

Т. А. Калинина¹, О. А. Быстрых¹,
Ю. С. Шахина¹, Т. В. Глухарева¹,
Zh. J. Fan², Ю. Ю. Моржерин¹

¹Уральский федеральный университет, 620002,
Екатеринбург, ул. Мира, 19.
E-mail: tasika06@mail.ru.

²Нанкайский университет, 94 Вейджин Роуд,
300071 Тяньцзинь, Китай

Синтез и исследование цис-транс-изомерии 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)- 6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4] тиадиазина*

Показано, что при взаимодействии 1,2,3-тиадиазолилгидразона 4-метоксибензальдегида с α -бром-4-метоксиацетофеноном в присутствии триэтиламина образуется 5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров. Первой стадией процесса является перегруппировка Димрота. Строение продуктов реакции доказано спектроскопией ЯМР. В спектрах ЯМР ¹Н, снятых в разных растворителях (C₆D₆, CDCl₃, CD₃COCD₃, DMSO-D₆), наблюдались два набора сигналов, соответствующие *транс*- и *цис*-стереоизомерам. Во всех растворителях преобладал *транс*-стереоизомер. Исследовано влияние на соотношение изомеров природы растворителя и температуры. Выявлено увеличение относительного количества *транс*-стереоизомера с увеличением полярности растворителя. Показано, что температура слабо влияет на соотношение изомеров.

© Калинина Т. А., Быстрых О. А., Шахина Ю. С., Глухарева Т. В., Fan Zh. J., Моржерин Ю. Ю., 2014

Введение

Известно, что при взаимодействии 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов с α -бромацетофенонами в присутствии оснований образуются 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины [1]. Ранее нами были получены

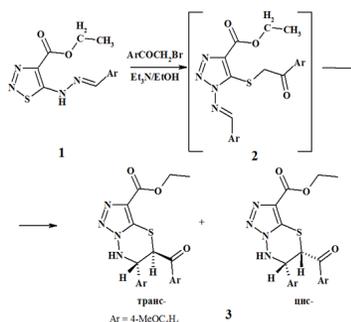
данные гетероциклические системы трансформацией 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов под действием пентахлорида фосфора или хлористого тионила [2, 3].

Результаты и обсуждение

В продолжении наших исследований по изучению перегруппировок и трансформаций производных 5-гидразино-1,2,3-тиадиазолов нами была проведена реакция 1,2,3-тиадиазолилгидразона 4-метокси-бензальдегида с α -бром-4-метоксиацетофеноном в присутствии триэтиламина при нагревании в этаноле. В результате реакции мы ожидали получить 3-меркапто-1,2,3-триазол **2** [4], продукт перегруппировки Димрота и реакции алкилирования α -бромацетофеноном исходного тиадиазола **1**, либо 5Н-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*] [1,3,4]тиадиазин **3**, образующийся в результате последующей внутримолекулярной циклоконденсации соединения **2** [5].

При анализе спектральных данных было установлено, что в данных условиях реакции образуется [1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **3**. В спектрах ЯМР ^1H , снятых в разных растворителях (C_6D_6 , CDCl_3 , CD_3COCD_3 , DMSO-D_6), наблюдались два набора

сигналов, соответствующие *транс*- и *цис*-стереоизомерам. Во всех растворителях преобладал *транс*-стереоизомер (табл. 1). При этом в более полярных растворителях его относительное количество увеличивалось. Было также показано, что температура практически не влияет на соотношение изомеров.



Следует отметить, что при попытке провести данную реакцию в сухом ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 была получена трудноразделимая смесь продуктов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Bruker DRX-400 (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C), внутренний стандарт – ТМС.

Общая методика получения этилового эфира (**3**): 0,2 г (1 ммоль) гидразона **1** и 0,25 мл (1,8 ммоль) триэтиламина в абсолютном спирте (10 мл) нагревают 30 минут до полного растворения. Затем добавляют α -бром-4-метоксиацетофенон 0,230 г (1 ммоль). Реакцию проводят при интенсивном перемешивании и нагревании до 45–50 °С в течение 6 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток чистят

колоночной хроматографией, элюент этилацетат-гексан 1:1.

Выход 0,103 г (62 %), $T_{\text{пл}} = 190$ °С. Найдено (%): С, 58.16; Н, 4.85; N, 12.34; S, 7.07. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): С, 58.14; Н, 4.88; N, 12.33; S, 7.05.

1) Растворитель CDCl_3 . Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 3.3:1.

Спектр ЯМР ^1H (400 Гц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц):

Транс-изомер: 7.87 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 7.24 (2H, д, $J = 8.7$, ArH); 7.03 (1H, д, $J = 3.5$, NH); 6.91 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 6.75 (2H, д, $J = 8.7$, ArH); 5.21 (1H, дд, $J = 3.4$, $J = 3.5$, C-(6)

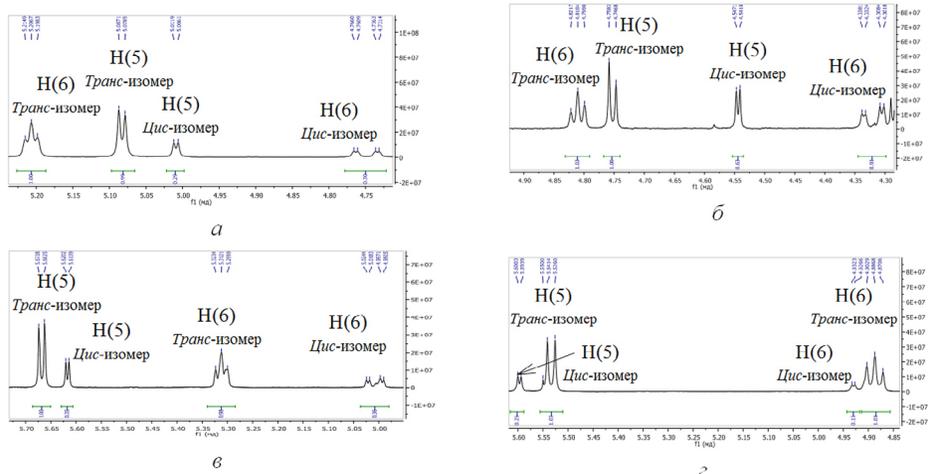


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H соединения 4, снятые в различных растворителях и при различных температурах:

a – CDCl_3 при 50 °С; *б* – C_6D_6 ; *в* – CD_3COCD_3 ; *г* – DMSO-D_6 при 28 °С

H); 5.08 (1H, д, $J = 3.4$, C-(5)H); 4.24 (2H, к, $J = 8.0$, OCH_2CH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3); 3.69 (3H, с, OCH_3); 1.27 (3H, т, $J = 8.0$, OCH_2CH_3).

Цис-изомер: 7.70 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 7.20 (2H, д, $J = 11.9$, NH); 7.18 (2H, д, $J = 8.72$, ArH); 6.84 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 6.76 (2H, д, $J = 8.7$, ArH); 4.91 (1H, д, $J = 2.3$, C-(5)H); 4.65 (1H, дд, $J = 11.9$, $J = 2.3$, C-(6)H); 4.37-4.31 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.80 (3H, с,

OCH_3); 3.69 (3H, с, OCH_3); 1.32 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 Гц, CDCl_3): 193.78; 164.84; 159.71; 131.07; 130.78; 127.82; 127.68; 127.38; 126.91; 114.44; 114.33; 61.03; 56.78; 55.53; 55.11; 38.80; 35.07; 14.25; 14.19.

2) Растворитель **DMSO-D6**. Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 3.8:1.

Таблица 1

Соотношение изомеров в спектрах ЯМР ^1H , снятых в разных растворителях при разных температурах

Растворитель	Температура, °С	Отн. полярность растворителя, E_T	Отн. кол-во, <i>цис</i> -изомера	Отн. кол-во, <i>транс</i> -изомера
C_6D_6	25	0,111	1.0	1.6
CDCl_3	25	0,259	1.0	3.3
CDCl_3	50	0,259	1.0	3.3
CD_3COCD_3	25	0,355	1.0	2.9
DMSO-D6	27	0,444	1.0	3.8
DMSO-D6	50	0,444	1.0	3.7
DMSO-D6	90	0,444	1.0	3.8

Спектр ЯМР ^1H (400 Гц, DMSO- D_6), δ , м.д. (J , Гц):

Транс-изомер: 8.00 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 7.89 (1H, д, $J = 6.5$, NH); 7.37 (2H, д, $J = 8.7$, ArH); 7.01 (2H, д, $J = 8.9$, ArH); 6.82 (2H, д, $J = 8.7$, ArH); 5.53 (1H, д, $J = 6.2$, C-(5)H); 4.88 (1H, д, $J = 6.2$, $J = 6.5$, C-(5)H); 4.28 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3); 1.34 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

Цис-изомер: 7.91 (1H, д, $J = 10.0$, NH); 7.88 (1H, д, $J = 9.0$, ArH); 7.23 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 6.94 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.76 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 5.60 (1H, д, $J = 2.6$, C-(5)H); 4.99 (1H, д, $J = 2.6$, $J = 10.0$, C-(6)H); 4.37-4.30 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 3.7$, OCH_2CH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

3) Растворитель CD_3COCD_3 . Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 2.9:1.

Спектр ЯМР ^1H (400 Гц, CD_3COCD_3), δ , м.д. (J , Гц):

Транс-изомер: 8.14 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 7.56 (1H, д, $J = 5.20$, NH); 7.48 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 7.10 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.88 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 5.65 (1H, д, $J = 4.5$, C-(5)H); 5.29 (1H, дд, $J = 4.5$, $J = 5.2$, C-(6)H); 4.27 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3);

3.93 (3H, с, OCH_3); 3.75 (3H, с, OCH_3); 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

Цис-изомер: 7.95 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 7.52 (1H, д, $J = 10.3$, NH); 7.43 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 7.01 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.88 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 5.06 (1H, д, $J = 2.5$, C-(5)H); 4.99 (1H, дд, $J = 2.5$, $J = 10.3$, C-(6)H); 4.37-4.30 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 3.7$, OCH_2CH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.74 (3H, с, OCH_3); 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

4) Растворитель C_6D_6 . Соотношение *транс*-изомера к *цис*-изомеру – 1.6:1.

Спектр ЯМР ^1H (400 Гц, C_6D_6), δ , м.д. (J , Гц):

Транс-изомер: 7.72 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.70 (1H, д, $J = 4.6$, NH); 6.62 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 6.58 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 6.56 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 5.67 (1H, т, $J = 4.6$, C-(5)H); 5.31 (1H, дд, $J = 4.6$, $J = 4.6$, C-(6)H); 4.07-4.14 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 1.4$, OCH_2CH_3); 3.19 (3H, с, OCH_3); 3.18 (3H, с, OCH_3); 0.95 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

Цис-изомер: 7.46 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 7.29 (1H, д, $J = 11.7$, NH); 7.17 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 6.99 (2H, д, $J = 8.6$, ArH); 6.46 (2H, д, $J = 9.0$, ArH); 5.62 (1H, д, $J = 2.5$, C-(5)H); 5.01 (1H, дд, $J = 2.5$, $J = 11.64$, C-(6)H); 4.18-4.13 (2H, дк, $J = 7.1$, $J = 2.6$, OCH_2CH_3); 3.16 (3H, с, OCH_3); 3.11 (3H, с, OCH_3); 1.05 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3).

1. L'abbe. G., Vanderstede, E. *J. Het. Chem.*, 1989, 26, 1811.
2. Kalinina T. A., Prokhorova P. E., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu. *Russ. Chem. Bull.* 2011, 60, 981.
3. Morzherin Yu. Yu., Glukhareva T. V., Slepukhina I. N., Mokrushin V. S., Tkachev A. V., Bakulev V. A. *Mend. comm.*, 2000, 10, 19.
4. Morzherin Yu. Yu., Glukhareva T. V., Bakulev V. A. *Chem. Heterocycl. Compds*, 2003, 39, 679.
5. Al-Etaibi A., John E., Ibrahim M. R., Al-Awadi N. A., Ibrahim Y. A. *Tetrahedron*, 2011, 67, 6259.



**T. A. Kalinina¹, O. A. Bystrykh¹, Ju. S. Shakhmina¹,
T. V. Glukhareva¹, Zh.-J. Fan², Yu. Yu. Morzherin¹**

¹Ural Federal University, 19, Mira street, 620002,
Ekaterinburg.

E-mail: tasika06@mail.ru.

²Nankai University, 94 Weijin Road, 300071, Tianjin, China

Synthesis and research of *cis-trans* isomerism for 5-(4-methoxybenzoyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro- 5H-[1,2,3]triazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazine

It was shown that the reaction of 1,2,3-4-methoxybenzaldehyde thiadiazolyl hydrazone and α -bromo-4-methoxyacetophenone in the presence of triethylamine allows 5-(4-methoxybenzoyl)-6-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-[1,2,3]triazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazine as a mixture of *cis*- and *trans*-stereoisomers. The influence of nature of the solvent and temperature on the ratio of isomers was studied. An increase of the relative amount of the *trans*-stereoisomer with increasing polarity of the solvent is disclosed. It is noted that the temperature does not affect the ratio of isomers. The first step of the process is the Dimroth rearrangement. Revealed an increase in the relative amounts of *trans* stereoisomer with increasing polarity of the solvent. It is shown that the temperature has little effect on the ratio of the isomers.