

В. Н. Брицун, М. О. Лозинский

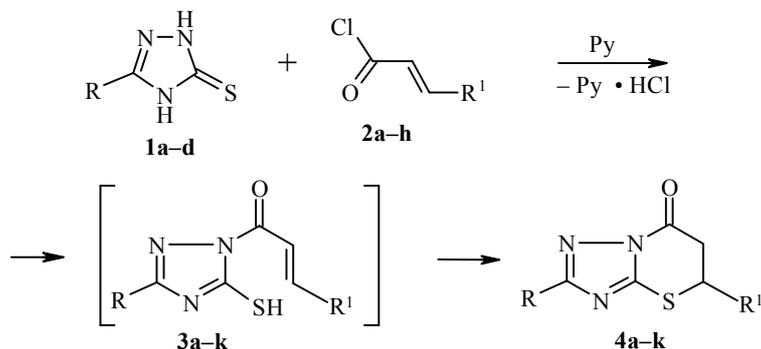
СИНТЕЗ
2-R-5-Ar(Het)-5,6-ДИГИДРО-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*b*][1,3]-
ТИАЗИН-7-ОНОВ

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**).



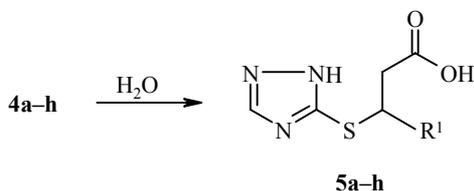
1a, 3, 4 a–h R = H; **1b, 3, 4 i** R = Ph; **1c, 3, 4 j** R = *p*-MeOC₆H₄;
1d, 3, 4 k R = *p*-NO₂C₆H₄; **2–4 a, 3, 4 i–k** R¹ = Ph; **2–4 b** R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃,
c R¹ = *p*-NO₂C₆H₄, **d** R¹ = *p*-ClC₆H₄, **e** R¹ = *p*-FC₆H₄, **f** R¹ = нафтил-1,
g R¹ = 3,4-метилендиоксифенил, **h** R¹ = тиенил-2

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 триазолотиазины **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> -, <i>m</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