

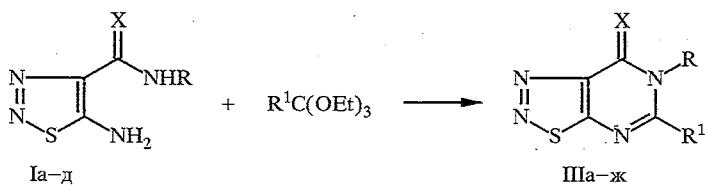
Е. В. Тарасов, Ю. Ю. Моржерин, Н. Н. Волкова,
В. А. Бакулов

СИНТЕЗ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛО[5,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Конденсацией 5-(R-амино)замещенных 1,2,3-тиадиазол-4-N-R-(тио)карбоксамидов с ортоэфирами получен ряд 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиридинов.

1,2,3-Тиадиазолы, конденсированные с другими гетероциклическими системами, являются малоизученным классом органических соединений. Особый интерес как потенциально биологически активные вещества представляют 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиrimидины, являющиеся структурными аналогами природных пуриновых систем. Однако до сих пор не разработана общая удобная методика получения указанных соединений. Немногочисленные примеры синтеза тиадиазолопиrimидинов [1] сводятся либо к многостадийному аннелированию тиадиазольного цикла к пиrimидиновому кольцу, либо к конденсации 5-амино-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазола с ацетатами формамидина и ацетамидина, протекающим с малыми выходами. В литературе отсутствуют данные о взаимодействии 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидов с ортоэфирами, вместе с тем данный метод представляет собой препаративно удобный способ построения пиrimидиновой системы и был использован ранее для получения имидазо[5,4-*d*]пиrimидинов [2].

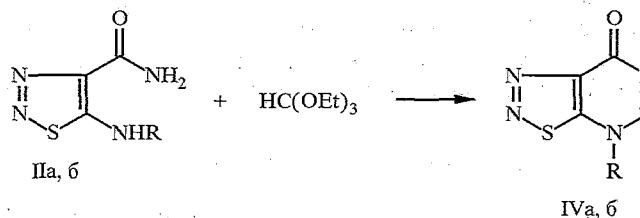
Целью настоящей работы является разработка общего метода синтеза тиадиазолопиrimидиновых систем на основе конденсации с ортоэфирами 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-N-R-(тио)карбоксамидов (I), а также 5-R-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидов (II), полученных по ранее описанным методикам [3—6].



I, III a— r $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, a $\text{R} = \text{H}$, б $\text{R} = \text{Me}$, в $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$, г $\text{R} = \text{цикло-}\text{C}_6\text{H}_{11}$;
 I, III д $\text{X} = \text{S}$, $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$; IIIе, ж $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, е $\text{R} = \text{Me}$, ж $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$

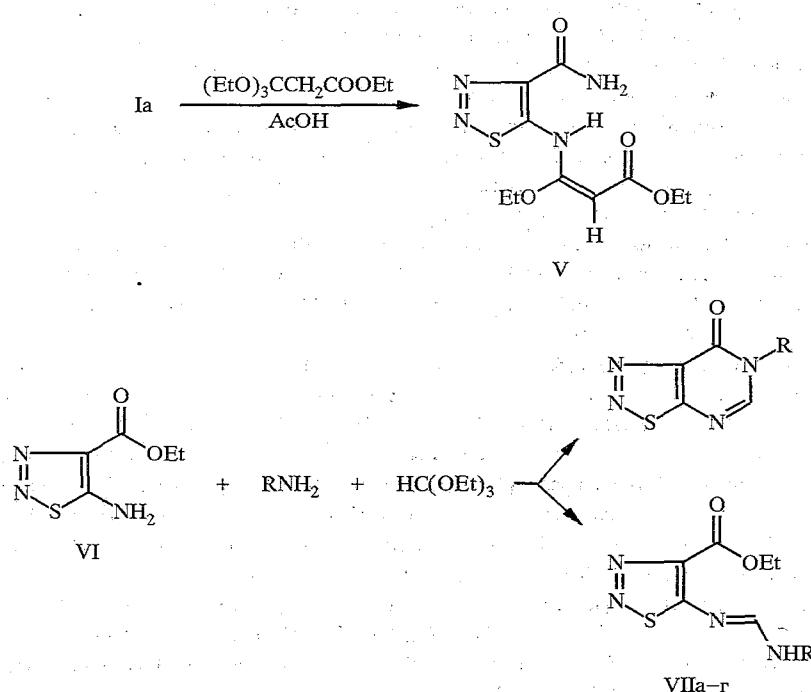
Нами установлено, что при нагревании замещенных карбоксамидов I_a—г с избытком этилортотормиата при 130...140 °C образуются соответствующие кристаллические 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиrimидин-4-оны (III_a—г) с выходом 20...80%, строение которых подтверждено данными ПМР и ИК спектров. В спектрах ПМР соединений III_a—г был зафиксирован сигнал в области 8,5...9,5 м. д., характерный для протонов пиrimидинового цикла. Температура плавления продукта III_a, полученного указанным методом, совпадает с приведенной в литературе [1]. Замена карбоксамидной группы на тиокарбоксамидную не меняет направление реакции: при взаимодействии 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-тиокарбоксамида I_d с этилортотормиатом образуется 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиrimидин-4-тион (III_d).

В аналогичных реакциях соединений Iб,в с этилортогоацетатом были получены 6-метил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиrimидин-4-оны (IIIе,ж).



Взаимодействие этилортогоформиата с 5-алкиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидами IIa,б в тех же условиях привело к образованию 7-алкилзамещенных 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиrimидин-4-онов (IVa,б). Следует отметить, что 5-ацетиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид с ортоэфиром не взаимодействует. По-видимому, это связано с более низкой нуклеофильностью атома азота ацетамидной группы по сравнению с аминофункцией.

В отличие от функционально не замещенных ортоэфиров этилортогоэтоксикарбонилацетат не образует с амидом Ia бициклического продукта; в этом случае с выходом 4% был получен енамин V.



С целью разработки более общей методики построения тиадиазоло-пиrimидиновой системы нами был опробован также другой вариант конденсации с участием трех компонентов. Было показано, что при нагревании более доступного 5-амино-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазола (VI) с эквивалентным количеством бензиламина и этилортогоформиатом в бензонитриле с выходом 36% образуется продукт, совпадающий по характеристикам с ранее полученным образцом соединения IIIв. Его аналог

III получен подобным образом из 1-метил-3-фенилпропиламина. Однако при использовании в рассматриваемой реакции менее нуклеофильных ароматических аминов нами были выделены промежуточные продукты, представляющие собой формамидины (VIIa—g).

Таким образом, нами разработаны эффективные и удобные промежуточные синтезы 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-онов (тионов).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla-567A (80 и 100 МГц) в ДМСО-Д₆, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Контроль протекания реакций и чистоту синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F 254 в системе хлороформ—этанол, 9 : 1. Температуры плавления не корректированы.

Соединения Ia—d, ж, VI были получены по известным методикам [3—6].

5-Бензиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (Ia) получен по методике работы [3]. Выход 64%. *T_{пл}* 134...135 °C (из гептана). Спектр ПМР: 9,1 (1Н, т, *J* = 5,7 Гц, NH₂), 7,9 (1Н, ш. с, NH₂), 7,4 (6Н, с, 5Нр, NH₂), 4,5 м. д. (2Н, д, *J* = 5,7 Гц, CH₂). Найдено, %: С 51,43, Н 4,81, N 24,20, S 13,65. C₁₀H₁₀N₄SO. Вычислено, %: С 51,27, Н 4,30, N 23,91, S 13,69.

5-Изопропиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (Ib) получен по методике работы [3]. Выход 42%. *T_{пл}* 132...134 °C (из гептана). Спектр ПМР: 8,4 (1Н, д, *J* = 8,0 Гц, NH₂), 7,9 (1Н, ш. с, NH₂), 7,5 (1Н, ш. с, NH₂), 3,3 (1Н, м, CH), 1,3 м. д. (6Н, д, *J* = 6,2 Гц, 2CH₃). Найдено, %: С 38,49, Н 4,82, N 30,63, S 17,35. C₆H₁₀N₄SO. Вычислено, %: С 38,70, Н 5,41, N 30,08, S 17,22.

Конденсация 5-Р-амино-1,2,3-тиадиазол-4-Р-(тио)карбоксамидов с ортоэфирами. А. Суспензию 1 г 5-Р-амино-1,2,3-тиадиазол-4-Р-(тио)карбоксамида I или II в 10 мл ортоэфира перемешивают 5...6 ч при 130 °C. Образовавшийся при охлаждении осадок продукта III отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют.

Конденсация 5-амино-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазола с аминами и этил-ортоФормиатом. Б. Смесь 5,8 ммоль тиадиазола VI, 5,8 ммоль соответствующего амина и 0,96 мл (5,8 ммоль) этилортоФормиата выдерживают в 7 мл бензонитрила при 130 °C 5 ч. Продукт III или VII высаживают 70 мл гептана и кристаллизуют.

5-Метил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIb) получают по методу А. Выход 70%. *T_{пл}* 187...188 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1Н, с, CH), 3,59 м. д. (3Н, с, CH₃). Найдено, %: С 36,03, Н 2,21, N 33,40, S 19,23. C₅H₄N₄SO. Вычислено, %: С 35,70, Н 2,40, N 33,31, S 19,07.

5-Бензил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIb) получают по методам А и Б. Выход 80% по методу А, 34% по методу Б. *T_{пл}* 147...148 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 9,0 (1Н, с, NH_{et}), 7,4 (5Н, с, Нр_Н), 5,3 м. д. (2Н, с, CH₂). Найдено, %: С 54,36, Н 3,33, S 13,43. C₁₁H₈N₄SO. Вычислено, %: С 54,08, Н 3,31, N 22,94, S 13,13.

5-Циклогексил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIg) получают по методу А. Выход 34%. *T_{пл}* 219 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1Н, с, NH_{et}), 4,7 (1Н, м, CH_{циклогексил}), 2,1...1,2 м. д. (10Н, м, 5CH₂). Найдено, %: С 50,63, Н 4,98, N 23,67, S 13,86. C₁₀H₁₂N₄SO. Вычислено, %: С 50,83, Н 5,12, N 23,71, S 13,57.

1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-тион (IIId) получают по методу А, но при перемешивании в течение 0,5 ч. Выход 28%. *T_{пл}* 236...239 °C (разл., из этанола). Спектр ПМР: 14,5 (1Н, ш. с, NH), 8,5 м. д. (1Н, с, CH). Найдено, %: С 31,43, Н 0,98, N 36,47, S 20,65. C₄H₂N₄SO. Вычислено, %: С 31,1, Н 1,3, N 36,3, S 20,8.

5,6-Диметил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIe) получают по методу А. Выход 30%. *T_{пл}* 168...169 °C (из ацетонитрила). Спектр ПМР: 3,6 (3Н, с, NCH₃), 2,7 м. д. (3Н, с, Me). Найдено, %: С 39,43, Н 3,2, N 30,89, S 17,65. C₆H₆N₄SO. Вычислено, %: С 39,55, Н 3,32, N 30,75, S 17,60.

5-Бензил-6-метил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIж) получают по методу А. Выход 20%. *T_{пл}* 129...130 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1700 см⁻¹ (C=O). Спектр ПМР: 7,3 (5Н, с, Нр_Н), 5,5 (2Н, с, CH₂), 2,6 м. д. (3Н, с, Me). Найдено, %: С 55,43, Н 3,88, N 21,60, S 21,66. C₁₂H₁₀N₄SO. Вычислено, %: С 55,80, Н 3,90, N 21,69, S 12,41.

5-(1-Метил-3-фенилпропил)-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пириимидин-4-он (IIIз) получают по методу Б. Продукт высаживают в виде масла, которое кристаллизуют при растирании в этаноле.

Выход 32%. $T_{\text{пл}}$ 107 °C (из этанола). ИК спектр: 1700 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с, H_{Het}), 7,2 (5H, с, H_{Рv}), 5,0 (1H, к. т., $^3J_{\text{CH-CH}_2}$ = 7,1, $^3J_{\text{CH-CH}_3}$ = 7,1 Гц, CH), 2,8...2,0 (4H, м, CH₂—CH₂), 1,5 м. д. (3H, д, J = 7,1 Гц, CH₃). Найдено, %: C 58,77, H 4,66, N 19,76, S 11,13. C₁₄H₁₄N₄SO. Вычислено, %: C 58,72, H 4,93, N 19,57, S 11,20.

7-Бензил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IV_a) получают по методу А. Выход 14%. $T_{\text{пл}}$ 182 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1645 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 8,9 (1H, с, H_{Het}), 7,4 (5H, с, H_{Рv}), 5,5 м. д. (2H, с, CH₂). Найдено, %: C 54,16, H 3,44, N 22,91, S 12,99. C₁₁H₈N₄SO. Вычислено, %: C 54,09, H 3,30, N 22,94, S 13,13.

7-Изопропил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IV_b) получают по методу А. Выход 19%. $T_{\text{пл}}$ 210 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1645 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с, H_{Het}), 4,6 (1H, септет, J = 6,7 Гц, CH₂), 1,6 м. д. (6H, д, J = 6,7 Гц, 2CH₃). Найдено, %: C 42,94, H 4,27, N 28,43, S 16,66. C₇H₈N₄SO. Вычислено, %: C 42,85, H 4,11, N 28,55, S 16,34.

5-(1-Этокси-2-этоксикарбонилвинил)амино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (V). Смесь 2 г (13,9 ммоль) амида I_a, 1,4 мл (13,9 ммоль) этилортотоксикарбонилата и 0,08 мл (1,39 ммоль) ледяной уксусной кислоты кипятят в 20 мл ацетонитрила 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0 °C, выделившийся продукт отфильтровывают и кристаллизуют из ацетонитрила. Выход 4%. $T_{\text{пл}}$ 178...179 °C. ИК спектр: 1650 (C=O_{эфир}), 1620 cm^{-1} (C=O_{амид}). Спектр ПМР: 12,8 (1H, с, NH), 8,1 (1H, ш. с, H_{NH2}), 7,7 (1H, ш. с, H_{NH2}), 4,7 (1H, с, CH), 4,3 (2H, к, J = 7,0 Гц, OCH₂), 4,16 (2H, к, J = 7,0 Гц, OCH₂), 1,5 (3H, т, J = 7,0 Гц, CH₃), 1,3 м. д. (3H, т, J = 7,0 Гц, CH₃). Найдено, %: C 38,49, H 5,2, N 30,33, S 17,35. C₁₆H₁₀N₄SO. Вычислено, %: C 38,70, H 5,41, N 30,08, S 17,22.

N²-(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазоло-5-ил)-N²-(2-метоксифенил)формамидин (VII_a) получают по методу Б. Выход 38%. $T_{\text{пл}}$ 172...174 °C. ИК спектр: 1670 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 11,3 (1H, ш. с, NH), 8,5 (1H, д, J = 2,5 Гц, CH), 7,4...6,8 (4H, м, 2-, 3-, 5- и 6-H_{Ar}), 4,5 (2H, к, J = 7,0 Гц, CH₂), 3,8 (3H, с, OCH₃), 1,4 м. д. (3H, т, J = 7,0 Гц, CH₃). Найдено, %: C 50,76, H 4,69, N 18,44, S 10,49. C₁₃H₁₄N₄SO₃. Вычислено, %: C 50,97, H 4,61, N 18,29, S 10,47.

N²-(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-N¹-(3-метоксифенил)формамидин (VII_b) получают по методу Б. Выход 31%. $T_{\text{пл}}$ 174 °C. ИК спектр: 1670 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 11,3 (1H, ш. с, NH), 8,4 (1H, ш. с, CH), 7,5...7,2 (1H, м, 2-H_{Ar}), 6,9...6,7 (3H, м, 4-, 5- и 6-H_{Ar}), 4,5 (2H, к, J = 7,0 Гц, CH₂), 3,8 (3H, с, OCH₃), 1,4 м. д. (3H, т, J = 7,0 Гц, CH₃). Найдено, %: C 50,88, H 4,49, N 18,58, S 10,34. C₁₃H₁₄N₄SO₃. Вычислено, %: C 50,97, H 4,61, N 18,29, S 10,47.

N²-(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)-N¹-(4-метоксифенил)формамидин (VII_c) получают по методу Б. Выход 45%. $T_{\text{пл}}$ 189...190 °C. ИК спектр: 1670 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 11,2 (1H, ш. с, NH), 8,4 (1H, д, J = 2,53 Гц, CH), 7,2 (2H, д, $^3J_{\text{H}_o-\text{H}_m}$ = 9,1 Гц, 2- и 6-H_{Ar}), 7,0 (2H, д, $^3J_{\text{H}_m-\text{H}_o}$ = 9,1 Гц, 3- и 5-H_{Ar}), 4,5 (2H, к, J = 7,0 Гц, CH₂), 3,8 (3H, с, OCH₃), 1,4 м. д. (3H, т, J = 7,0 Гц, CH₂). Найдено, %: C 50,88, H 4,49, N 18,58, S 10,34. C₁₃H₁₄N₄SO₃. Вычислено, %: C 50,97, H 4,61, N 18,29, S 10,47.

N,N'-бис(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)формамидин (VII_g) получают по методу А. Выход 10%. $T_{\text{пл}}$ 163 °C (из этанола). Спектр ПМР (60 °C): 11,9 (1H, ш. с, NH), 8,5 (1H, ш. с, CH), 4,5 (2H, к, J = 8,0 Гц, CH₂), 4,4 (2H, к, J = 8,0 Гц, CH₂), 1,4 (3H, т, J = 8,0 Гц, CH₃), 1,3 м. д. (3H, т, J = 8,0 Гц, CH₃). Найдено, %: C 37,48, H 3,49, N 23,78, S 18,34. C₁₁H₁₂N₆S₂O₄. Вычислено, %: C 37,07, H 3,39, N 23,58, S 17,99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Humans W. E.* // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13. — P. 1141.
2. *Межерицкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеенко Г. Н.* // Ортоэфиры в органическом синтезе. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1976. — С. 149.
3. *Моржерин Ю. Ю., Тарасов Е. В., Бакулов В. А.* // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 548.
4. *Bakulev V. A., Lebedev A. T., Dankova E. F., Mokrushin V. S., Petrosyan V. S.* // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 45. — P. 7329.
5. *Шафран Ю. М., Бакулов В. А., Мокрушин В. С., Пушкирева З. В.* // ХГС. — 1982. — № 12. — С. 1696.
6. *Колобов М. Ю., Бакулов В. А., Мокрушин В. С.* // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23. — С. 1120.