

В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский

**АМИНОЛИЗ  
2-АРИЛ-5-R-5,6-ДИГИДРО-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*b*][1,3]-  
ТИАЗИН-7-ОНОВ**

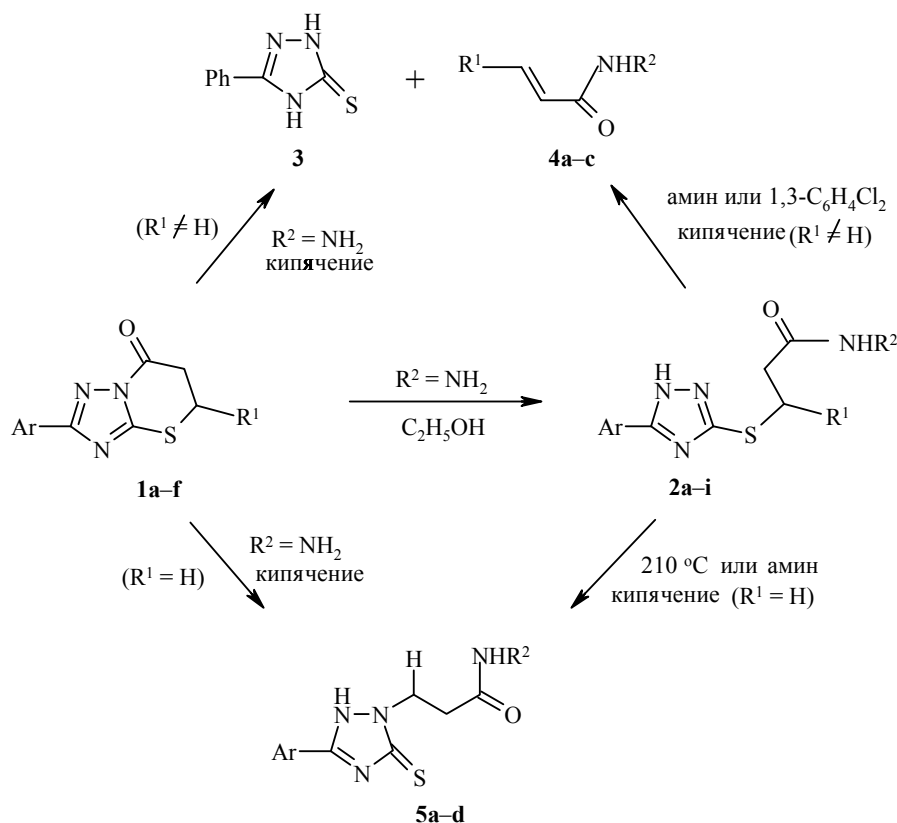
Установлено, что продуктами аминолита 2-арил-5-R-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов в кипящем этаноле являются 3-R-3-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)пропанамиды, а при 180–210 °С в зависимости от строения заместителя R – 3-фенил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазолин-5-тион и 3-арилакриламиды или 3-(3-арил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамиды.

**Ключевые слова:** 3-арилакриламиды, 3-арил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазолин-5-тионы, 2-арил-5-R-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны, 3-(3-арил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамиды, 3-R-3-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)пропанамиды, аминолит.

Ранее нами был предложен новый метод синтеза 2,5-диарил-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов **1a–c**, который заключается в конденсации 3-арил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазолин-5-тионов с 3-арилакрилоилхлоридами [1, 2]. 2-Фенил-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-оны **1** при 160–170 °С реагируют с аммиаком и ароматическими аминами, превращаясь в 3-(5-арил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)пропанамиды **2** [3]. Представляло интерес изучить реакции 2,5-диарилзамещенных соединений **1a–c** с первичными алифатическими и ароматическими аминами и сопоставить их с аналогичными превращениями 2-моноарилтриазолотиазинонов **1d–f**.

Мы установили, что направление их взаимодействия зависит от температурных условий. Так, при реакции соединений **1a–c** с анилином, бензиламином и 3-аминометилпиридином в кипящем этаноле продуктами превращения являются 3-пропанамиды **2a–e**. Тогда как аминолит тех же соединений в кипящем амине (180–184 °С) приводит к деструкции 1,3-тиазинового цикла и образованию 3-фенил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазолин-5-тиона **3** и 3-арилакриламидов **4a–c** (табл. 1, 2).

Эти же соединения являются результатом термического разложения пропанамидов **2a–e**, которое происходит при кипячении их растворов в соответствующем амине или в 1,3-дихлорбензоле (180 °С) в течение 30 мин. В то же время соединения **2a–e** вполне устойчивы при кратковременном нагревании до 190 °С, например амиды **2b** и **2d** были перекристаллизованы из бензонитрила без признаков разложения.



**1a-d, 2a-g, 3, 5 a, b** Ar = Ph; **1e, 2h, 5c** Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **1f, 2i, 5d** Ar = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**1a, 2a-c, 4a-c** R<sup>1</sup> = Ph; **1b, 2d** R<sup>1</sup> = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **1c, 2e** R<sup>1</sup> = *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**1d-f, 2f-i, 5a-d** R<sup>1</sup> = H; **2a,f, 4a, 5a** R<sup>2</sup> = Ph; **2b,d,e,g-i, 4b, 5b-d** R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>;  
**2c, 4c** R<sup>2</sup> = (3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)CH<sub>2</sub>

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2b-e** ввиду наличия хирального центра (3-CH) сигналы протонов групп 3-CH, 2-CH<sub>2</sub> и NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> проявляются в виде мультиплетов. В ИК спектрах соединений **2** (а также **4** и **5**) наблюдаются характерные полосы поглощения ν<sub>N-H</sub> в области 3300–3250, ν<sub>C=O</sub> в области 1670–1650 и ν<sub>C=N</sub> в области 1610–1550 см<sup>-1</sup>.

Аминолиз моноарилтриазолотиазинонов **1d-f** при кипящем этаноле также приводит к разрыву связи N(8)–C(7) и образованию амидов **2f-i**, а в жестких условиях – при кипячении растворов соединений **1d-f** и **2f-i** в анилине или бензилаmine – продуктами реакции являются 3-(3-арил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамиды **5a-d**. Эти же соединения получены при нагревании амидов **2f-i** без растворителей при 210 °C в течение 1 ч, а также при кипячении их растворов в 1,3-дихлорбензоле или в N,N-диметиланилине на протяжении 2 ч.

Таблица 1

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
<b>2a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>69.27</u>	<u>5.31</u>	<u>13.70</u>	179–181	73
		68.98	5.03	13.99		
<b>2b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>69.63</u>	<u>5.48</u>	<u>13.35</u>	205–206	84
		69.54	5.35	13.52		
<b>2c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>66.42</u>	<u>5.23</u>	<u>16.62</u>	168–170	77
		66.49	5.09	16.85		
<b>2d</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>67.68</u>	<u>5.68</u>	<u>12.49</u>	201–204	75
		67.55	5.44	12.60		
<b>2e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>62.50</u>	<u>4.39</u>	<u>15.50</u>	180–182	79
		62.73	4.61	15.24		
<b>2f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>62.71</u>	<u>5.13</u>	<u>17.41</u>	149–151 (147 [3])	67
		62.94	4.97	17.27		
<b>2g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>63.70</u>	<u>5.19</u>	<u>16.39</u>	133–135	69
		63.88	5.36	16.56		
<b>2h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>61.73</u>	<u>5.31</u>	<u>15.49</u>	137–140	72
		61.94	5.47	15.21		
<b>2i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>57.76</u>	<u>4.86</u>	<u>15.19</u>	145–148	75
		57.98	4.60	15.03		
<b>3</b>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	<u>54.01</u>	<u>3.73</u>	<u>23.50</u>	258–260 (256 [9])	69
		54.22	3.98	23.71		
<b>4a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO	<u>80.89</u>	<u>5.66</u>	<u>6.36</u>	148–150 (151 [10])	62
		80.69	5.87	6.27		
<b>4b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO	<u>80.74</u>	<u>6.51</u>	<u>5.74</u>	107–110 (104 [11])	70
		80.98	6.37	5.90		
<b>4c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	<u>75.70</u>	<u>6.01</u>	<u>11.58</u>	81–83	60
		75.61	5.92	11.76		
<b>5a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>63.22</u>	<u>4.73</u>	<u>17.05</u>	265–270	59
		62.94	4.97	17.27		
<b>5b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>64.12</u>	<u>5.07</u>	<u>16.69</u>	237–240	61
		63.88	5.36	16.56		
<b>5c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>61.82</u>	<u>5.66</u>	<u>15.43</u>	248–250	55
		61.94	5.47	15.21		
<b>5d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>57.73</u>	<u>4.37</u>	<u>14.81</u>	265–270	58
		57.98	4.60	15.03		

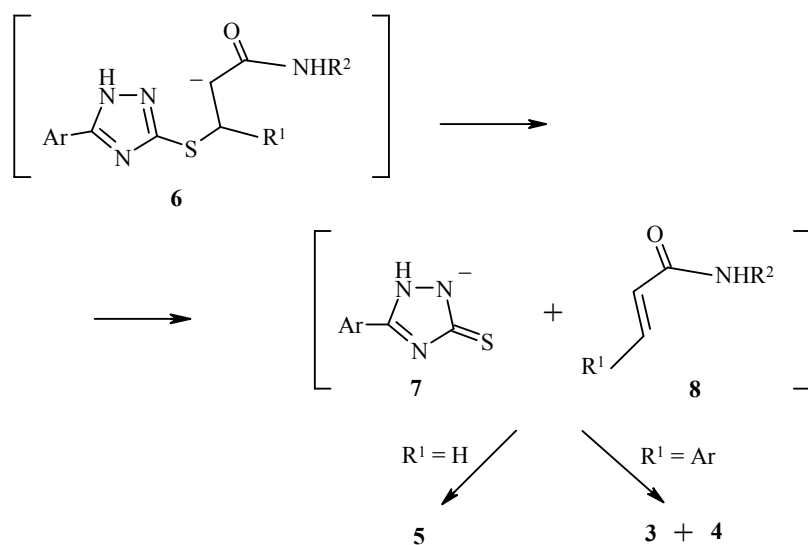
\* Соединения **2a,c,e-i**, **3**, **4a-c** перекристаллизовали из этанола, **2b,d**, **5a-d** – из бензонитрила.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)
<b>2a</b>	3.2 (2H, м, H-2); 5.2 (1H, м, H-3); 7.0 (1H, м, H аром.); 7.3–7.6 (12H, м, H аром.); 8.0 (2H, м, H аром.); 10.0 (1H, с, CONH); 14.1 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2b</b>	3.0 (2H, м, H-2); 4.1–4.2 (2H, м, $\text{NHCH}_2$ ); 5.2 (1H, м, H-3); 6.9 (2H, м, H аром.); 7.2–7.7 (11H, м, H аром.); 8.0 (2H, м, H аром.); 8.5 (1H, уш. с, CONH); 14.5 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2c</b>	3.0 (2H, м, H-2); 4.1–4.3 (2H, м, $\text{NHCH}_2$ ); 5.2 (1H, м, H-3); 7.1–7.6 (10H, м, H аром.); 8.0 (2H, м, H аром.); 8.3 (2H, м, H аром.); 8.5 (1H, уш. с, CONH); 14.5 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2d</b>	3.0 (2H, м, H-2); 3.7 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.1–4.3 (2H, м, $\text{NHCH}_2$ ); 5.1 (1H, м, H-3); 6.9 (4H, м, H аром.); 7.2 (3H, м, H аром.); 7.3 (2H, д, $J = 8.1$ , H аром.); 7.4–7.5 (3H, м, H аром.); 8.0 (2H, м, H аром.); 8.4 (1H, уш. с, CONH); 14.4 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2e</b>	3.1 (2H, м, H-2); 4.1–4.3 (2H, м, $\text{NHCH}_2$ ); 5.3 (1H, м, H-3); 6.9 (2H, м, H аром.); 7.2 (3H, м, H аром.); 7.3–7.7 (4H, м, H аром.); 8.0 (3H, м, H аром.); 8.1 (1H, д, $J = 7.9$ , H аром.); 8.3 (1H, м, H аром.); 8.5 (1H, уш. с, CONH); 14.3 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2g</b>	2.7 (2H, т, $J = 6.4$ , H-2); 3.5 (2H, т, $J = 6.4$ , H-3); 4.3 (2H, д, $J = 6.1$ , $\text{NHCH}_2$ ); 7.3 (4H, м, H аром.); 7.5 (4H, м, H аром.); 8.0 (2H, м, H аром.); 8.4 (1H, т, $J = 6.1$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 14.3 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2h</b>	2.6 (2H, т, $J = 6.3$ , H-2); 3.5 (2H, т, $J = 6.3$ , H-3); 3.8 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.3 (2H, д, $J = 6.2$ , $\text{NHCH}_2$ ); 7.0 (2H, д, $J = 8.2$ , H аром.); 7.3 (5H, м, H аром.); 7.9 (2H, д, $J = 8.2$ , H аром.); 8.4 (1H, т, $J = 6.2$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 14.2 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>2i</b>	2.7 (2H, т, $J = 6.4$ , H-2); 3.5 (2H, т, $J = 6.4$ , H-3); 4.3 (2H, д, $J = 6.1$ , $\text{NHCH}_2$ ); 7.2 (5H, м, H аром.); 7.6 (2H, д, $J = 7.9$ , H аром.); 8.0 (2H, д, $J = 7.9$ , H аром.); 8.5 (1H, т, $J = 6.1$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 14.4 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>4c</b>	4.4 (2H, д, $J = 6.0$ , $\text{NHCH}_2$ ); 6.7 (1H, д, $J = 12.5$ , H-3); 7.4–7.8 (8H, м, Ar); 8.4 (1H, д, $J = 3.5$ , H-6 пиридин); 8.5 (1H, с, H-2 пиридин); 8.7 (1H, т, $J = 6.0$ , $\text{CONHCH}_2$ )
<b>5a</b>	2.9 (2H, т, $J = 6.3$ , H-2); 4.4 (2H, т, $J = 6.3$ , H-3); 7.0–7.3 (3H, м, H аром.); 7.4–7.7 (5H, м, H аром.); 7.88 (2H, м, H аром.); 10.1 (1H, с, CONH); 14.0 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>5b</b>	2.7 (2H, т, $J = 6.2$ , H-2); 4.3 (2H, д, $J = 6.1$ , $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.4 (2H, т, $J = 6.2$ , H-3); 7.2 (5H, м, H аром.); 7.5 (3H, м, H аром.); 7.9 (2H, м, H аром.); 8.5 (1H, т, $J = 6.1$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 14.1 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>5c</b>	2.7 (2H, т, $J = 6.3$ , H-2); 3.8 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.3 (2H, д, $J = 6.0$ , $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.3 (2H, т, $J = 6.3$ , H-3); 7.1 (2H, д, $J = 8.3$ , H аром.); 7.2 (5H, м, H аром.); 7.8 (2H, д, $J = 8.3$ , H аром.); 8.5 (1H, т, $J = 6.0$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 13.9 (1H, уш. с, NH триазол)
<b>5d</b>	2.7 (2H, т, $J = 6.2$ , H-2); 4.3 (2H, д, $J = 6.1$ , $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.3 (2H, т, $J = 6.2$ , H-3); 7.1 (5H, м, H аром.); 7.6 (2H, д, $J = 7.9$ , H аром.); 7.9 (2H, д, $J = 7.9$ , H аром.); 8.5 (1H, т, $J = 6.1$ , $\text{CONHCH}_2$ ); 14.0 (1H, уш. с, NH триазол)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1d-f** и **2f-i** сигнал группы  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$  проявляется при 3.51–3.55 м. д., тогда как сигнал группы  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$  продуктов **5a-d** наблюдается в более слабом поле – при 4.34–4.42 м. д. В ИК спектрах соединений **5a-d** отсутствует полоса поглощения связи S–H ( $2280\text{--}2550\text{ см}^{-1}$ ) и наблюдается полоса поглощения связи C=S ( $1230\text{--}1240\text{ см}^{-1}$  [4]), что указывает на существование **5a-d** в тионной форме, которая является предпочтительной для производных 1,2,4-триазолов [5]. Есть основания полагать, что реакция протекает по N(1), так как известно, что алкилирование 3-арил-5-алкилтио-1,2,4-триазолов проходит в основном по положению N(1), тогда как продукты алкилирования по N(4) почти не образуются [6, 7]. По всей видимости, движущей силой данной изомеризации является термодинамический фактор. Связь C–N энергетически более выгодна, чем связь C–S (для сравнения: прочность связей Alk–SH и Ph–SH – 69 и 86, а Alk–NH<sub>2</sub> и Ph–NH<sub>2</sub>, соответственно, 87 и 104 ккал/моль [8]).

Очевидно, превращения 2-арил-5-R-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло-[5,1-*b*][1,3]тиазин-7-онов **1a-f** в соединения **3**, **4a-c** и **5a-d** протекают через стадию образования 3-пропанамидов **2a-i**, которые под действием оснований или высокой температуры, по всей видимости, отщепляют протон, образуя при этом карбанион **6**.



Последний, вероятно, преобразуется в интермедиат **7**, а дальнейшее направление реакции зависит от наличия или отсутствия заместителя в акриламидах **8**. При  $\text{R}^1 = \text{Ar}$  двойная связь 3-арилакриламида является частью сопряженной системы и поэтому неактивна даже при высоких температурах, и процесс останавливается на стадии образования триазолинтиона **3** и 3-арилакриламидов **4**. В незамещенных ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) акриламидах двойная связь, как известно, весьма реакционноспособна и легко реагирует с анионом **7**, превращаясь в продукт **5**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian 300 (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках КВг.

**3-R-3-(5-Арил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)пропанамида 2a-i.** Раствор 10 ммоль 2-арил-5-R-5,6-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тиазин-7-она **1a-f** и 12 ммоль амина в 10 мл этанола кипятят 30 мин с обратным холодильником и охлаждают. Выпавший осадок пропанамида **2a-i** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Выходы и т. пл. пропанамидов **2a-i** приведены в табл. 1.

**Аминолиз соединений 1a и 2a-c.** Раствор 5 ммоль триазолотиазина **1a** или пропанамида **2a-c** в 7 мл соответствующего амина кипятят 30 мин с обратным холодильником и отгоняют избыток амина в вакууме. Реакционную массу экстрагируют горячим этанолом (2 × 5 мл), отфильтровывают триазолинтион **3**, фильтрат упаривают до объема 3 мл и охлаждают. Выпавший 3-арилакриламид **4a-c** отфильтровывают и высушивают.

**3-(3-Арил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)пропанамида 5a-d.** Раствор 5 ммоль триазолотиазинона **1d-f** или пропанамида **2f-i** в 5 мл анилина (бензиламина) кипятят с обратным холодильником 2 ч. Реакционную массу охлаждают, добавляют к ней 10 мл эфира и выпавший в осадок пропанамида **5a-d** отфильтровывают и высушивают.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Брицун, В. В. Пироженко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **37**, 1102 (2001).
2. В. Н. Брицун, М. О. Лозинский, *ХГС*, 955 (2002).
3. M. I. Ali, A. A. Soliman, *J. Prakt. Chem.*, **325**, 869 (1983).
4. А. Гордон, Р. Форд, *Справочник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 223.
5. Е. Д. Штефан, В. Ю. Введенский, *Успехи химии*, **65**, 326 (1996).
6. J. L. Barascut, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1** (Pt. 2), 323 (1973).
7. M. Uda, Y. Hisazumi, K. Sato, S. Kubota, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 3103 (1976).
8. S. Patai, *The Chemistry of the Thiol Group*, Pt. 1, J. Wiley & Sons, London, New York, 1974, 160.
9. K. S. Dhaka, J. Mohan, V. K. Chadha, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **12** (5), 485 (1974).
10. G. Tsatsas, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **11-12**, 1011 (1947).
11. И. Л. Кнунянц, Н. П. Гамбарян, *Изв. АН СССР, Отд. хим. наук*, 834 (1957).

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

*Поступило в редакцию 28.12.2003*