

В. А. Янченко, А. М. Демченко, М. О. Лозинский^а

**6-АРИЛАМИНО-3-МЕТИЛ-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]-
ТИАДИАЗИНЫ –
НОВЫЕ N-АРИЛАМИДИНОВЫЕ СТРУКТУРЫ**

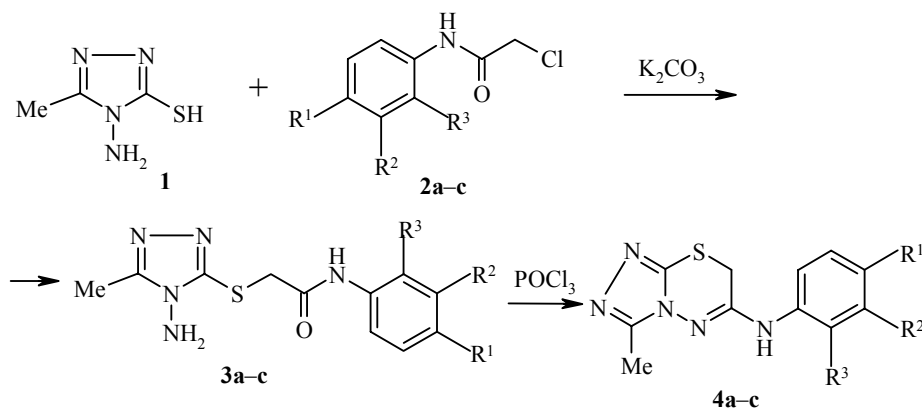
Предложен метод получения производных 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина алкилированием 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола замещенными α-хлорацетанил-идами с последующей циклизацией промежуточного продукта хлороксидом фосфора.

Ключевые слова: 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол, N¹-арил-2-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазолил-3-тио)ацетамид, 3-метил-6-ариламино-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин, α-хлорацетанилид, внутримолекулярная циклизация.

Конденсированные производные 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов обладают широким спектром биологического действия: это антибактериальная [1, 2], противовирусная, противовоспалительная и другие виды активности [3].

В последнее время значительно возрос интерес к гетероциклическим N-ариламидинам, что связано с получением на их основе анальгетиков нового поколения [4]. Исходя из этого нами предпринята попытка получить N-ариламидины с 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиновым ядром.

Ранее было показано, что 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы реагируют с такими алкилирующими реагентами, как иодистый метил [1], хлорацетонитрил [2], хлоруксусная кислота [5] и замещенными фенацил-бромиды [5–8].



Нами предложен новый метод получения производных 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадиазина алкилированием 4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола (**1**) замещенными α -хлорацетанилидами **2** с последующей циклизацией промежуточного продукта хлороксидом фосфора.

Взаимодействие тиола **1** с замещенными α -хлорацетанилидами в присутствии поташа протекает с образованием замещенных N¹-арил-2-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазолил-3-тио)ацетамидов **3**. При кипячении последних с хлороксидом фосфора происходит внутримолекулярная циклизация и образуются 3-метил-6-ариламино-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-гиадиазины **4**.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹Н. Так, в спектрах соединений **3а–с** трехпротонный синглет метильной группы находится в области 2.28–2.34 м. д., двухпротонный синглет метиленовой группы S–CH₂CONH проявляется в области 3.94–4.02 м. д., двухпротонный синглет N-аминогруппы резонирует в области 5.71–5.89 м. д. При повторной регистрации спектра в присутствии небольших количеств D₂O этот сигнал исчезает вследствие дейтерообмена. Сигнал NH-амидного протона наблюдается в интервале 9.66–10.36 м. д.

Отличительной особенностью спектров соединений **4а–с** по сравнению с ацетанилидами **3а–с** является исчезновение двухпротонного синглета N-аминогруппы и сигнала ацетамидного протона, с появлением однопротонного синглета иминогруппы в положении 6 системы при 8.93–9.87 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н сняты на приборе Bruker-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС.

N¹-(4-Этоксифенил)-2-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазолил-3-тио)ацетамид (3а). К раствору 1.3 г (10 ммоль) соединения **1** в 40 мл водного этанола, содержащего 1.38 г (10 ммоль) K₂CO₃, прибавляют раствор 2.13 г (10 ммоль) 4-этокси- α -хлорацетанилида в 20 мл этанола. Реакционную смесь кипятят 30 мин и охлаждают, после чего добавляют 50–60 мл воды, выпавший бесцветный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 2.85 г (93%). Т. пл. 226 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 1.30 (3Н, т, ОСН₂СН₃); 2.28 (3Н, с, СН₃); 3.96 (2Н, к, ОСН₂СН₃); 4.02 (2Н, с, СН₂СО); 5.89 (2Н, с, NH₂); 6.85 и 7.43 (4Н, д, д, С₆Н₄); 10.16 (1Н, с, NH). Найдено, %: N 23.0. C₁₃H₁₇N₅O₂S. Вычислено, %: N 22.8.

N¹-(4-Хлорфенил)-2-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазолил-3-тио)ацетамид (3б) получают аналогично соединению **3а** из эквимольных (по 10 ммоль) количеств соединения **1** и 4-хлор- α -хлорацетанилида. Выход 2.71 г (91%). Т. пл. 211 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 2.31 (3Н, с, СН₃); 4.02 (2Н, с, СН₂СО); 5.83 (2Н, с, NH₂); 7.31 и 7.58 (4Н, д, д, С₆Н₄); 10.36 (1Н, с, NH). Найдено, %: N 23.2. C₁₁H₁₂ClN₅OS. Вычислено, %: N 23.5.

N¹-(2,3-Диметилфенил)-2-(4-амино-5-метил-4Н-1,2,4-триазолил-3-тио)ацетамид (3с) получают аналогично соединению **3а** из эквимольных (по 10 ммоль) количеств соединения **1** и 2,3-диметил- α -хлорацетанилида. Выход 2.45 г (84%). Т. пл. 173 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м. д.: 2.11 (3Н, с, СН₃); 2.28 (3Н, с, СН₃); 2.34 (3Н, с, СН₃); 3.94 (2Н, с, СН₂СО); 5.71 (2Н, с, NH₂); 6.92–7.31 (3Н, м, С₆Н₃); 9.66 (1Н, с, NH). Найдено, %: N 24.2. C₁₃H₁₇N₅OS. Вычислено, %: N 24.0.

Гидрохлорид 3-метил-6-(4-этоксифениламино)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадиазина (4а). Кипятят 2 г (6.5 ммоль) ацетамида **3а** в 30 мл хлороксида фосфора 2–3 ч, избыток хлороксида упаривают в вакууме досуха. Маслянистый остаток растирают с эфиром. Закристаллизовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Выход 1.75 г (83%). Т. пл. >250 °С (из смеси этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31 (3H, т, ОСН₂СН₃); 2.46 (3H, с, СН₃); 3.98 (2H, к, ОСН₂СН₃); 4.01 (2H, с, SCH₂); 6.95 и 7.63 (4H, д, д, С₆H₄); 9.87 (1H, с, NH). Найдено, %: N 21.3. С₁₃H₁₅N₅OS·HCl. Вычислено, %: N 21.5.

Гидрохлорид 3-метил-6-(4-хлорфениламино)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (4b) получают аналогично соединению **4a** из 2 г (6.7 ммоль) ацетамида **3b**. Выход 1.97 г (93%). Т. пл. >250 °С (из смеси этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.46 (3H, с, СН₃); 3.88 (2H, с, SCH₂); 7.27 и 7.71 (4H, д, д, С₆H₄); 9.75 (1H, с, NH). Найдено, %: N 22.4. С₁₁H₁₀ClN₅S·HCl. Вычислено, %: N 22.1.

6-(2,3-Диметилфениламино)-3-метил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (4c). Кипятят 2 г (6.9 ммоль) ацетамида **3c** в 30 мл хлороксида фосфора 2–3 ч, избыток хлороксида упаривают в вакууме досуха и маслянистый остаток растирают с 50 мл 10% раствора NaOH. Закристаллизовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1.38 г (74%). Т. пл. >250 °С (из смеси этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.14 (3H, с, СН₃); 2.19 (3H, с, СН₃); 2.26 (3H, с, СН₃); 3.92 (2H, с, SCH₂); 7.05–7.27 (3H, м, С₆H₃); 8.93 (1H, с, NH). Найдено, %: N 25.5. С₁₃H₁₅N₅S. Вычислено, %: N 25.6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. S. Hosur, M. B. Talawar, U. V. Laddi, Rajani S. Bennur, S. C. Bennur, *Indian J. Chem.*, **34B**, 707 (1995).
2. N. F. Eweiss, A. A. Bahajaj, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1173 (1987).
3. Zi-Yi Zhang, Xiao-Wen Sun, *Heterocycles*, **48**, 561 (1998).
4. А. М. Демченко, Т. А. Бухтиарова, К. Г. Назаренко, М. О. Лозинский, в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум-Пресс, Москва, 2001, **1**, 291.
5. Jag Mohan, Vinntt Kumar, *Indian J. Chem.*, **37B**, 183 (1998).
6. P. Vainilavicius, R. Smicius, V. Jakubkiene, S. Tumkevicius, *Monatsh. Chem.*, **132**, 825 (2001).
7. Н. Н. Колос, В. Д. Орлов, Е. Ю. Слободина, Е. Ю. Юрьева, С. П. Коршунов, Зьонг ван Туэ, *XTC*, 267 (1992).
8. О. В. Дябло, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 1155 (1997).

Черниговский педагогический университет
им. Т. Г. Шевченко,
Чернигов 14038, Украина
e-mail: demch@cp.relc.com

Поступило в редакцию 28.05.2002

^aИнститут органической химии
НАН Украины, Киев 02094