

Е. Э. Клен*, Н. Н. Макарова, Ф. А. Халиуллин

ДИОКСОТИЕТАНИЛИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

1. *N*-(1,1-ДИОКСОТИЕТАН-3-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ

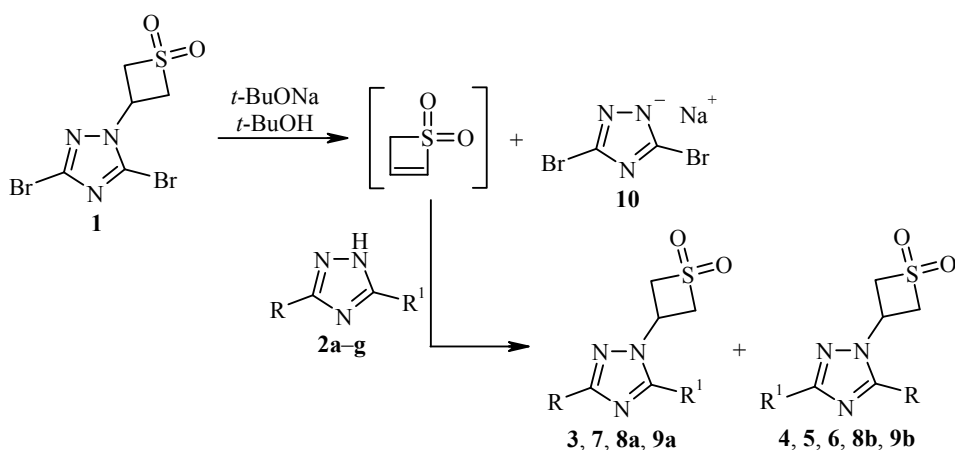
Взаимодействием натриевых солей NH-1,2,4-триазолов с 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолом – новым реагентом для диоксотиетанилирования – синтезированы 3,5-замещённые 1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолы. Реакции протекают региоспецифично по положению 2 для 5-бром-1,2,4-триазолов, содержащих в положении 3 этокси-, *изо*-пропокси- или феноксигруппу, и по положению 1 для 3-метилсульфанил-1,2,4-триазола. В случае 3-метилсульфонил-1,2,4-триазола и 5-бром-3-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-триазола реакции идут неизбирательно по положениям 1 и 2 с образованием изомерных 3-*R*-5-*R*¹- и 5-*R*-3-*R*¹-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолов.

Ключевые слова: тиетан-1,1-диоксид, 1,2,4-триазол, диоксотиетанилирование.

В литературе описаны способы получения *N*-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолов реакциями окисления *N*-(тиетан-3-ил)- и *N*-(1-оксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолов [1], предполагающие предварительное алкилирование 1,2,4-триазолов 2-хлорметилтиираном с последующим нуклеофильным замещением [2–4].

В продолжение исследований [5] нами предлагается новый способ введения тиетан-1,1-диоксидного цикла в 3,5-замещённые NH-1,2,4-триазолы, основанный на использовании 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазола (**1**) в качестве диоксотиетанилирующего реагента [6].

Установлено, что реакции NH-1,2,4-триазолов **2a–g** с соединением **1** в *трет*-бутаноле в присутствии *трет*-бутилата натрия приводят к продуктам *N*-диоксотиетанилирования – *N*-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазолам **3–9** с выходами 39–64%. По-видимому, при взаимодействии 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-1,2,4-триазола (**1**) с *трет*-бутиллатом натрия проис-



2a, 3 *R* = *R*¹ = H; **2b, 4** *R* = OEt, *R*¹ = Br; **2c, 5** *R* = O(*Pr*-*i*), *R*¹ = Br; **2d, 6** *R* = OPh, *R*¹ = Br; **2e, 7** *R* = SMe, *R*¹ = H; **2f, 8a, b** *R* = SO₂Me, *R*¹ = H; **2g, 9a, b** *R* = пиперидин-1-ил, *R*¹ = Br

ходит элиминирование тиет-1,1-диоксида, который вступает в реакцию присоединения NH-1,2,4-триазолов по Михаэлю. Известно, что тиет-1,1-диоксиды применяются в качестве акцепторов Михаэля и в присутствии оснований легко присоединяют этанол, сероводород, тиофенол и амины с образованием 3-замещённых тиетан-1,1-диоксидов с высокими выходами [7].

Состав и строение соединений **3–9** подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, а также встречным синтезом.

Реакции соединения **1** с натриевыми солями несимметричных 1,2,4-триазолов могут протекать по положениям 1, 2 и 4 триазольного цикла. При взаимодействии 3,5-дибром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-1,2,4-триазола (**1**) с незамещённым 1,2,4-триазолом (**2a**) образуется продукт присоединения по атому N-1 – 1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-1,2,4-триазол (**3**). Продукт диоксоетиетанилирования по атому N-4 не был обнаружен [5].

В случае 5-бром-3-этокси- (**2b**), 5-бром-3-изо-пропокси- (**2c**) и 5-бром-3-фенокси-1,2,4-триазолов (**2d**) реакции протекают региоспецифично по положению 2, и образуются соответственно 3-бром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-5-этокси- (**4**), 3-бром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-5-изо-пропокси- (**5**) и 3-бром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-5-фенокси-1,2,4-триазолы (**6**). Соединения **4–6** не дают депрессии температуры плавления пробы смешения с образцами, полученными по известным методикам [1, 4] окислением 3-бром-1-(тиетан-3-ил)-5-этокси-, 3-бром-5-изо-пропокси-1-(тиетан-3-ил)- и 3-бром-1-(тиетан-3-ил)-5-фенокси-1,2,4-триазолов, а их ИК спектры полностью совпадают.

В результате взаимодействия соединения **1** с 3-метилсульфанил-1,2,4-триазолом (**2e**) выделен только 1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-3-метилсульфанил-1,2,4-триазол (**7**) с выходом 63%. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** в характерных областях наблюдаются сигналы протонов тиетандиоксидного цикла [8] и метилсульфанильного остатка. Синглет протона =CH триазольного цикла регистрируется при 8.16 м. д., что подтверждает образование 3-метилсульфанилизомера [9].

Диоксоетиетанилирование 3-метилсульфонил-1,2,4-триазола (**2f**) приводит к образованию смеси двух соединений: 1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-3-метилсульфонил- (**8a**) и 1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-5-метилсульфонил-1,2,4-триазолов (**8b**). В спектре ЯМР ^1H смеси изомеров синглет протона =CH триазольного цикла 5-метилсульфонилизомера регистрируется при 9.05 м. д., а синглет 3-метилсульфонилизомера – в более слабopольной области при 9.65 м. д., что согласуется с литературными данными [9, 10]. Соотношение 3-метилсульфонил- и 5-метилсульфонилизомеров **8a** и **8b**, вычисленное по интегральным интенсивностям сигналов протонов NCH-группы, составляет 1:2 соответственно.

Реакция соединения **1** с 5-бром-3-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-триазолом (**2g**) приводит к образованию смеси изомерных 5-бром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-3-(пиперидин-1-ил)- (**9a**) и 3-бром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-триазолов (**9b**). В спектре ЯМР ^1H смеси соединений **9a** и **9b** наблюдается удвоение сигналов протонов тиетандиоксидного цикла и остатка пиперидина, что позволяет сделать вывод об образовании 3- и 5-пиперидинилизомеров **9a,b** в соотношении 2:1 (по значениям интегральных интенсивностей). Отнесение сигналов протонов к 3- и 5-изомерам проводилось на основании спектра ЯМР ^1H 5-пиперидинилизомера **9b**, синтезированного ранее реакцией 3,5-дибром-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-1,2,4-триазола с пиперидином [1, 9].

Таким образом, диоксотетанилирование протекает региоспецифично для 5-бром-1,2,4-триазолов, содержащих в положении 3 этокси-, *изо*-пропокси- или феноксигруппу, по положению 2, а для 3-метилсульфанил-1,2,4-триазола – по положению 1 триазольного цикла. Реакции 3-метилсульфонил-1,2,4-триазола и 5-бром-3-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-триазола с 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-триазолом идут неизбирательно по положениям 1 и 2 с образованием изомерных 3-*R*-5-*R*¹- и 5-*R*-3-*R*¹-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-триазолов. Соотношение изомеров зависит от характера заместителей в положениях 3 и 5 триазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Инфралам ФТ-02 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), стандарт – остаточные сигналы растворителей (7.26 м. д. для CDCl₃, 2.50 м. д. для DMSO-d₆). Элементный анализ проведён на CHNS-анализаторе Euro3000 Nekatech. Определение температуры плавления проводилось на приборе ПТП.

3,5-Дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол (**1**) синтезирован по методике [1]. 1-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол (**3**) синтезирован по методике [5].

Получение соединений 4–7, 9a,b (общая методика). К 30 мл *t*-BuOH добавляют 0.08 г (3.3 ммоль) металлического натрия и нагревают до прекращения выделения пузырьков газа. Затем прибавляют 3.0 ммоль соединения **2a–g** и 0.99 г (3.0 ммоль) 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазола (**1**). Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют воду. Осадок отфильтровывают, сушат.

3-Бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-5-этокси-1*H*-1,2,4-триазол (4). Выход 0.57 г (64%), т. пл. 169–170 °С (EtOH) (т. пл. 166–167 °С [1]). Спектральные данные соответствуют литературным [1].

3-Бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-5-изо-пропокси-1*H*-1,2,4-триазол (5). Выход 0.36 г (39%), т. пл. 154–155 °С (EtOH) (т. пл. 150–151.5 °С [1]). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1295, 1493, 1551 (C=N), 1143, 1342 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 (6H, д, *J* = 6.2, CH(CH₃)₂); 4.40–4.58 (2H, м) и 4.64–4.81 (2H, м, CH₂SCH₂); 4.96–5.20 (2H, м, OCH, NCH).

3-Бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-5-фенокси-1*H*-1,2,4-триазол (6). А. Выход 0.48 г (46%), т. пл. 246–248 °С (*n*-BuOH). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1292, 1487, 1528 (C=N, C=C), 1142, 1323 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 4.69–4.89 (4H, м, CH₂SCH₂); 5.35–5.47 (1H, м, NCH); 7.28–7.35 (1H, м, H Ph), 7.38–7.43 (2H, м, H Ph), 7.45–7.51 (2H, м, H Ph). Найдено, %: С 38.45; Н 2.81; N 12.18. C₁₁H₁₀BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 38.39; Н 2.93; N 12.21.

В. К раствору 0.94 г (3.3 ммоль) 3-бром-1-(тиетан-3-ил)-5-фенокси-1,2,4-триазола [4] в 7 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 2.76 г (30 ммоль) 37% раствора H₂O₂ и кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0.65 г (57%), т. пл. 249–250 °С (*n*-BuOH). Спектральные данные соответствуют данным соединения **6**, синтезированного по методу А.

1-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-3-метилсульфанил-1*H*-1,2,4-триазол (7). Выход 0.41 г (63%), т. пл. 147–148 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.62 (3H, с, SCH₃); 4.56–4.66 (2H, м) и 4.74–4.83 (2H, м, CH₂SCH₂); 5.15–5.25 (1H, м, NCH); 8.16 (1H, с, H-5). Найдено, %: С 32.87; Н 4.19; N 19.33. C₆H₉N₃O₂S₂. Вычислено, %: С 32.86; Н 4.14; N 19.16.

5-Бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол (9a) и 3-бром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-5-(пиперидин-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол (9b). Выход 0.53 г (53%) смеси соединений **9a** и **9b** (соотношение изомеров 2:1), т. пл. 160–162 °С

(EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.55–1.78 (6H, м, 3,4,5- CH_2 пиперидин (**9a+9b**)); 3.01–3.12 (1.32H, м, 2,6- CH_2 пиперидин (**9b**)); 3.32–3.45 (2.68H, м, 2,6- CH_2 пиперидин (**9a**)); 4.41–4.55 (2H, м) и 4.75–4.91 (2H, м, CH_2SCH_2 (**9a+9b**)); 4.96–5.06 (0.33H, м, NCH (**9b**)); 5.10–5.21 (0.67H, м, NCH (**9a**)). Найдено, %: С 35.90; Н 4.55; N 16.69. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.83; Н 4.51; N 16.71.

1-(1,1-Диоксотетан-3-ил)-3-метилсульфонил-1H-1,2,4-триазол (8a) и 1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-5-метилсульфонил-1H-1,2,4-триазол (8b). К 40 мл *t*-BuOH добавляют 0.08 г (3.3 ммоль) металлического натрия и нагревают до прекращения выделения пузырьков газа. Затем прибавляют 0.44 г (3 ммоль) 3-метилсульфонил-1H-1,2,4-триазола (**2f**), 0.99 г (3 ммоль) 3,5-дибром-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-1,2,4-триазола (**1**) и 25 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют воду. Осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0.34 г (45%) смеси соединений **8a** и **8b** (соотношение изомеров 1:2), т. пл. 163–167 °С (*n*-BuOH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 3.38 (0.67H, с, SO_2CH_3 (**8b**)); 3.55 (0.33H, с, SO_2CH_3 (**8a**)); 4.65–4.94 (4H, м, CH_2SCH_2 , (**8a+8b**)); 5.40–5.51 (0.33H, м, NCH (**8a**)); 5.51–5.63 (0.67H, м, NCH (**8b**)); 9.05 (0.67H, с, Н-3 (**8b**)); 9.65 (0.33H, с, Н-5 (**8a**)). Найдено, %: С 28.62; Н 3.65; N 16.67. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 28.68; Н 3.61; N 16.72.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. А. Халиуллин, Е. Э. Клен, *Журн. орган. химии*, **45**, 138 (2009).
2. Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, Г. Ф. Исхакова, *Журн. орган. химии*, **41**, 1881 (2005).
3. Е. Э. Клен, И. Л. Никитина, Ф. А. Халиуллин, Г. Ф. Исхакова, Е. К. Алехин, О. А. Иванова, *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*, № 7, 42 (2010).
4. Е. Э. Клен, Н. Н. Макарова, Ф. А. Халиуллин, Е. К. Алехин, И. Л. Никитина, О. А. Иванова, Р. А. Габидуллин, *Башк. хим. журн.*, **15**, № 4, 112 (2008).
5. Е. Э. Клен, Н. Н. Макарова, Ф. А. Халиуллин, *ХГС*, 625 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 519 (2011).]
6. Ф. А. Халиуллин, Е. Э. Клен, Н. Н. Макарова, *Журн. орган. химии*, **44**, 1729 (2008).
7. А. Н. Буткевич, В. В. Соколов, А. А. Томашевский, А. А. Потехин, *ХГС*, 655 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 544 (2007).]
8. E. Block, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Elsevier, Oxford, New York, 1997, vol. 7, p. 403.
9. Е. Э. Клен, Ф. А. Халиуллин, *Журн. орган. химии*, **46**, 694 (2010).
10. В. В. Сараев, Т. П. Канакина, М. С. Певзнер, Е. Л. Голод, Б. И. Уграк, В. В. Качала, *ХГС*, 1078 (1996). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **32**, 928 (1996).]

Башкирский государственный медицинский университет,
ул. Ленина, 3, Уфа 450000, Россия
e-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com

Поступило 19.01.2012