

УДК 548.737

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЭТИЛ 6-АРИЛ-3-МЕТИЛ-6,7-ДИГИДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗИН-7-КАРБОКСИЛАТА

А.М.Демченко, В.А.Янченко, А.В.Гутов\*, А.Н.Чернега\*, М.О.Лозинский\*

Черниговский государственный педагогический университет им. Т.Г.Шевченко, 14038, г. Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53. E-mail: demch@cn.recl.com

\*Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин; хиральные центры; рентгеноструктурный анализ

Конденсацией 4-арилденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этилхлорацетатом синтезирован ряд производных 6-арил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилата. Строение полученных соединений было доказано методами спектроскопии ПМР и рентгеноструктурного анализа.

## SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ETHYL 6-ARYL-3-METHYL-6,7-DIHYDRO-5Н-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZINE-7-CARBOXYLATES

A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, A.V. Gutov, A.N. Chernega, M.O. Lozinsky

By the condensation of 4-arylideneamino-5-methyl-4Н-1,2,4-triazole-3-thioles with ethyl chloroacetate a number of 6-aryl-3-methyl-6,7-dihydro-5Н-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylate derivatives has been synthesized. The structure of the compounds obtained has been proven by the NMR spectroscopy and X-ray single crystal diffraction analysis.

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛ 6-АРИЛ-3-МЕТИЛ-6,7-ДИГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4] ТІАДІАЗИН-7-КАРБОКСИЛАТУ

А.М.Демченко, В.О.Янченко, О.В.Гутов, О.М.Чернега, М.О.Лозинський

Конденсацією 4-ариліденаміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з етилхлорацетатом синтезовано ряд похідних 6-арил-3-метил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-карбоксилату. Будова останніх була доведена методами спектроскопії ПМР і рентгеноструктурним аналізом.

Синтез насыщенных 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов осуществляется либо восстановлением [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинового ядра [1, 2], либо конденсацией 5-*R*-4-(1-арилметилденамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов фенацилбромидами в присутствии двойного избытка триэтиламина [2, 3]. Использование в последней реакции замещенных ароматических  $\alpha$ -хлорацетанилидов позволило нам осуществить синтез *N*7,6-диарил-3-*R*-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксамидов [4].

Наличие в системе 6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина двух хиральных центров обуславливает образование четырех теоретически возможных стереоизомеров. Так алкилирование 4-арилденамино-2-метил-5-метилтио-2Н-1,2,4-триазол-3(4Н)-тионов замещенными фенацилбромидами приводит к образованию бромидов 7-арил-6-арил-6,7-дигидро-1-метил-3-метилтио-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиния. Рентгеноструктурным анализом было установлено, что продукт циклизации состоит из смеси двух стереоизомеров в соотношении 3:2 с преобладанием транс-изомера [3]. При алкилировании

4-арилденамино-5-*R*-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов замещенными фенацилбромидами и этилхлорацетатом был выделен один изомер, для которого авторы предположили цис-расположение радика-

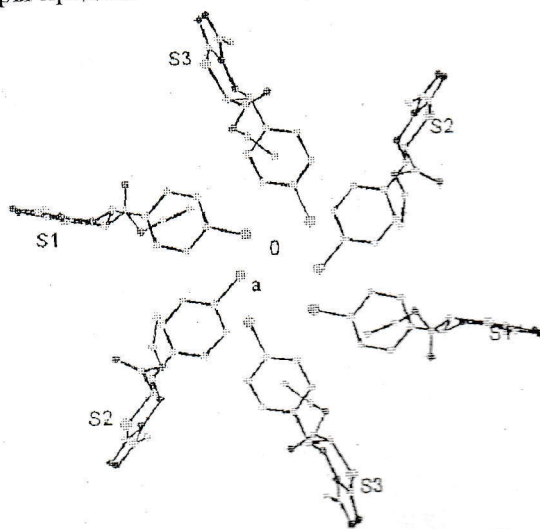
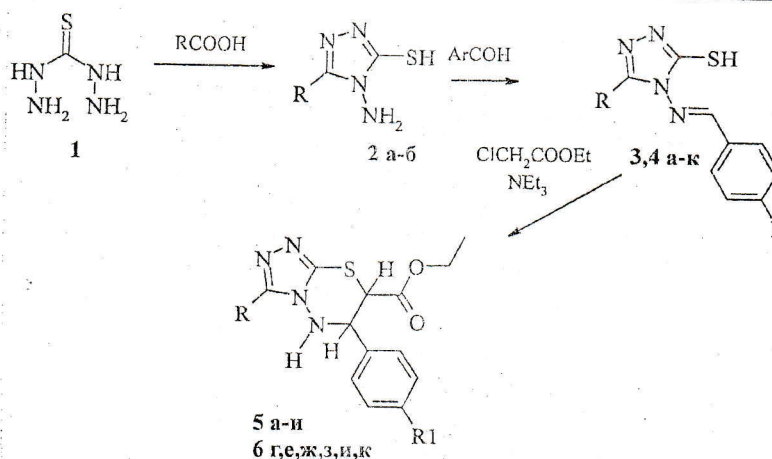


Рис. 1. Кристаллическая упаковка соединения 5б (проекция на плоскость *bc*).



2а,3,5 R=CH<sub>3</sub>, 2б,4,6 R=CF<sub>3</sub>; 3,4,5,6 R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> (а), R<sub>1</sub>=Cl (б), R<sub>1</sub>=F (в), R<sub>1</sub>=OH (г), R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub> (д), R<sub>1</sub>=3,4(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (е), R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ж), R<sub>1</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (з), R<sub>1</sub>=COOMe (и), R<sub>1</sub>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (к)

Схема

лов при шестом и седьмом атоме углерода в триазоло[3,4-б][1,3,4]тиадиазиновой системе. Предположение было сделано на основании констант спин-спинового взаимодействия в триаде SC<sub>(7)</sub>H-C<sub>(6)</sub>H-N<sub>(5)</sub>H [2] (схема).

Спектры ПМР продуктов взаимодействия 4-арилденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этил хлорацетатом, полученным по методу [2], указывают на образование только одного стереоизомера (отсутствие кратного дублирования сигналов). Однопротонный дублет SCH-группы проявляется в области δ 4.47-4.80 м.д., а однопротон-

ный триплет NHCH-группы — в области δ 4.41-5.04 м.д. Однопротонный дублет NHCH-группы зарегистрирован при δ 6.72-7.49 м.д.

Строение соединения 5б было однозначно доказано рентгеноструктурным методом. Установлено, что в кристалле данного соединения имеются 3 симметрически независимые молекулы 5б(А), 5б(Б) и 5б(В), организованные в “веерообразную” структуру (рис. 1). Геометрические параметры этих молекул достаточно близки. Общий вид молекулы 5б(А), а также основные длины связей и валентные углы приведены на рис. 2.

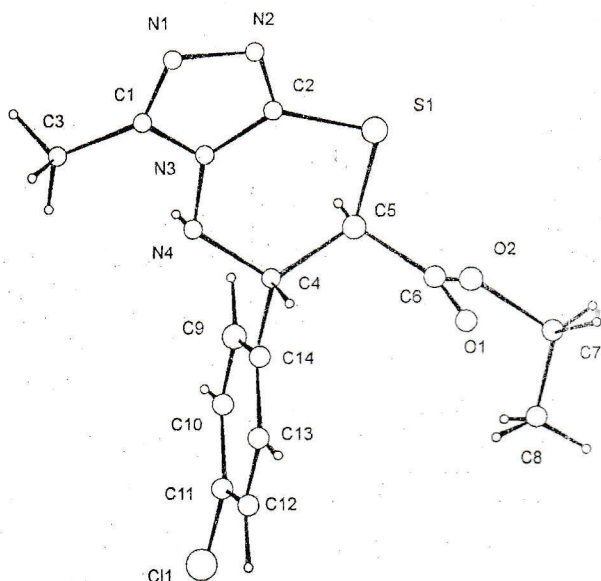


Рис. 2. Общий вид молекулы 5б(А). Основные длины связей (А°) и валентные углы (град.): C1(1)-C(11) 1.730(5), S(1)-C(2) 1.702(5), S(1)-C(5) 1.821(5), O(1)-C(6) 1.195(6), O(2)-C(6) 1.296(6), O(2)-C(7) 1.476(8), N(1)-N(2) 1.381(7), N(1)-C(1) 1.303(7), N(2)-C(2) 1.302(6), N(3)-N(4) 1.416(5), N(3)-C(1) 1.339(6), N(3)-C(2) 1.351(6), N(4)-C(4) 1.451(5); C(2)S(1)C(5) 100.4(2), N(2)N(1)C(1) 107.2(4), N(1)N(2)C(2) 107.1(4), N(4)N(3)C(1) 125.5(4), N(4)N(3)C(2) 128.5(4), C(1)N(3)C(2) 105.9(4), N(3)N(4)C(4) 111.2(3).

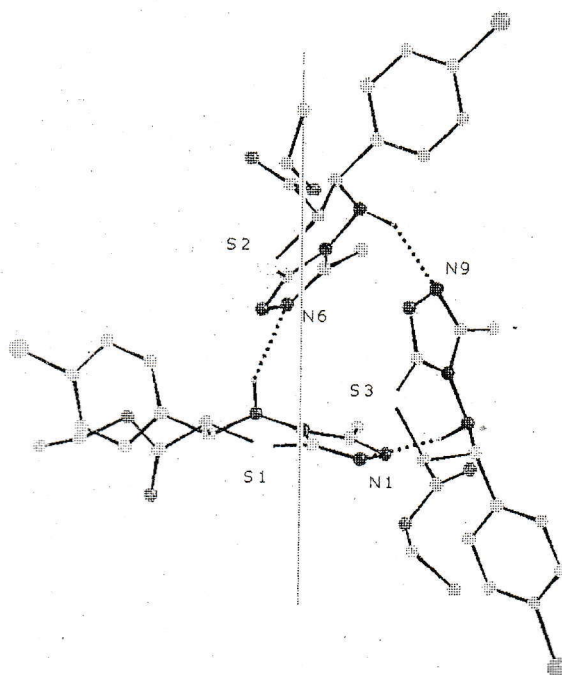
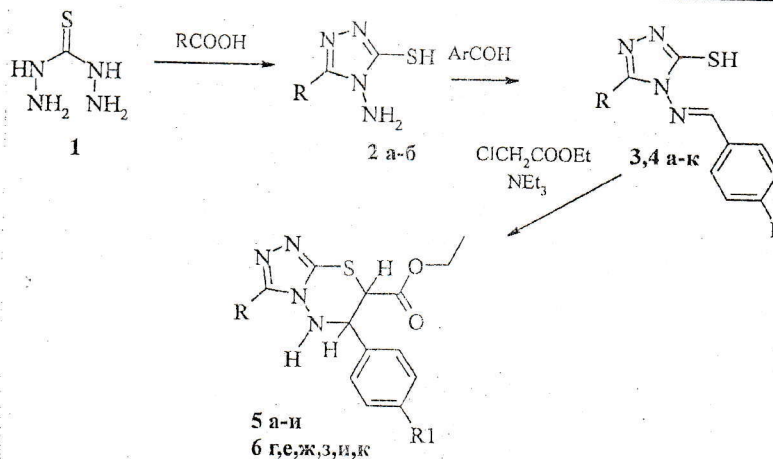


Рис. 3. Циклические тримеры, образованные в кристалле соединения 5б за счет межмолекулярных водородных связей N-H...N. N(4)-H...N(6) [N...N 2.975(6), H...N 2.20(5) А°, NHN 150(3)°], N(8)-H...N(9) [N...N 2.900(6), H...N 2.02(5) А°, NHN 148(3)°] и N(12)-H...N(2) [N...N 3.043(6), H...N 2.10(5) А°, NHN 151(3)°].



2а,3,5 R=CH<sub>3</sub>, 2б,4,6 R=CF<sub>3</sub>; 3,4,5,6 R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> (а), R<sub>1</sub>=Cl (б), R<sub>1</sub>=F (в), R<sub>1</sub>=OH (г), R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub> (д), R<sub>1</sub>=3,4(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (е), R<sub>1</sub>=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ж), R<sub>1</sub>=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (з), R<sub>1</sub>=COOMe (и), R<sub>1</sub>=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (к)

Схема

лов при шестом и седьмом атоме углерода в триазоло[3,4-б][1,3,4]тиадиазиновой системе. Предположение было сделано на основании констант спин-спинового взаимодействия в триаде SC(7)H-C(6)H-N(5)H [2] (схема).

Спектры ПМР продуктов взаимодействия 4-арилденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этил хлорацетатом, полученным по методу [2], указывают на образование только одного стереоизомера (отсутствие кратного дублирования сигналов). Однопротонный дублет SCH-группы проявляется в области δ 4.47-4.80 м.д., а однопротон-

ный триплет NHCH-группы — в области δ 4.41-5.04 м.д. Однопротонный дублет NHCH-группы зарегистрирован при δ 6.72-7.49 м.д.

Строение соединения 5б было однозначно доказано рентгеноструктурным методом. Установлено, что в кристалле данного соединения имеются 3 симметрически независимые молекулы 5б(А), 5б(Б) и 5б(В), организованные в “веерообразную” структуру (рис. 1). Геометрические параметры этих молекул достаточно близки. Общий вид молекулы 5б(А), а также основные длины связей и валентные углы приведены на рис. 2.

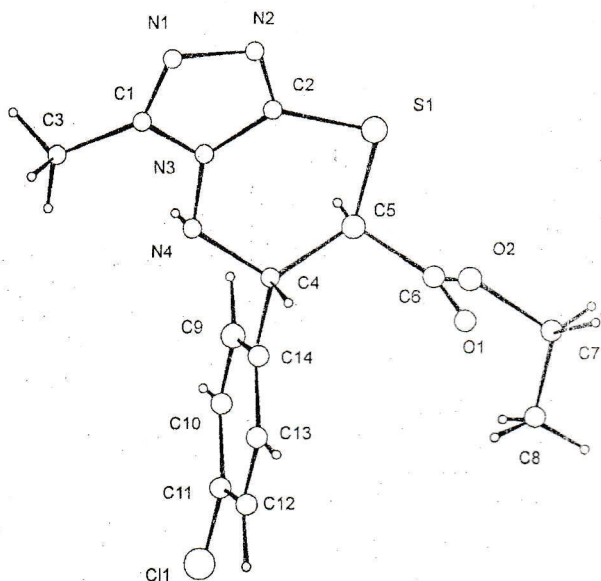


Рис. 2. Общий вид молекулы 5б(А). Основные длины связей (А°) и валентные углы (град.): C1(1)-C(11) 1.730(5), S(1)-C(2) 1.702(5), S(1)-C(5) 1.821(5), O(1)-C(6) 1.195(6), O(2)-C(6) 1.296(6), O(2)-C(7) 1.476(8), N(1)-N(2) 1.381(7), N(1)-C(1) 1.303(7), N(2)-C(2) 1.302(6), N(3)-N(4) 1.416(5), N(3)-C(1) 1.339(6), N(3)-C(2) 1.351(6), N(4)-C(4) 1.451(5); C(2)S(1)C(5) 100.4(2), N(2)N(1)C(1) 107.2(4), N(1)N(2)C(2) 107.1(4), N(4)N(3)C(1) 125.5(4), N(4)N(3)C(2) 128.5(4), C(1)N(3)C(2) 105.9(4), N(3)N(4)C(4) 111.2(3).

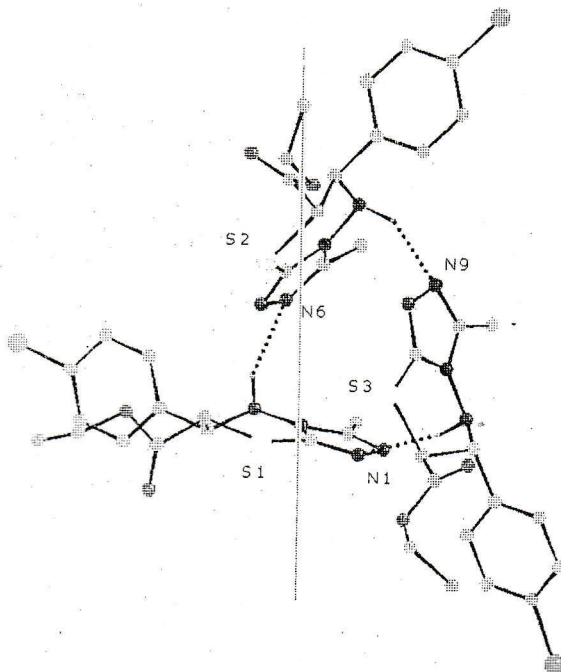


Рис. 3. Циклические тримеры, образованные в кристалле соединения 5б за счет межмолекулярных водородных связей N-H...N. N(4)-H...N(6) [N...N 2.975(6), H...N 2.20(5) А°, NHN 150(3)°], N(8)-H...N(9) [N...N 2.900(6), H...N 2.02(5) А°, NHN 148(3)°] и N(12)-H...N(2) [N...N 3.043(6), H...N 2.10(5) А°, NHN 151(3)°].

Свойства синтезированных соединений 3а-6к

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
			N		N
3а	84	205-6	24,3	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	24,1
3б	79	193-4	22,1	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> S	22,2
3в	87	174-6	23,8	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> S	23,7
3г	69	199-200	24,0	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	23,9
3д	73	194	22,5	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	22,6
3е	80	221-2	20,2	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	20,1
3з	84	200-1	26,6	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S	26,8
4б	71	198-9	18,1	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	18,3
4в	82	162-3	19,3	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> F <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	19,3
4е	77	170-1	17,7	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> S	17,8
4ж	87	235	16,8	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	16,9
4з	75	201-2	22,0	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	22,2
4и	83	183-4	17,2	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,0
5а	67	185-6	17,3	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,6
5б	71	176-7	15,3	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	15,5
5в	63	161-3	17,6	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	17,4
5г	73	204-6	17,2	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	17,5
5д	69	156-8	16,5	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	16,7
5е	60	171-3	15,2	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,4
5ж	74	133-5	16,0	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	16,2
5з	59	210-2	20,3	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	20,1
5и	68	184-6	15,2	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	15,4
5к	64	160-1	15,9	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	16,1
6г	70	202-3	15,2	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	15,0
6е	63	128	13,3	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	13,4
6ж	59	132-4	14,1	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	14,0
6з	67	149-50	17,1	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	17,4
6к	55	151-2	13,7	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	13,9

$-21 \leq k \leq 21$ ,  $-22 \leq l \leq 22$ ). Всего было собрано 8857 отражений (из них 8846 являются симметрически независимыми,  $R_{int} = 0,016$ ). Кристаллы соединения 5б триклинные,  $a = 8,578(4)$ ,  $b = 18,270(2)$ ,  $c = 18,631(8)$ ,  $A^\circ$ ,  $\alpha = 118,84(3)$ ,  $\beta = 91,94(4)$ ,  $\gamma = 99,47^\circ$ ,  $V = 2501(2) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 338,8$ ,  $Z = 6$  (три независимые молекулы),  $d_{ввч.} = 1,35 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu = 3,31 \text{ мм}^{-1}$ ,  $F(000) = 1056,0$ , пространственная группа  $P 1 (N 2)$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [6]. В уточнении использовано 4722 отражения с  $I > 3\sigma(I)$  (607 уточняемых параметров, число отражений на параметр 7,8). Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Лишь атомы Н(4), Н(8) и Н(12) были уточ-

нены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [7] с тремя параметрами: 2,41, -0,05, и 1,72. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0,060$  и  $R_w = 0,062$ ,  $GOF = 1,150$ . Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,43 и -0,34  $e/\text{Å}^3$ . Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [8]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 5б задепонирован в Кэмбриджском банке структурных данных (CCDC 607023).

Спектры ПМР соединений 3-6 измерены на приборе "Bruker-300" с рабочей частотой 299,945 МГц (растворы в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — TMS), химсдвиги даны в м.д. (шкала  $\delta$ ).

Общая методика синтеза этил 6-арил-3-метил-6,7-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилатов (5-6). Раствор (0,01 Моль) соединения 3(4), 1,23 г (0,01 Моль) этилхлоран-

тата и 2 мл триэтиламина в 10 мл ДМФА кипятити в течение 5 минут с обратным холодильником и охлаждали. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и закристаллизовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Очищали перекристаллизацией из пропанола-2.

#### Выводы

1. Взаимодействием 4-арилиденамино-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов с этилхлорацетатом получен ряд производных этил 6-арил-3-метил-6,7-

дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоксилата.

2. Данными рентгеноструктурного анализа установлено, что в кристалле соединения 5б имеются 3 симметрически независимых молекулы, образующих “веерообразную” структуру. В силу стерических условий бензольное кольцо практически ортогонально бициклической системе — двугранный угол составляет 88,2°. За счет межмолекулярных водородных связей средней прочности молекулы соединения 5б объединены в тримеры.

#### Литература

1. George T., Tahilramani R., Dabholkar D. A. // *Ind. J. Chem.* — 1969. — Vol. 7. — P. 959.
2. Ibrahim Y.A., Ahmed H.M. Elwahy, Ayman E. M. Fiky // *Heteroatom Chem.* — 1994. — Vol. 5. — P. 321.
3. Molina P., Akajarin M., Perez de la Vega M. J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1987. — P. 1853.
4. Янченко В.А., Малышев В.В., Демченко А.М., Лозинский М.О. // *ХГС.* — 2003. — №4. — С. 631-632.
5. Kuleshova L.N., Zorkii P.M. // *Acta Cryst. (B).* — 1981. — Vol. 37. — P. 1363.
6. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS, Issue 10.* — *Chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford*, 1996.
7. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A).* — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
8. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Cryst. (A).* — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 24.02.2007 р.