

УДК 547.792.9

СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-6-АРИЛ(АРИЛАМИНО)-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*]-[1,3,4]ТИАДИАЗИНОВ

© А. М. Демченко,^{@1} В. А. Янченко,¹ М. О. Лозинский²

¹Черниговский государственный педагогический университет
14038, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53; e-mail: demch@cp.relc.com

²Институт органической химии Национальной академии наук Украины

Поступило 25 IX 2002

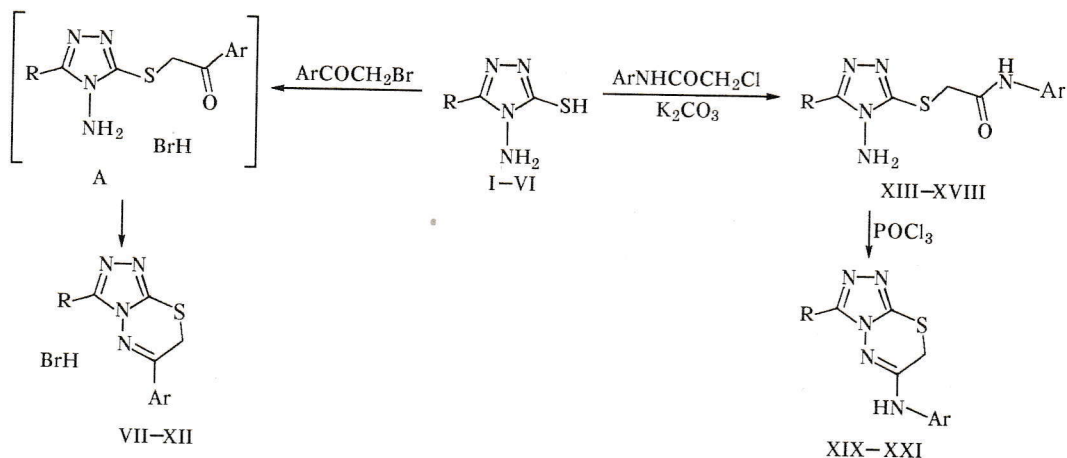
Из 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов и замещенных 2-хлорацетанилидов синтезированы соответствующие N¹-арил-2-(4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамиды, циклизующиеся при кипячении в хлорокиси фосфора с образованием 3-алкил-6-ариламино-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Гидробромиды 3-алкил-6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов получены при взаимодействии 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с замещенными фенацилбромидами.

Конденсированные производные 1,2,4-триазолов обладают широким спектром биологического действия, проявляя антибактериальную [1, 2], противовирусную, противовоспалительную и другие виды активности [3]. Ранее на ограниченном числе примеров было показано, что 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы (I) реагируют с различными алкилирующими реагентами: иодистым метилом [1], хлорацетонитрилом [2, 4], хлоруксусной кислотой [5] и замещенным фенацилбромидом [5–8].

Интерес к гетероциклическим N-ариламидам связан с получением на их основе анальгетиков

нового поколения [9]. Нами была предпринята попытка получить N-ариламидиновую структуру с [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиновым ядром. Наличие анилинового остатка в положении 6 значительно расширяет комбинационные возможности синтеза на основе таких соединений.

Мы получали производные 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина на основе 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (I–VI) с использованием как известной реакции с производными фенацилбромидов, так и реакции с замещенными α-хлорацетанилидами.



R = H (I, VII, XIII, XIX), CH₃ (II, VIII, XIV, XX), C₂H₅ (III, IX, XV), *n*-C₃H₇ (IV, X, XVI), *n*-C₄H₉ (V, XI, XVII), CF₃ (VI, XII, XVIII, XXI); Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 2,3-Me₂C₄H₃ (в), 2-MeO-C₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д), 2-MeOC₆H₄ (е), 4-EtOC₆H₄ (ж), 4-PhOC₆H₄ (з), 3,4-MeO₂C₆H₃ (и), 3,4-(CH₂O)₂C₆H₃ (к), 4-FC₆H₄ (л), 4-ClC₆H₄ (м), 4-BrC₆H₄ (н), 3,4-Cl₂C₆H₄ (о), 4-NO₂C₆H₄ (п), 3-CF₃C₆H₄ (р).

Исходные 4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы (I—VI) были получены нагреванием сульфанилкарбогидразида с карбоновыми кислотами [10, 11]. Взаимодействие тиолов (I—VI) с замещенными α -хлорацетанилидами гладко протекает с образованием замещенных N¹-арил-2-(4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамидов (XIII—XVIII). При кипячении последних с хлорокисью фосфора происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 3-алкил-6-ариламино-7Н-

[1,2,4] триазоло [3,4-*b*] [1,3,4] тиадиазинов (XIX—XXI).

Структура соединений (VII—XIX) подтверждена спектральными данными, состав — элементным анализом. В спектрах ЯМР ¹H S-ацетанилидов (XIII—XVIII) присутствует двухпротонный синглет метиленовой группы SCH₂ в области 4.0—4.5 м.д. и двухпротонный синглет аминогруппы в области δ 5.8—6.3 м.д. Сигнал протона амидной группы NH наблюдается в виде уширенного синглета в интервале

Таблица 1

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа 3-алкил-6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазинов (VII—XII), N¹-арил-2-(4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамидов (XIII—XVIII) и 6-ариламино-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазинов (XIX—XXI)

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			N	S		N	S
VII _и	83	241	15.4	8.69	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S · HBr	15.7	8.96
VII _к	76	185	15.6	9.24	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S · HBr	15.8	9.00
VII _л	69	192	18.0	10.0	C ₁₀ H ₇ FN ₄ S · HBr	17.8	10.2
VII _м	82	218	16.7	9.51	C ₁₀ H ₇ ClN ₄ S · HBr	16.9	9.65
VII _п	73	>250	20.2	9.42	C ₁₀ H ₇ N ₅ O ₂ S · HBr	20.5	9.35
VIII _а	86	217	18.3	10.5	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ S · HBr	18.0	10.3
VIII _б	78	211	17.4	9.98	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ S · HBr	17.2	9.84
VIII _ж	73	131	15.7	8.85	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OS · HBr	15.8	9.00
VIII _м	77	212	16.0	9.03	C ₁₁ H ₉ ClN ₄ S · HBr	16.2	9.26
IX _б	79	201	16.3	9.69	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S · HBr	16.5	9.43
IX _д	83	236	15.5	8.93	C ₁₃ H ₁₄ rN ₄ OS · HBr	15.8	9.00
IX _к	78	168	14.9	8.64	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S · HBr	14.6	8.35
IX _л	69	189	16.7	9.65	C ₁₂ H ₁₁ FN ₄ S · HBr	16.3	9.32
IX _м	80	214	15.9	9.12	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₄ S · HBr	15.6	8.90
X _м	91	178	14.9	8.39	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₄ S · HBr	15.0	8.56
XI _а	82	131	15.7	9.31	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S · HBr	15.9	9.06
XI _н	82	223	13.1	7.67	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₄ S · HBr	13.0	7.40
XI _о	89	229	13.1	7.79	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ S · HBr	13.3	7.58
XII _д	72	164	14.5	8.37	C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₄ OS · HBr	14.2	8.10
XII _и	74	198	13.0	7.34	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ S · HBr	13.2	7.52
XII _м	74	192	13.8	8.26	C ₁₁ H ₆ ClF ₃ N ₄ S · HBr	14.0	8.01
XIII _р	72	146	21.8	10.3	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ N ₅ OS	22.1	10.1
XIV _в	84	173	24.2	10.6	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ OS	24.0	11.0
XIV _д	94	158	23.7	10.7	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	23.9	10.9
XIV _ж	83	226	23.0	10.3	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	22.8	10.1
XIV _м	91	211	23.2	10.5	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₅ OS	23.5	10.7
XV _з	84	219	19.1	8.39	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	18.9	8.67
XV _о	94	176	20.3	9.07	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ OS	20.2	9.25
XVI _ж	96	146	21.1	9.41	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	20.9	9.55
XVI _р	82	149	19.6	9.16	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ OS	19.5	8.91
XVII _д	87	145	20.7	9.31	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	20.9	9.55
XVIII _г	86	126	20.1	9.37	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₂ S	20.2	9.22
XVIII _к	80	178	18.8	8.38	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃ S	18.7	8.53
XVIII _м	82	177	19.8	9.35	C ₁₁ H ₉ ClF ₃ N ₅ OS	19.9	9.10
XIX _о	62	>250	23.4	10.4	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₅ S	23.3	10.7
XX _в	83	>250	25.3	11.9	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ S	25.5	11.7
XX _ж	93	>250	21.3	10.1	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ OS · HCl	21.5	9.83
XX _м	74	>250	22.4	10.3	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ S · HCl	22.1	10.1
XXI _м	77	>250	21.2	9.31	C ₁₁ H ₇ ClF ₃ N ₅ S	21.0	9.59

9.8—10.3 м.д. Протоны как алкильных заместителей в положении 5, так и арильных заместителей ацетамидного фрагмента молекулы резонируют в характерных для них областях. Отличительной особенностью спектров соединений (XIX—XXI) от S-ацетанилидов является

исчезновение двухпротонного синглета аминогруппы и относительно небольшое смещение сигнала амидного и ароматических протонов в область слабого поля. Аналитические характеристики соединений (VII—XIX) приведены в табл. 1, спектральные данные — в табл. 2.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H 3-алкил-6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (VII—XII), N^1 -арил-2-(4-амино-5-алкил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилацетамидов (XIII—XVIII) и 6-ариламино-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (XIX—XXI), δ , м.д.

№ соединения	SCH_2 с	Н аром.	NH_2 с	NH уш. с	Прочие сигналы
VIIи	4.16	7.11–7.57 м (3Н)	–	–	3.84 с (6Н, OCH_3), 9.12 с (1Н, 3-CH)
VIIк	4.37	7.01–7.51 м (3Н)	–	–	4.31 т (4Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 9.11 с (1Н, 3-CH)
VIIл	4.38	7.38 и 8.07 д.т (4Н)	–	–	9.01 с (1Н, H^{β})
VIIм	4.44	7.66 и 7.98 д.д (4Н)	–	–	9.13 с (1Н, H^{β})
VIIп	4.44	8.23 и 8.36 д.д (4Н)	–	–	8.96 с (1Н, H^{β})
VIIа	4.47	7.67–8.07 м (5Н)	–	–	2.60 с (3Н, CH_3)
VIIIб	4.17	7.27 и 7.88 д.д (4Н)	–	–	2.42 с (3Н, CH_3), 2.52 с (3Н, CH_3)
VIIIж	4.89	6.97 и 7.98 д.д (4Н)	–	–	1.42 т (3Н, CH_3), 2.45 с (3Н, CH_3), 4.14 к (2Н, OCH_2)
VIIIм	4.37	7.63 и 8.05 д.д (4Н)	–	–	2.48 с (3Н, CH_3)
IXб	4.38	7.37 и 7.94 д.д (4Н)	–	–	1.36 т (3Н, CH_3), 2.52 с (3Н, CH_3), 2.97 к (2Н, CH_2)
IXд	4.46	7.12 и 8.06 д.д (4Н)	–	–	1.33 т (3Н, CH_3), 2.97 к (2Н, CH_2), 3.87 с (3Н, OCH_3)
IXк	4.41	7.04–7.57 м (3Н)	–	–	1.31 т (3Н, CH_3), 2.96 к (2Н, CH_2), 4.32 т (4Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)
IXл	4.42	7.43 и 8.08 д.т (4Н)	–	–	1.32 т (3Н, CH_3), 2.92 к (2Н, CH_2)
IXм	4.49	7.65 и 8.07 д.д (4Н)	–	–	1.31 т (3Н, CH_3), 2.97 к (2Н, CH_2)
Xм	4.36	7.48 и 8.04 д.д (4Н)	–	–	1.06 т (3Н, CH_3), 1.84 м (2Н, CH_2), 2.91 т (2Н, CH_2)
XIа	4.38	7.58–8.02 м (5Н)	–	–	0.94 т (3Н, CH_3), 1.43 м (2Н, CH_2), 1.76 к (2Н, CH_2), 2.94 т (2Н, CH_2)
XIн	4.36	7.76 и 7.94 д.д (4Н)	–	–	0.95 т (3Н, CH_3), 1.42 м (2Н, CH_2), 1.74 к (2Н, CH_2), 2.89 т (2Н, CH_2)
XIo	4.38	7.78–8.22 м (3Н)	–	–	0.94 т (3Н, CH_3), 1.43 м (2Н, CH_2), 1.74 к (2Н, CH_2), 2.91 т (2Н, CH_2)
XIIд	4.48	7.11 и 7.98 д.д (4Н)	–	–	3.88 с (3Н, OCH_3)
XIIи	4.53	7.15–7.63 м (3Н)	–	–	3.84 с (3Н, OCH_3), 3.87 с (3Н, OCH_3)
XIIм	4.41	7.50 и 8.04 д.д (4Н)	–	–	–
XIIIр	4.13	7.40–8.07 м (4Н)	6.12	10.7	8.46 с (1Н, H^{β})
XIVв	3.94	6.92–7.31 м (3Н)	5.71	9.66	2.11 с (3Н, CH_3), 2.28 с (3Н, CH_3), 2.34 с (3Н, CH_3)
XIVд	4.02	6.86 и 7.48 д.д (4Н)	5.90	10.2	2.28 с (3Н, CH_3), 3.71 с (3Н, OCH_3)
XIVж	4.02	6.84 и 7.43 д.д (4Н)	5.89	10.2	1.30 т (3Н, CH_3), 2.28 с (3Н, CH_3), 3.96 к (2Н, OCH_2)
XIVм	4.02	7.31 и 7.58 д.д (4Н)	5.83	10.4	2.31 с (3Н, CH_3)
XVз	4.01	6.95–7.49 м (9Н)	5.81	10.3	–
XVo	4.02	7.48–7.93 м (3Н)	5.81	10.6	1.24 т (3Н, CH_3), 2.69 к (2Н, CH_2)
XVIж	3.97	6.83 и 7.43 д.д (4Н)	5.78	10.1	0.96 т (3Н, CH_3), 1.33 т (3Н, CH_3), 1.72 м (2Н, CH_2), 2.66 т (2Н, CH_2), 3.99 к (2Н, OCH_2)
XVIр	4.07	7.40–8.05 м (4Н)	5.88	10.7	0.92 т (3Н, CH_3), 1.66 м (2Н, CH_2), 2.64 т (2Н, CH_2)
XVIIд	4.01	6.86 и 7.48 д.д (4Н)	5.88	10.2	0.89 т (3Н, CH_3), 1.35 м (2Н, CH_2), 1.64 к (2Н, CH_2), 2.65 т (2Н, CH_2), 3.71 с (3Н, OCH_3)
XVIIIг	4.11	6.83–8.00 м (4Н)	6.12	9.58	3.86 с (3Н, OCH_3)
XVIIIк	4.05	6.69–7.15 м (3Н)	6.02	9.86	4.20 с (4Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)
XVIIIм	4.12	7.22 и 7.57 д.д (4Н)	6.10	10.3	–
XIXо	3.96	7.57–8.05 м (3Н)	–	8.89	9.01 с (1Н, H^{β})
XXв	3.92	7.05–7.27 м (3Н)	–	8.93	2.14 с (3Н, CH_3), 2.19 с (3Н, CH_3), 2.26 с (3Н, CH_3)
XXж	4.00	6.95 и 7.63 д.д (4Н)	–	9.87	1.31 т (3Н, CH_3), 2.46 с (3Н, CH_3), 3.98 к (2Н, OCH_2)
XXм	3.88	7.27 и 7.71 д.д (4Н)	–	9.75	2.46 с (3Н, CH_3)
XXIм	3.96	7.28 и 7.68 д.д (4Н)	–	9.78	–

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H исследованных соединений получали на приборе Bruker-300 с рабочей частотой 300 МГц (растворы в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт — ТМС).

Гидробромиды 3-алкил-6-арил-7H-[1,2,4]-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов (VII—XII). Реакционную смесь из 10 ммоль 4-амино-5-алкил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (I—VI) и 10 ммоль α -галогенкетона в 20—30 мл этилацетата кипятили 2—3 ч, затем охлаждали, бесцветный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола либо смеси этанол—ДМФА.

N^1 -Арил-2-(4-амино-5-алкил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамиды (XIII—XVIII). К раствору 10 ммоль в 40 мл водного этанола, содержащего 10 ммоль КОН, прибавляли раствор 10 ммоль 2-хлорацетанилида в 20 мл этанола. Реакционную смесь кипятили 30 мин и охлаждали, после чего добавляли 50—60 мл воды, бесцветный осадок отфильтровывали, промывали водой, перекристаллизовывали из этанола.

3-Алкил-6-ариламино-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины (XIXo, XXb, XXIм). 10 ммоль N^1 -арил-2-(4-амино-5-алкил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамида (XIIIo, XIVb, XVIIIм) в 20—30 мл POCl_3 кипятили 2—3 ч, избыток POCl_3 выпаривали в вакууме досуха и к маслянистому остатку приливали 50 мл 10% -ного раствора КОН. Закристаллизовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол—ДМФА.

Гидрохлориды 3-метил-6-ариламино-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины (XXж, м). 10 ммоль N^1 -арил-2-(4-амино-5-алкил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамида (XIVж, м) в 20—30 мл POCl_3 кипятили 2—3 ч, избыток POCl_3 выпаривали в вакууме досуха, маслянистый остаток растирали в 50 мл этилового эфира. Закристаллизовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол—ДМФА.

Список литературы

1. Hosur M.C., Talawar M.B., Laddi U.V., Bennur R.S., Bennur S.C. *Indian J. Chem.* 1995, 707.
2. Eweiss N.F., Bahajaj A.A. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 1173.
3. Zhang Zi-Yi, Sun Xiao-Wen. *Heterocycles.* 1998, 48, 561.
4. Eweiss N.F., Bahajaj A.A., Elsherbini E.A. *J. Heterocyclic Chem.* 1986, 23, 1451.
5. Mohan J., Kumar V. *Indian J. Chem.* 1998, 183.
6. Vainilavicius P., Smicius R., Jakubkiene V., Tumkevicius S. *Monatsh. Chem.* 2001, 132, 825.
7. Колос Н.Н., Орлов В.Д., Слободина Е.Ю., Юрьева Е.Ю., Коршунов С.П., Зыонг ван Туэ. *ХГС.* 1992, 267.
8. Дябло О.В., Пожарский А.Ф. *ХГС.* 1997, 1155.
9. Демченко А.М., Бухтиярова Т.А., Назаренко К.Г., Лозинский М.О. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. М.: Иридиум-Пресс, 2001. Т. 1. С. 291.
10. Potts K.T., Huseby R.M. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3528.
11. Gakhar H.K., Gill J.K. *Monatsh. Chem.* 1985, 116, 633.