

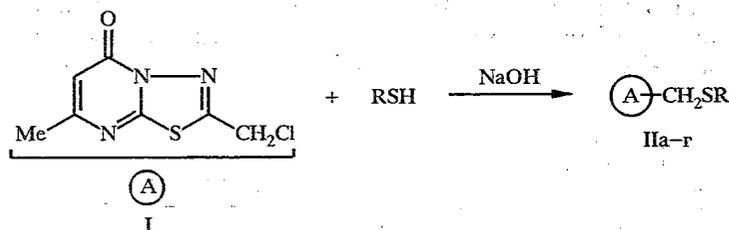
М. А. Куканиев, С. Ш. Шукуров, М. И. Насыров

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-RS-МЕТИЛ-7-МЕТИЛ-5-ОКСО-5Н-1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-*a*]-
ПИРИМИДИНОВ

Исходя из 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидина синтезированы сульфиды и изучены некоторые их превращения.

Среди производных 1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидина найдены вещества с широким спектром биологической активности. В частности, производные сульфидов 1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидина обладают антибактериальной, противогрибковой, противоопухолевой, а также гербицидной активностью [1—4].

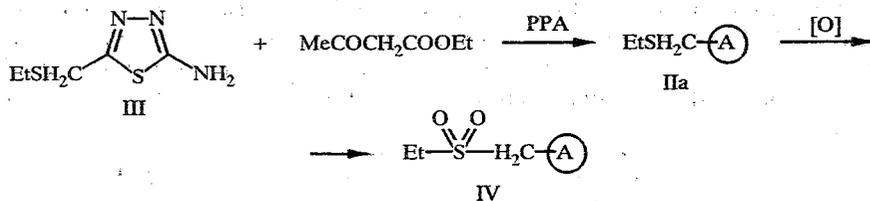
2-Хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидин (I) благодаря наличию атома хлора хлорметильной группы позволяет перейти к различным новым тиопроизводным 1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидина. При взаимодействии I с тиолятами алифатического, ароматического и гетероциклического ряда нами синтезированы 2-RS-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-*a*]пиримидины (IIа—г).



II а R = Et, б R = Ph, в R = 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил,
г R = 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил

Реакцию I с тиолями проводили в водно-спиртовой среде в присутствии эквимолярного количества едкого натра в течение 2...3 ч при кипячении. Выходы сульфидов IIа—г при этом могут достигать 80...90%.

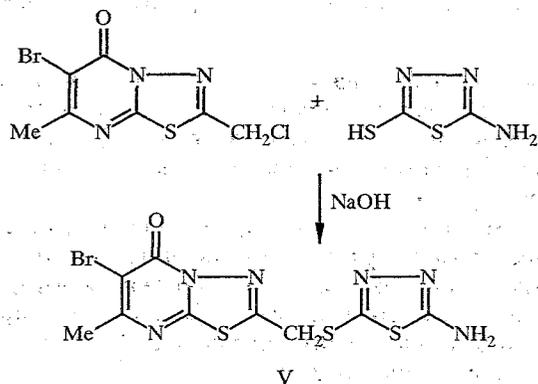
Исходя из 2-амино-5-этилтиометил-1,3,4-тиадиазола (III) и ацетоуксусного эфира в полифосфорной кислоте (ПФК) осуществлен встречный синтез соединения IIа, который позволил дополнительно подтвердить структуру полученных IIа—г.



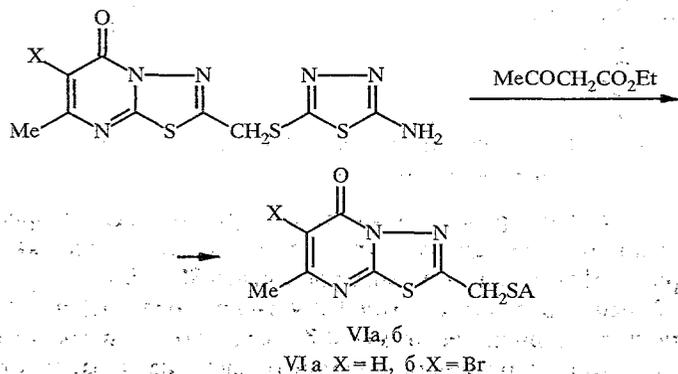
Окисление соединения IIа было проведено в ледяной уксусной кислоте в течение 20...24 ч при комнатной температуре. Выход сульфона IV ~37% (ввиду его умеренной растворимости в условиях реакции).

Наличие меркапто- и аминогруппы в соединениях Пв и Пг позволяло перейти к новым производным 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

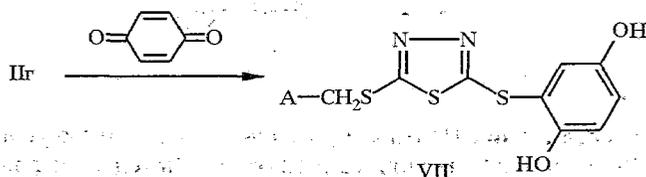
Как известно [5], протон в положении 6 тиадиазолопиримидиновой системы легко замещается молекулярным бромом. Нами обнаружено, что бромирование соединения Пв эквимолярным количеством молекулярного брома в ледяной уксусной кислоте протекает не до конца и образуется смесь исходного Пв и продукта реакции 2-(2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина (V). Во избежание этих трудностей соединение V получено из 6-бром-2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина [6] и 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола в присутствии эквимолярного количества щелочи.

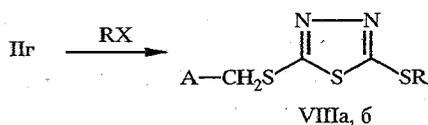


Реакция циклодегидратации Пв и V с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК приводит к 2-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)тиометил-6-Х-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинам (VIa,б).



Наличие меркаптогруппы в соединении Пг нами использовано в синтезе новых сульфидов. В присутствии эквимолярного количества щелочи соединение Пг легко алкилируется до соответствующих 2-RS-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил-метилтио)-1,3,4-тиадиазолов (VIIa,б). Реакция присоединения хинона наблюдается при комнатной температуре с образованием 2-(2,5-диоксифенилтио)-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил-метилтио)-1,3,4-тиадиазола (VII).





VIII а R = CH₃, б R = A

Структура полученных соединений подтверждена данными ПМР и ИК спектров и результатами элементного анализа. В ИК спектрах синтезированных соединений во всех случаях имеются полосы поглощения валентного колебания карбонильной группы в области 1690...1710 см⁻¹, а для IV, V и VII — полосы поглощения в области 3200...3400 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям групп NH₂ и OH.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ПМР — на приборе Tesla 5873 C с частотой 80 МГц (в ДМСО-D₆), внутренний стандарт ГМДС. Температура плавления определена на микронагревательном столике Voetius.

Данные элементного анализа на С, Н соответствуют вычисленным.

Общая методика получения 2-RS-метил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]-пиримидинов IV—г, V, VIIIа,б. К 20 мл спиртового раствора 0,01 моль меркаптана добавляют 0,01 моль NaOH в 5 мл воды, перемешивают 10...20 мин и добавляют 0,01 моль 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина [7]. Смесь кипятят 2 ч. Реакционную массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды, выпавшие осадки IV—г отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Аналогично из 2-хлорметил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]-пиримидина и 2-меркапто-5-амино-1,3,4-тиадиазола получают V.

Аналогично получают VIIIа,б из соединения IIIг, йодистого метила и 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина [6].

2-Этилтиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (IVа). Выход 78,8%. T_{пл} 93...97 °С (диоксан—вода, 5 : 1). ИК спектр: 1700 (C=O), 1570 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР: 6,18 (H, с, CH), 4,08 (2H, с, CH₂), 3,70 (2H, к, CH₂), 2,16 (3H, с, Me), 1,08 м. д. (3H, т, Me). Найдено, %: С 44,17, Н 4,22. C₉H₁₁N₃OS₂. Вычислено, %: С 44,81, Н 4,56.

Встречный синтез IVа осуществляют из III (T_{пл} 178...180 °С, выход 67%), полученного из этилтиогликолевой кислоты и тиосемикарбазида по методу [8], ацетоуксусного эфира и ПФК (см. методику синтеза VIа,б). Выход 75%.

2-Фенилтиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (IVб). Выход 91%. T_{пл} 126...127 °С (диоксан—вода, 5 : 1). ИК спектр: 1734 (C=O), 1590 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР: 7,2 (5H, м, Ar), 6,10 (H, с, CH), 4,20 (2H, с, CH₂), 2,22 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: С 53,44, Н 4,10. C₁₃H₁₁N₃OS₂. Вычислено, %: С 53,95, Н 3,83.

2-(2-Амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]-пиримидин (IVв). Выход 95,5%. T_{пл} 330...334 °С (диоксан). ИК спектр: 3150 (NH), 1710 (C=O), 1590 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР: 7,32 (2H, с, NH₂), 6,20 (H, с, CH), 4,62 (2H, с, CH₂), 2,21 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: С 34,36, Н 2,35. C₉H₈N₆OS₂. Вычислено, %: С 34,60, Н 2,58.

2-(2-Меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]-пиримидин (IVг). Выход 39,8%. T_{пл} 170...174 °С (диоксан—вода, 4 : 1). ИК спектр: 1700 (C=O), 1585 см⁻¹ (C=N). Спектр ПМР: 6,23 (H, с, CH), 4,50 (2H, с, CH₂), 2,20 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: С 32,51, Н 2,18. C₉H₁₁N₃OS₂. Вычислено, %: С 32,81, Н 2,14.

2-Этилсульфонометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (IV). Растворяют 0,02 моль соединения IVа в 20 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 6 г 30% раствора перекиси водорода и оставляют на 16...20 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 37,5%. T_{пл} 212...214 °С (диоксан—ДМФА, 5 : 1). ИК спектр: 1716 (C=O), 1590 (C=N), 1325 см⁻¹ (SO₂-R). Спектр ПМР: 6,76 (H, с, CH), 5,06 (2H, с, CH₂), 3,24 (3H, к, CH₂), 2,36 (3H, с, Me), 1,12 м. д. (3H, т, Me). Найдено, %: С 38,99, Н 3,88. C₉H₁₁N₃O₃S₂. Вычислено, %: С 39,56, Н 4,02.

2-(2-Амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил)тиометил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (V). Выход 90%. T_{пл} 208...210 °С (диоксан). ИК спектр: 3310 (NH), 1720

(C=O), 1648 (C=N), 1620 cm^{-1} (C=O). Спектр ПМР: 4,68 (2H, с, CH_2), 2,35 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 27,30, H 1,66. $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_6\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 27,61, H 1,80.

2-(7-Метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)-тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин (VIa). Растворяют 5 ммоль Пв в 10 г ПФК, при перемешивании добавляют 5,5 ммоль ацетоуксусного эфира и нагревают на кипящей водяной бане в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляют 50 мл воды, нейтрализуют 10% раствором NaOH. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Перекристаллизовывают из смеси диоксан—вода, 2:1. Выход 84,1%. $T_{\text{пл}}$ 248...250 °C. ИК спектр: 1730 (C=O), 1598 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР: 6,20 (H, с, CH), 4,35 (2H, с, CH_2), 2,44 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 41,45, H 2,70. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: C 41,25, H 2,66.

2-(7-Метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)-тиометил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин (VIb) получают аналогично V. Выход 93,8%. $T_{\text{пл}}$ 239...241 °C (диоксан). ИК спектр: 1740 (C=O), 1729 (C=O), 1595 (C=N), 1680 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР: 5,92 (H, с, CH), 3,46 (2H, с, CH_2), 2,32 (3H, с, Me), 2,12 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 34,00, H 1,77. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: C 34,12, H 1,98.

2-(2,5-Диоксифенил)-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинметил-2)-1,3,4-тиадиазол дисульфид (VII). Растворяют 0,01 моль 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола в 25 мл спирта, добавляют 0,01 моль NaOH в 5 мл воды и после 20 мин перемешивания 0,01 моль I. Реакционную массу кипятят 2 ч. После охлаждения в реакционную смесь вносят 0,01 моль хинона, перемешивают 30 мин и кипятят 20...30 мин. Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Выход 78%. $T_{\text{пл}}$ 238...239 °C (вода—диоксан, 1:4). ИК спектр: 3480 (OH), 1700 (C=O), 1590 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР: 9,72 (H, с, OH), 9,12 (H, с, OH), 6,80 (3H, с, Ar), 6,22 (H, с, CH), 4,90 (2H, с, CH_2), 2,22 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 41,03, H 2,32. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_4$. Вычислено, %: C 41,17, H 2,53.

Соединения VIIa, б получены по методике, приведенной для синтеза Па—г.

2-Метил-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинметил-2)-1,3,4-тиадиазол-дисульфид (VIIa). Выход 87,5%. $T_{\text{пл}}$ 194...196 °C. ИК спектр: 1720 (C=O), 1600 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР: 6,22 (H, с, CH), 4,70 (2H, с, CH_2), 2,67 (3H, с, Me), 2,20 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 34,51, H 2,17. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{OS}_4$. Вычислено, %: C 34,96, H 2,64.

2-(7-Метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинметил-2)-1,3,4-тиадиазол дисульфид (VIIб). Выход 69%. $T_{\text{пл}}$ 240 °C (диоксан). ИК спектр: 1729 (C=O), 1680, 1595 cm^{-1} (C=N). Спектр ПМР: 5,92 (H, с, CH), 3,46 (2H, с, CH_2), 2,32 (3H, с, Me), 2,12 м. д. (3H, с, Me). Найдено, %: C 35,99, H 1,88. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_5$. Вычислено, %: C 36,42, H 2,03.

Авторы выражают благодарность проф. Л. И. Беленькому за помощь при подготовке статьи к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заявка 57142989 Яп. / Сумио И., Цунэси Ц., Сэцуо С., Иосио С., Иосифуму И., Сэйку Д. // РЖХим. — 1984. — 10129П.
2. Заявка 646264 Яп. / Сумио И., Тамацу М., Хироюки Ф., Хурэити И. // РЖХим. — 1991. — 2098П.
3. Заявка 2712932 ФРГ / Siegfried Y. // РЖХим. — 1979. — 200139П.
4. Suiko M., Maekawa K. // Agric. Biol. Chem. — 1977. — Vol. 41. — P. 2047.
5. Шукуров С. Ш., Куканиев М. А., Насыров И. М., Захаров К. С., Караханов Р. А. // ЖОХ. — 1993. — Т. 63. — С. 2320.
6. А. с. 1648068 СССР / Шукуров С. Ш., Насыров И. М., Куканиев М. А., Скотникова Л. П., Артыкова Д. А., Гальперина М. И., Хайдаров К. Х. // Б. И. — 1991. — № 17. — С. 270.
7. Шукуров С. Ш., Куканиев М. А., Насыров И. М., Караханов Р. А. // ЖОХ. — 1992. — Т. 62. — С. 2634.
8. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. — 327 с.