

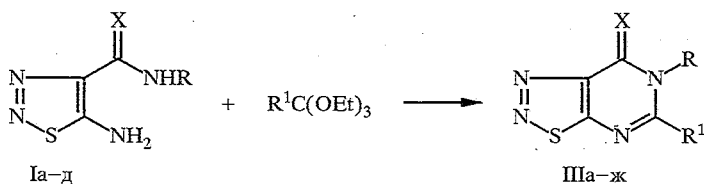
Е. В. Тарасов, Ю. Ю. Моржерин, Н. Н. Волкова,  
В. А. Бакулев

# 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*]пиримидинов.

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*]пиримидины, являющиеся структурными аналогами природных пуриновых систем. Однако до сих пор не разработана общая удобная методика получения указанных соединений. Немногочисленные примеры синтеза тиадиазолопиримидинов [1] сводятся либо к многостадийному аннелированию тиадиазольного цикла к пиримидиновому кольцу, либо к конденсации 5-амино-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазола с ацетатами формамидина и ацетамидином, 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 пиримидиновой системы и был использован ранее для получения имидазо[5,4-*d*]пиримидинов [2].

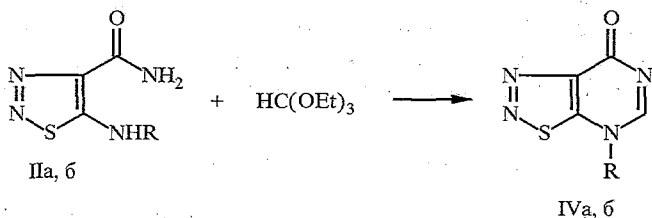
Целью настоящей работы является разработка общего метода синтеза тиадиазолопиримидиновых систем на основе конденсации с ортоэфирами 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-*N*-*R*-(тио)карбоксамидов (I), а также 5-*R*-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидов (II), полученных по ранее описанным методикам [3—6].



I, II а—г X = O, R¹ = H, а R = H, б R = Me, в R = CH₂Ph, г R = цикло-C₆H₁₁;  
I, II д X = S, R = R¹ = H; IIе, ж X = O, R¹ = Me, е R = Me, ж R = CH₂Ph

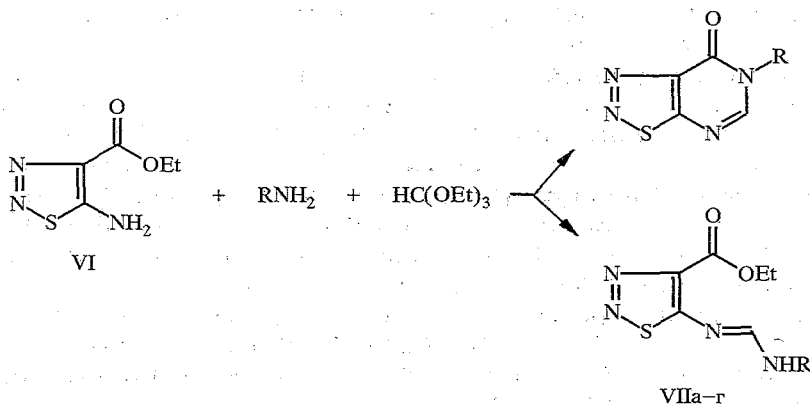
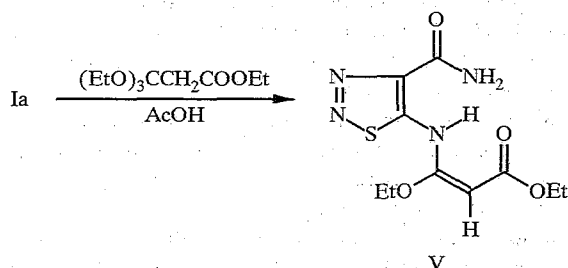
Нами установлено, что при нагревании замещенных карбоксамидов Ia—г с избытком этилортоформиата при 130...140 °C образуются соответствующие кристаллические 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-оны (IIa—г) с выходом 20...80%, строение которых подтверждено данными ПМР и ИК спектров. В спектрах ПМР соединений IIa—г был зафиксирован сигнал в области 8,5...9,5 м. д., характерный для протонов пиримидинового цикла. Температура плавления продукта IIа, 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-тиокарбоксида Id с этилортоформиатом образуется 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-тион (IIId).

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



Взаимодействие этилортоформиата с 5-алкиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамидами IIа,б в тех же условиях привело к образованию 7-алкилзамещенных 1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-онов (IVа,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 этилортоэтоксикарбонил-ацетат не образует с амидом Ia бициклического продукта; в этом случае с выходом 4% был получен енамин V.



VII а R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*o*, б R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*m*, в R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-*n*,  
г R = 4-карбэтокси-1,2,3-тиадиазолил-5

С целью разработки более общей методики построения тиадиазоло-пиримидиновой 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 этилортоформиата в бензонитриле с выходом 36% образуется продукт, совпадающий по характеристикам с ранее полученным образцом соединения IIIв. Его аналог

IIIз 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—г).

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

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla-567A (80 и 100 МГц) в ДМСО- $D_6$ , 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 пластинках DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F 254 в системе хлороформ—этанол, 9 : 1. Температуры плавления не корректированы.

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

**5-Бензиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIa)** получен по методике работы [3]. Выход 64%.  $T_{пл}$  134...135 °C (из гептана). Спектр ПМР: 9,1 (1H, т,  $J = 5,7$  Гц,  $NHR$ ), 7,9 (1H, ш. с,  $HNH_2$ ), 7,4 (6H, с,  $5Hr_b$ ,  $HNH_2$ ), 4,5 м. д. (2H, д,  $J = 5,7$  Гц,  $CH_2$ ). Найдено, %: C 51,43, H 4,81, N 24,20, S 13,65.  $C_{10}H_{10}N_4SO$ . Вычислено, %: C 51,27, H 4,30, N 23,91, S 13,69.

**5-Изопропиламино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (IIб)** получен по методике работы [3]. Выход 42%.  $T_{пл}$  132...134 °C (из гептана). Спектр ПМР: 8,4 (1H, д,  $J = 8,0$  Гц,  $NHR$ ), 7,9 (1H, ш. с,  $HNH_2$ ), 7,5 (1H, ш. с,  $NNH_2$ ), 3,3 (1H, м, CH), 1,3 м. д. (6H, д,  $J = 6,2$  Гц,  $2CH_3$ ). Найдено, %: C 38,49, H 4,82, N 30,63, S 17,35.  $C_8H_{10}N_4SO$ . Вычислено, %: C 38,70, H 5,41, N 30,08, S 17,22.

Конденсация 5-R-амино-1,2,3-тиадиазол-4-R-(тио)карбоксамидов с ортоэфирами. А. Суспензию 1 г 5-R-амино-1,2,3-тиадиазол-4-R-(тио)карбоксамидов 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 этилортоформиатом. 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*]пиримидин-4-он (IIIб)** получают по методу А. Выход 70%.  $T_{пл}$  187...188 °C (из ацетонитрила). ИК спектр:  $1700\text{ см}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с, CH), 3,59 м. д. (3H, с,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 36,03, H 2,21, N 33,40, S 19,23.  $C_5H_4N_4SO$ . Вычислено, %: C 35,70, H 2,40, N 33,31, S 19,07.

**5-Бензил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IIIв)** получают по методам А и Б. Выход 80% по методу А, 34% по методу Б.  $T_{пл}$  147...148 °C (из ацетонитрила). ИК спектр:  $1700\text{ см}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 9,0 (1H, с,  $NHet$ ), 7,4 (5H, с,  $Hr_b$ ), 5,3 м. д. (2H, с,  $CH_2$ ). Найдено, %: C 54,36, H 3,33, N 22,98, S 13,43.  $C_{11}H_8N_4SO$ . Вычислено, %: C 54,08, H 3,31, N 22,94, S 13,13.

**5-Циклогексил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IIIг)** получают по методу А. Выход 34%.  $T_{пл}$  219 °C (из ацетонитрила). ИК спектр:  $1700\text{ см}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с,  $NHet$ ), 4,7 (1H, м,  $CH_{циклогексил}$ ), 2,1...1,2 м. д. (10H, м,  $5CH_2$ ). Найдено, %: C 50,63, H 4,98, N 23,67, S 13,86.  $C_{10}H_{12}N_4SO$ . Вычислено, %: C 50,83, H 5,12, N 23,71, S 13,57.

**1,2,3-Тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-тион (IIIд)** 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 (1H, ш. с, NH), 8,5 м. д. (1H, с, CH). Найдено, %: C 31,43, H 0,98, N 36,47, S 20,65.  $C_4H_2N_4SO$ . Вычислено, %: C 31,1, H 1,3, N 36,3, S 20,8.

**5,6-Диметил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IIIе)** получают по методу А. Выход 30%.  $T_{пл}$  168...169 °C (из ацетонитрила). Спектр ПМР: 3,6 (3H, с,  $NCH_3$ ), 2,7 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 39,43, H 3,2, N 30,89, S 17,65.  $C_6H_6N_4SO$ . Вычислено, %: C 39,55, H 3,32, N 30,75, S 17,60.

**5-Бензил-6-метил-1,2,3-тиадиазоло[5,4-*d*]пиримидин-4-он (IIIж)** получают по методу А. Выход 20%.  $T_{пл}$  129...130 °C (из ацетонитрила). ИК спектр:  $1700\text{ см}^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 7,3 (5H, с,  $Hr_b$ ), 5,5 (2H, с,  $CH_2$ ), 2,6 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 55,43, H 3,88, N 21,60, S 21,66.  $C_{12}H_{10}N_4SO$ . Вычислено, %: C 55,80, H 3,90, N 21,69, S 12,41.

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

Выход 32%.  $T_{пл}$  107 °C (из этанола). ИК спектр: 1700  $cm^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с,  $H_{NH}$ ), 7,2 (5H, с,  $H_{Ar}$ ), 5,0 (1H, к, т,  $^3J_{CH-CH_3}=7,1$ ,  $^3J_{CH-CH_2}=7,1$  Гц, CH), 2,8...2,0 (4H, м,  $CH_2-CH_2$ ), 1,5 м. д. (3H, д,  $J=7,1$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 58,77, H 4,66, N 19,76, S 11,13.  $C_{14}H_{14}N_4SO$ . 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 (IVa) получают по методу А. Выход 14%.  $T_{пл}$  182 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1645  $cm^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 8,9 (1H, с,  $H_{NH}$ ), 7,4 (5H, с,  $H_{Ar}$ ), 5,5 м. д. (2H, с,  $CH_2$ ). Найдено, %: C 54,16, H 3,44, N 22,91, S 12,99.  $C_{11}H_8N_4SO$ . 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 (IVб) получают по методу А. Выход 19%.  $T_{пл}$  210 °C (из ацетонитрила). ИК спектр: 1645  $cm^{-1}$  (C=O). Спектр ПМР: 8,8 (1H, с,  $H_{NH}$ ), 4,6 (1H, септет,  $J=6,7$  Гц,  $CH_2$ ), 1,6 м. д. (6H, д,  $J=6,7$  Гц, 2 $CH_3$ ). Найдено, %: C 42,94, H 4,27, N 28,43, S 16,66.  $C_7H_8N_4SO$ . Вычислено, %: C 42,85, H 4,11, N 28,55, S 16,34.

5-(1-Этоксиг-2-этоксикарбонилвинил)амино-4-карбамоил-1,2,3-тиадиазол (V). Смесь 2 г (13,9 ммоль) амида Ia, 1,4 мл (13,9 ммоль) этилортоэтоксикарбонилатацетата 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%.  $T_{пл}$  178...179 °C. ИК спектр: 1650 (C=Oэфир), 1620  $cm^{-1}$  (C=Oамид). Спектр ПМР: 12,8 (1H, с, NH), 8,1 (1H, ш. с,  $H_{NH_2}$ ), 7,7 (1H, ш. с,  $H_{NH_2}$ ), 4,7 (1H, с, CH), 4,3 (2H, к,  $J=7,0$  Гц,  $OCH_2$ ), 4,16 (2H, к,  $J=7,0$  Гц,  $OCH_2$ ), 1,5 (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $CH_3$ ), 1,3 м. д. (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 38,49, H 5,2, N 30,33, S 17,35.  $C_{16}H_{10}N_4SO$ . Вычислено, %: C 38,70, H 5,41, N 30,08, S 17,22.

$N^2$ -(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазоло-5-ил)- $N^2$ -(2-метоксифенил)формамидин (VIIa) получают по методу Б. Выход 38%.  $T_{пл}$  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,  $CH_2$ ), 3,8 (3H, с,  $OCH_3$ ), 1,4 м. д. (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 50,76, H 4,69, N 18,44, S 10,49.  $C_{13}H_{14}N_4SO_3$ . Вычислено, %: C 50,97, H 4,61, N 18,29, S 10,47.

$N^2$ -(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)- $N^1$ -(3-метоксифенил)формамидин (VIIб) получают по методу Б. Выход 31%.  $T_{пл}$  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,  $CH_2$ ), 3,8 (3H, с,  $OCH_3$ ), 1,4 м. д. (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 50,88, H 4,49, N 18,58, S 10,34.  $C_{13}H_{14}N_4SO_3$ . Вычислено, %: C 50,97, H 4,61, N 18,29, S 10,47.

$N^2$ -(4-Этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)- $N^1$ -(4-метоксифенил)формамидин (VIIв) получают по методу Б. Выход 45%.  $T_{пл}$  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,  $^3J_{HO-HM}=9,1$  Гц, 2- и 6- $H_{Ar}$ ), 7,0 (2H, д,  $^3J_{HM-HO}=9,1$  Гц, 3- и 5- $H_{Ar}$ ), 4,5 (2H, к,  $J=7,0$  Гц,  $CH_2$ ), 3,8 (3H, с,  $OCH_3$ ), 1,4 м. д. (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 50,88, H 4,49, N 18,58, S 10,34.  $C_{13}H_{14}N_4SO_3$ . 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 (VIIг) получают по методу А. Выход 10%.  $T_{пл}$  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,  $CH_2$ ), 4,4 (2H, к,  $J=8,0$  Гц,  $CH_2$ ), 1,4 (3H, т,  $J=8,0$  Гц,  $CH_3$ ), 1,3 м. д. (3H, т,  $J=8,0$  Гц,  $CH_3$ ). Найдено, %: C 37,48, H 3,49, N 23,78, S 18,34.  $C_{11}H_{12}N_6S_2O_4$ . Вычислено, %: C 37,07, H 3,39, N 23,58, S 17,99.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hutmans W. E. // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13. — P. 1141.
2. Межеричкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеев Г. Н. // Ортоэферы в органическом синтезе. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1976. — С. 149.
3. Моржерин Ю. Ю., Тарасов Е. В., Бакулев 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., Бакулев В. А., Мокрушин В. С., Пушкарева З. В. // ХГС. — 1982. — № 12. — С. 1696.
6. Колобов М. Ю., Бакулев В. А., Мокрушин В. С. // ЖОРХ. — 1987. — Т. 23. — С. 1120.