун, М. О. Лозинский

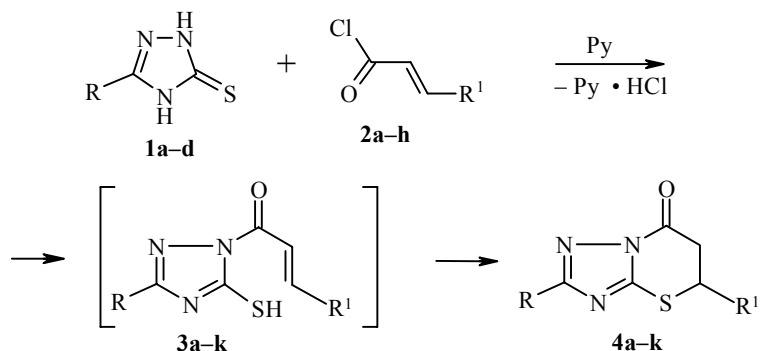
СИНТЕЗ
2-R-5-Ar(Het)-5,6-ДИГИДРО-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*b*][1,3]-
ТИАЗИН-7-ОНОВ

Предложен новый метод синтеза 2-R-5-Ar(Het)-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов конденсацией 3-R-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов с 3-арил(гетерил)-2-пропеноилхлоридами.

Ключевые слова: 2-R-5-арил(гетерил)-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны, 3-арил(гетерил)-2-пропеноилхлориды, 3-арил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионы.

4,5-Дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тион является исходным реагентом для синтеза конденсированных гетероциклов, в частности производных 4Н-1,3-тиазин-4-она [1–3]. Известно, что 1,2,4-триазол-5-тионы ацилируются хлорангидридами кислот только по положению 1 [4, 5], а к тионной группе легко (при 20 °С) присоединяются соединения, содержащие активированную кратную связь, например метиловый эфир пропиоловой кислоты [3], акриловая кислота [6], акрилонитрил [7].

Ранее нами было установлено [8], что при взаимодействии незамещенного 1,2,4-триазол-5-тиона (**1a**) с циннамоилхлоридом (**2a**) образуется не соответствующий 1-ацил-1,2,4-триазол-5-тион (**3a**), а продукт его циклизации – 5-фенил-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-он (**4a**). В настоящей работе подобное взаимодействие изучено нами на новых примерах с участием 3-арил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тионов **1b–d** и 3-арил(гетерил)-2-пропеноилхлоридов **2b–h**, при этом (вероятно, через промежуточные продукты ацилирования **3b–k** [9]) получены 2-R-5-R¹-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны (**4b–k**).



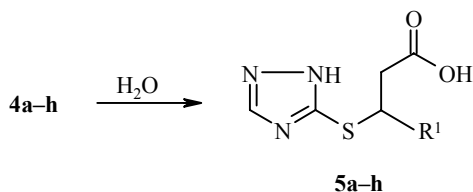
1a, 3, 4 a–h R = H; **1b, 3, 4 i** R = Ph; **1c, 3, 4 j** R = *p*-MeOC₆H₄;
1d, 3, 4 k R = *p*-NO₂C₆H₄; **2–4 a, 3, 4 i–k** R¹ = Ph; **2–4 b** R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃,
c R¹ = *p*-NO₂C₆H₄, **d** R¹ = *p*-ClC₆H₄, **e** R¹ = *p*-FC₆H₄, **f** R¹ = нафтил-1,
g R¹ = 3,4-метилендиоксифенил, **h** R¹ = тиенил-2

Процесс протекает в мягких условиях (кипячение в пиридине в течение 1 ч), и соединения **4** образуются с хорошими выходами (50–72%), причем при R = H, R¹ = Ar выход выше (**4a–g**, 60–72%), чем при R = Ar, R¹ = Ph (**4i–k**, 50–55%), однако при R = H, R¹ = тиенил-2 продукт **4h** получен с выходом 51%.

Состав и строение синтезированных соединений **4** подтверждаются результатами элементного анализа и данными спектральных методов исследования (табл. 1, 2).

Информативным доказательством образования гетероцикла являются данные спектроскопии ЯМР ¹H. Двойная связь исходного 3-арил-2-пропеноилхлорида **2**, сигналы протонов которой в спектрах ЯМР ¹H проявляются как два дублета в области 6.80 и 7.50 м. д., после гетероциклизации превращается в одинарную связь соединений **4** с сигналами протонов в области 3.30–5.50 м. д. (система ABX). Анализ формы сигналов в спектре ЯМР ¹³C соединения **4a**, полученном без подавления ССВ с протонами, также подтверждает образование шестичленного тиазинового цикла, так как сигнал карбонильного атома углерода (δ 162.92 м. д.) проявляется в форме дублета триплетов (²J_{CH} = 7.1, ³J_{CH} = 4.3 Гц) за счет ССВ с протонами фрагмента CH₂CH. В ИК спектрах продуктов **4a–k** характеристической является полоса поглощения группы C=O (1730–1720 см⁻¹).

Отметим, что 2-Ar-триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **4i–k** являются вполне устойчивыми соединениями, тогда как их не замещенные по положению 2 аналоги **4a–h** при хранении в обычных условиях медленно гидролизуются влагой воздуха до 3-арил-3-(1H-1,2,4-триазол-5-тио)пропановых кислот **5a–h**:



5 a R¹ = Ph, **b** R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **c** R¹ = *p*-O₂NC₆H₄, **d** R¹ = *p*-ClC₆H₄, **e** R¹ = *p*-FC₆H₄,
f R¹ = нафтил-1, **g** R¹ = 3,4-метилendioксифенил, **h** R¹ = тиенил-2

Можно полагать, что 2-арилзамещенные триазолотиазиноны **4i–k** являются стабильными соединениями за счет сопряжения триазольного цикла с ароматическим кольцом, находящимся в положении 2. При перекристаллизации соединений **4a–h** из водной уксусной кислоты либо при их нагревании с горячей водой скорость гидролиза существенно повышается.

Состав и строение кислот **5** подтверждаются результатами элементного анализа (табл. 1) и данными спектральных методов исследования. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5** характеристическими являются уширенные синглеты протонов групп COOH (12.37–12.55 м. д.) и NH (14.12–14.23 м. д.), а в ИК спектрах – полоса поглощения C=O (1680–1720 см⁻¹).

Характеристики синтезированных соединений 4a–k, 5a–h

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С | Выход, % | [M ⁺] |
|------------|--|----------------------------|-------------|--------------|------------|----------|-------------------|
| | | C | H | N | | | |
| 4a | C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S | <u>57.27</u> | <u>3.73</u> | <u>18.33</u> | 163–165 | 70 | 231 |
| | | 57.14 | 3.90 | 18.18 | | | |
| 4b | C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | <u>53.45</u> | <u>4.59</u> | <u>14.31</u> | 158–160 | 68 | 291 |
| | | 53.61 | 4.47 | 14.43 | | | |
| 4c | C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₃ S | <u>47.70</u> | <u>3.09</u> | <u>20.02</u> | 200–202 | 72 | 276 |
| | | 47.83 | 2.90 | 20.29 | | | |
| 4d | C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₃ S | <u>49.70</u> | <u>3.23</u> | <u>15.71</u> | 158–160 | 68 | 266 |
| | | 49.72 | 3.01 | 15.82 | | | |
| 4e | C ₁₁ H ₈ FN ₃ O ₃ S | <u>52.87</u> | <u>3.29</u> | <u>16.64</u> | 140–142 | 65 | 249 |
| | | 53.01 | 3.21 | 16.87 | | | |
| 4f | C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ S | <u>64.27</u> | <u>3.77</u> | <u>15.19</u> | 213–215 | 67 | 281 |
| | | 64.06 | 3.91 | 14.95 | | | |
| 4g | C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ S | <u>52.47</u> | <u>3.06</u> | <u>15.38</u> | 192–193 | 60 | 275 |
| | | 52.36 | 3.27 | 15.27 | | | |
| 4h | C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ S ₂ | <u>45.53</u> | <u>2.80</u> | <u>17.88</u> | 150–153 | 51 | 237 |
| | | 45.57 | 2.95 | 17.72 | | | |
| 4i | C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | <u>66.64</u> | <u>4.04</u> | <u>13.85</u> | 170–173 | 55 | 307 |
| | | 66.45 | 4.23 | 13.68 | | | |
| 4j | C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S | <u>64.23</u> | <u>4.66</u> | <u>12.59</u> | 191–193 | 52 | 337 |
| | | 64.09 | 4.45 | 12.46 | | | |
| 4k | C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ S | <u>57.92</u> | <u>3.66</u> | <u>15.72</u> | 250–252 | 50 | 352 |
| | | 57.95 | 3.41 | 15.91 | | | |
| 5a | C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S | <u>53.12</u> | <u>4.20</u> | <u>16.71</u> | 143–145 | 83 | 249 |
| | | 53.00 | 4.45 | 16.86 | | | |
| 5b | C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | <u>50.62</u> | <u>4.71</u> | <u>13.73</u> | 167–169 | 90 | 309 |
| | | 50.48 | 4.89 | 13.58 | | | |
| 5c | C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S | <u>45.19</u> | <u>3.21</u> | <u>18.71</u> | 191–193 | 86 | 294 |
| | | 44.90 | 3.42 | 19.04 | | | |
| 5d | C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S | <u>46.48</u> | <u>3.34</u> | <u>14.70</u> | 170–172 | 94 | 283 |
| | | 46.57 | 3.55 | 14.81 | | | |
| 5e | C ₁₁ H ₁₀ FN ₃ O ₂ S | <u>49.53</u> | <u>3.88</u> | <u>15.61</u> | 161–163 | 88 | 267 |
| | | 49.43 | 3.77 | 15.72 | | | |
| 5f | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S | <u>60.32</u> | <u>4.23</u> | <u>14.22</u> | 198–200 | 91 | 299 |
| | | 60.19 | 4.38 | 14.04 | | | |
| 5g | C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ S | <u>49.31</u> | <u>3.59</u> | <u>14.20</u> | 181–183 | 71 | 293 |
| | | 49.14 | 3.78 | 14.33 | | | |
| 5h | C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂ | <u>42.13</u> | <u>3.28</u> | <u>16.54</u> | 147–149 | 75 | 255 |
| | | 42.34 | 3.55 | 16.46 | | | |

Спектральные характеристики соединений 4a–k, 5a–h

| Соединение | ИК спектр, ν , см^{-1} | Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) |
|------------|---|---|
| 4a* | 3100, 1730 (C=O), 1510, 1450, 1410, 1320 | 3.42 (1H, м, H-6); 3.90 (1H, м, H-6); 5.45 (1H, м, H-5); 7.42–7.51 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.31 (1H, с, H-2) |
| 4b | 3100, 1730 (C=O), 1600, 1500, 1400, 1310 | 3.36 (1H, м, H-6); 3.77 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.89 (1H, м, H-6); 5.40 (1H, м, H-5); 6.99 (2H, м, <i>o</i> -H _{Ar}); 7.10 (1H, с, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.28 (1H, с, H-2) |
| 4c | 3100, 1730 (C=O), 1540 (N=O), 1500, 1400 | 3.53 (1H, м, H-6); 3.94 (1H, м, H-6); 5.64 (1H, м, H-5); 7.80 (2H, д, $J = 9.3$, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.28 (2H, д, $J = 9.3$, <i>m</i> -H _{Ar}); 8.32 (1H, с, H-2) |
| 4d | 3100, 1720 (C=O), 1590, 1490, 1410, 1360 | 3.42 (1H, м, H-6); 3.85 (1H, м, H-6); 5.48 (1H, м, H-5); 7.52 (4H, м, <i>o</i> - <i>m</i> -H _{Ar}); 8.30 (1H, с, H-2) |
| 4e | 3100, 1730 (C=O), 1590, 1510, 1400, 1310 | 3.50 (1H, м, H-6); 3.85 (1H, м, H-6); 5.43 (1H, м, H-5); 7.25 (2H, т, $J = 8.1$, <i>o</i> -H _{Ar}); 7.67 (2H, м, <i>m</i> -H _{Ar}); 8.30 (1H, с, H-2) |
| 4f | 3000, 1730 (C=O), 1590, 1500, 1390, 1320 | 3.50 (1H, м, H-6); 4.12 (1H, м, H-6); 6.39 (1H, м, H-5); 7.60–8.01 (6H, м, C ₁₀ H ₇); 8.25 (1H, м, C ₁₀ H ₇); 8.32 (1H, с, H-2) |
| 4g | 3000, 1720 (C=O), 1590, 1510, 1440, 1400, 1310 | 3.28 (1H, м, H-6); 3.88 (1H, м, H-6); 5.38 (1H, м, H-5); 6.06 (2H, с, OCH ₂ O), 6.95 (2H, м, <i>o</i> - и <i>m</i> -H _{Ar}); 7.11 (1H, с, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.29 (1H, с, H-2) |
| 4h | 3200, 1720 (C=O), 1580, 1500, 1400, 1310 | 3.61 (1H, м, H-6); 3.78 (1H, м, H-6); 5.68 (1H, м, H-5); 7.03 (1H, д, д, $J_1 = 5.1$, $J_2 = 3.0$, H _{Het} -4); 7.18 (1H, д, $J = 3.0$, H _{Het} -3); 7.54 (1H, д, $J = 5.1$, H _{Het} -5); 8.27 (1H, с, H-2) |
| 4i | 3200–3000, 1720 (C=O), 1600, 1480, 1430 | 3.47 (1H, м, H-6); 3.88 (1H, м, H-6); 5.49 (1H, м, H-5); 7.46–8.10 (10H, м, 2C ₆ H ₅) |
| 4j | 3100–3000, 1720 (C=O), 1600, 1480, 1460, 1410 | 3.38 (1H, м, H-6); 3.83 (3H, с, CH ₃ O); 3.90 (1H, м, H-6); 5.48 (1H, м, H-5); 7.07 (2H, д, $J = 8.1$, <i>m</i> -H _{Ar}); 7.41–7.54 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.03 (2H, д, $J = 8.1$, <i>o</i> -H _{Ar}) |
| 4k | 3100–3000, 1720 (C=O), 1590, 1530 (N=O), 1480, 1400 | 3.44 (1H, м, H-6); 3.95 (1H, м, H-6); 5.56 (1H, м, H-5); 7.41–7.56 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.32 (2H, д, $J = 9.1$, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.39 (2H, д, $J = 9.1$, <i>m</i> -H _{Ar}) |
| 5a | 3300–2800, 1700 (C=O), 1450, 1410, 1360 | 3.14 (2H, м, CH ₂ CO); 5.01 (1H, м, SCH); 7.40 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.54 (1H, уш. с, H-3); 12.44 (1H, уш. с, COOH); 14.13 (1H, уш. с, NH) |
| 5b | 3300, 2900, 2550, 1700 (C=O), 1610, 1520, 1480 | 3.09 (2H, м, CH ₂ CO); 3.66 (6H, с, 2 OCH ₃); 4.97 (1H, м, SCH); 6.83 (2H, д, $J = 5.1$, <i>o</i> - <i>m</i> -H _{Ar}); 7.12 (1H, с, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.58 (1H, уш. с, H-3); 12.38 (1H, уш. с, COOH); 14.15 (1H, уш. с, NH) |
| 5c | 3250, 2900, 2600, 1690 (C=O), 1520, 1500, 1410 | 3.05 (2H, м, CH ₂ CO); 5.13 (1H, м, SCH); 7.11 (2H, д, $J = 9.1$, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.34 (2H, д, $J = 9.1$, <i>m</i> -H _{Ar}); 8.48 (1H, уш. с, H-3); 12.41 (1H, уш. с, COOH); 14.17 (1H, уш. с, NH) |
| 5d | 3200, 2950, 2500, 1680 (C=O), 1490, 1430, 1370 | 3.04 (2H, м, CH ₂ CO); 4.98 (1H, м, SCH); 7.36 (2H, д, $J = 9.2$, <i>o</i> -H _{Ar}); 7.42 (2H, д, $J = 9.2$, <i>m</i> -H _{Ar}); 8.47 (1H, уш. с, H-3); 12.50 (1H, уш. с, COOH); 14.20 (1H, уш. с, NH) |
| 5e | 3200, 2950, 2600, 1700 (C=O), 1660, 1490, 1370 | 3.09 (2H, м, CH ₂ CO); 4.99 (1H, м, SCH); 7.15 (2H, т, $J = 7.7$, <i>o</i> -H _{Ar}); 7.46 (2H, т, $J = 7.7$, <i>m</i> -H _{Ar}); 8.49 (1H, уш. с, H-3); 12.55 (1H, уш. с, COOH); 14.17 (1H, уш. с, NH) |
| 5f | 3100–2600, 1720 (C=O), 1500, 1400, 1310 | 3.36 (2H, м, CH ₂ CO); 5.84 (1H, м, SCH); 7.57–8.33 (7H, м, C ₁₀ H ₇); 8.53 (1H, уш. с, H-3); 12.40 (1H, уш. с, COOH); 14.23 (1H, уш. с, NH) |
| 5g | 3100–2600, 1700 (C=O), 1600, 1500, 1430, 1350 | 3.02 (2H, м, CH ₂ CO); 4.95 (1H, м, SCH); 6.02 (2H, с, OCH ₂ O), 6.82 (2H, м, <i>o</i> - и <i>m</i> -H _{Ar}); 7.01 (1H, с, <i>o</i> -H _{Ar}); 8.48 (1H, уш. с, H-3); 12.37 (1H, уш. с, COOH); 14.23 (1H, уш. с, NH) |
| 5h | 3200, 2900, 2550, 1710 (C=O), 1530, 1480, 1320 | 3.07 (2H, м, CH ₂ CO); 4.94 (1H, м, SCH); 6.92 (1H, д, д, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 3.2$, H _{Het} -4); 7.13 (1H, д, $J = 3.2$, H _{Het} -3); 7.58 (1H, д, $J = 5.4$, H _{Het} -5); 8.44 (1H, уш. с, H-3); 12.41 (1H, уш. с, COOH); 14.15 (1H, уш. с, NH) |

* Спектр ^{13}C , δ , м. д.: 40.47 (C-6), 42.64 (C-5), 127.52 (C₆H₅), 128.80 (C₆H₅), 129.10 (C₆H₅), 136.66 (C₆H₅), 153.16 (C-2), 156.06 (C-3a), 162.93 (C-7).

Таким образом, взаимодействие 3-арил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионов с 3-арил(гетерил)-2-пропеноилхлоридами имеет общий характер и является новым удобным одностадийным методом синтеза замещенных 5,6-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов, позволяющим варьировать заместители (Ar, Het) в положениях 2 и 5.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на приборе Varian-300 (300 ¹H), 75 МГц (¹³C)) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303, ИК спектры – на приборе UR-20 в таблетках КВг.

2-R-5-Ar(Het)-5,6-Дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны (4a-k) (общая методика). К раствору 10 ммоль соединения **1** в 4 мл пиридина при 20 °С прибавляют раствор 10 ммоль хлорангидрида **2** в 4 мл бензола. Раствор кипятят 1 ч с обратным холодильником, охлаждают и приливают к нему 50 мл воды. Выпавший в осадок продукт **4** отфильтровывают, перекристаллизовывают из уксусной кислоты и высушивают.

3-Ar(Het)-3-(1H-1,2,4-Триазол-5-тио)пропановые кислоты (5a-h) (общая методика). Смесь 5 мл воды и 5 ммоль соединения **4a-h** выдерживают 24 ч при 95 °С, затем охлаждают, отфильтровывают продукт **5**, перекристаллизовывают его из уксусной кислоты и высушивают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. В. Тржцинская, Э. И. Косицына, Б. З. Перциков, *ХТС*, 271 (1987).
2. J. P. Clayton, P. J. O'Hanlon, T. G. King, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1352 (1980).
3. N. D. Heindel, J. R. Reid, *J. Org. Chem.*, **45**, 2479 (1980).
4. S. Kumar, R. Dahiya, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **30**, 38 (1991); *Chem. Abstr.*, **114**, 143278 (1991).
5. М. М. Цицика, С. М. Хрипак, И. В. Смоланка, *ХТС*, 851 (1974).
6. J. W. Gates, A. W. Wise, D. A. Beavers, P. E. Miller, Ger. Pat. 2016082 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 53817 (1971).
7. А. С. Азарян, Н. С. Ирадян, А. А. Ароян, *Арм. хим. журн.*, **28**, 705 (1975).
8. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **37**, 1102 (2001).
9. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХТС*, 1103 (2003).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: iochkiev@ukrpack.net

Поступило в редакцию 04.02.2002