

М. А. Куканиев, М. Д. Осимов, З. Г. Сангов, С. С. Сафаров,  
М. Б. Каримов, Т. Р. Раджабов

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НИТРИЛЫ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Разработаны одnoreакторные методы синтеза 2-*R*-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина путем конденсации β-алкилтио(алкокси)пропионитрила, тиосемикарбазида и ацетоуксусного эфира в среде ПФК, а также амида (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты из амида циан-уксусной кислоты, тиосемикарбазида и ацетоуксусного эфира.

**Ключевые слова:** алкилтио(алкокси)пропионитрил, амид (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты, ацетоуксусный эфир, 2-*R*-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин, ПФК, тиосемикарбазид.

В последнее время интенсивно ведутся исследования, посвященные химии производных 5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина (ТП), что обусловлено широким спектром их биологической активности. Особый интерес представляют 2-*R*-тио-ТП, которые обладают высокой противораковой активностью [1–4].

Наиболее распространенным методом синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина является реакция циклоконденсации 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазола с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК. Как известно, при взаимодействии нитрилсодержащих органических соединений с тиосемикарбазидом в среде ПФК образуются 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолы [5–10], а выделяющийся в процессе реакции аммиак образует аммониевую соль с ПФК.

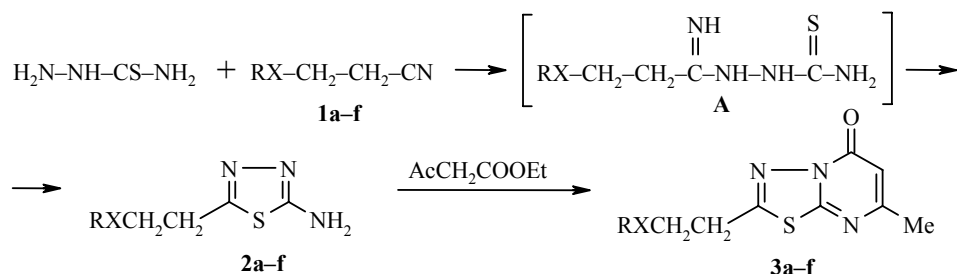
В настоящей работе найдено, что нагревание 3-алкилтио(алкокси)пропионитрилов с тиосемикарбазидом в среде ПФК (95–100 °С, 5–6 ч) приводит к образованию 2-аминотиадиазолов **2** с высоким выходом.

Этот способ обеспечивает более быстрое протекание процесса получения 2-амино-5-(β-алкилтиоэтил)-1,3,4-тиадиазола, что приводит к уменьшению продолжительности реакции (4–5 ч против 15–20 ч при известном способе [11, 12]) и высокому выходу конечного продукта (78–84%).

При использовании в качестве исходного продукта феноксипропионитрила нам не удалось получить желаемый 2-амино-5-феноксиэтил-1,3,4-тиадиазол. Это, по-видимому, связано с относительной неустойчивостью феноксипропионитрила в условиях реакции.

Взаимодействие тиосемикарбазида с β-алкилтио(алкокси)пропионитрилами **1a–f** в присутствии ацетоуксусного эфира в одну стадию приводит к 2-*R*-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинам **3a–f**.

По-видимому, в среде ПФК нитрилы **1** легко переходят в иминоэфиры ПФК [13], которые при взаимодействии с тиосемикарбазидом превращаются в амидразоны **A** и далее с отщеплением молекулы аммиака в соединения **2a-f**.



**a** X = O, R = Et; **b** X = O, R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; **c-f** X = S; **c** R = Me, **d** R = Et, **e** R = Pr, **f** R = Bu

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °C	Выход, %
		С	Н		
<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	41.74	6.77	128–130	82
		41.60	6.40		
<b>2b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> OS	50.17	7.30	134–136	85
		50.20	7.53		
<b>2c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	34.20	5.11	160–162	76
		34.26	5.18		
<b>2d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	38.00	5.85	158–160	77
		38.07	5.86		
<b>2e</b>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	41.31	6.42	165–167	87
		41.35	6.44		
<b>2f</b>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	44.13	6.85	168–170	91
		44.21	6.96		
<b>3a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	50.67	5.60	130–132	78
		50.19	5.48		
<b>3b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	55.88	6.71	50–54	77
		55.69	6.47		
<b>3c</b>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	44.51	4.18	173–175	47
		44.79	4.59		
<b>3d</b>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	47.07	5.10	86–88	68
		47.04	5.13		
<b>3e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	48.99	5.59	59–61	69
		49.04	5.61		
<b>3f</b>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	50.88	6.01	38–40	65
		50.86	6.05		
<b>4</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	42.39	3.28	>250	83
		42.85	3.60		

## Спектральные характеристики соединений 2a–f, 3a–f и 4

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д.*
<b>2a</b>	3110 – 3275 ( $\text{NH}_2$ ), 2850 – 2960 (алкил), 1635 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ )	3.60 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.05 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.51 (2H, кв, $\text{CH}_2$ ); 1.24 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>2b</b>	3115 – 3325 ( $\text{NH}_2$ ), 2850 – 2960 (алкил), 1635 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ )	3.62 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.05 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.52 (2H, т, $\text{CH}_2$ ); 1.44 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ); 0.88 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>2c</b>	3270 – 3120 ( $\text{NH}_2$ ), 2960 – 2920 (алкил), 1640 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ )	5.50 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.06 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.80 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.04 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>2d</b>	3100 – 3250 ( $\text{NH}$ ), 2870 – 2970 (алкил), 1630 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1535 ( $\text{C}=\text{N}$ )	5.35 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.00 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.75 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.50 (2H, кв, $\text{CH}_2$ ); 1.15 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>2e</b>	3120 – 3280 ( $\text{NH}_2$ ), 2875 – 2965 (алкил), 1635 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ )	4.50 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.03 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.80 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.45 (2H, т, $\text{CH}_2$ ); 1.53 (2H, секст., $\text{CH}_2$ ); 0.80 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>2f</b>	3100 – 3270 ( $\text{NH}_2$ ), 2873 – 2960 (алкил), 1625 ( $\text{NH}_2$ , деф), 1520 ( $\text{C}=\text{N}$ )	5.45 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3.00 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.83 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1.44 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ ); 0.88 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>3a</b>	2865 – 2965 (алкил), 1965 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1577 ( $\text{C}=\text{N}$ )	6.25 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.66 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.03 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.50 (2H, кв, $\text{CH}_2$ ); 2.20 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.27 (3H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
<b>3b</b>	2867 – 2967 (алкил), 1695 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1576 ( $\text{C}=\text{N}$ )	6.25 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.69 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 3.00 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т, $\text{CH}_2$ ); 2.25 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.45 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ ); 0.85 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>3c</b>	2865 – 2965 (алкил), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1570 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1400 ( $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ )	6.25 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.20 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.91 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.27 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.21 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
<b>3d</b>	2865 – 2965 (алкил), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1570 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1400 ( $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ )	6.23 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.21 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.93 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, кв, $\text{CH}_2$ ); 2.30 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.23 (3H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
<b>3e</b>	2865 – 2965 (алкил), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1570 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1400 ( $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ )	6.20 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.23 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.90 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т, $\text{CH}_2$ ); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.28 (2H, м, $\text{CH}_2$ ); 0.83 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>3f</b>	2865 – 2965 (алкил), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1570 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1400 ( $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ )	6.20 (1H, с, $\text{CH}$ ); 3.19 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.88 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.50 (2H, т, $\text{CH}_2$ ); 2.30 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.45 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ ); 0.83 (3H, т, $\text{CH}_3$ )
<b>4</b>	3400 ( $\text{NH}_2$ ), 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1570 ( $\text{C}=\text{N}$ )	7.28 (1H, с, $\text{NH}_2$ ); 6.22 (H, с, $\text{CH}$ ); 3.97 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 2.20 (3H, с, $\text{CH}_3$ )

\* В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается КССВ через три связи и ее стандартное значение при свободном вращении вокруг связи  $\text{C}-\text{C}$   $J = 6-7$  Гц, поэтому в таблице в дальнейшем 1098

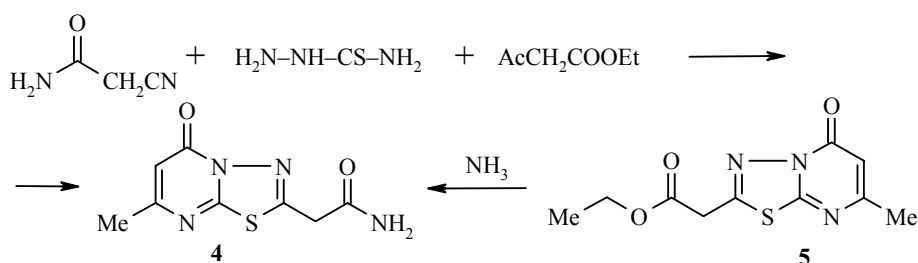
не указывается.

В ИК спектрах соединений **3** имеются полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1690–1720  $\text{см}^{-1}$ , а также полосы поглощения связей C=N и C=C в области 1590–1640  $\text{см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имеются сигналы в области 6.17–6.25 м. д., соответствующие протонам, находящимся в положении 6 цикла, и сигналы в области 2.15–2.20 м. д. ( $\text{CH}_3$  в положении 7).

Нами осуществлен синтез амида (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-*a*]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты путем трехступенчатой конденсации амида цианоуксусной кислоты, тиосемикарбазида и ацетоуксусного эфира в среде ПФК (выход 80%).

Соединение **4** было получено также встречным синтезом путем взаимодействия 2-этоксикарбонилметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-*a*]пиримидина с аммиаком в спиртовом растворе при комнатной температуре (2 ч) с последующим кипячением в течение 1 ч (выход 83%).



В ИК спектрах амида **4** присутствуют полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям двух карбонильных групп при 1710 и 1690  $\text{см}^{-1}$ , и полоса поглощения группы  $\text{NH}_2$  в области 3400  $\text{см}^{-1}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4** содержит сигналы в виде четырех синглетов 7.28, 6.22, 3.97, а также 2.20 м. д., соответствующих протонам амидной группы, протонам, находящимся в положении 6 гетероцикла, а также двум протонам метиленовой группы и трем протонам метильной группы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Tesla BS-58773 С (100 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в таблетках КВг. Температура плавления определена на микронагревательном столике Voetius.

Соединение **5** получено по известному методу [14].

2-Амино-5-( $\beta$ -алкилтиозтил)-1,3,4-тиадиазолы **2a,b**, 2-амино-5-( $\beta$ -алкоксиэтил)-1,3,4-тиадиазолы **2c-f** и 2-*R*-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидины **3a-f** (общая методика). Смесь 10 ммоль соответствующего нитрила **1**, 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида и 10 г ПФК нагревают 5–6 ч на кипящей водяной бане, а в случае синтеза соединения **3a-f** добавляют 1.05 ммоль ацетоуксусного эфира и дополнительно нагревают 3 ч. Затем разбавляют 50 мл воды и нейтрализуют до pH 7–8 20% раствором NaOH. Кристаллы переносят на фильтр, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из

ВОДНОГО ДИОКСАНА.

**Амид (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (4).** К раствору 2.21 г (11 ммоль) 2-этоксикарбонилметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина в 15 мл спирта при перемешивании добавляют 2 мл концентрированного аммиака и при комнатной температуре перемешивают 2 ч, затем кипятят 1 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. После этого осадок сушат и кристаллизуют из водного диоксана (1:1). Выход 1.59 г (83%).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Suiko, K. Maekawa, *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2042 (1977).
2. M. Suiko, E. Taniguchi, K. Maekawa, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 741 (1979).
3. M. Suiko, E. Taniguchi, K. Maekawa, M. Eto, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 747 (1979).
4. M. Suiko, S. Hayashida, E. Nakatsu, *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 2691 (1982).
5. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, *ХГС*, 1148 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 970 (1992)].
6. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, *ХГС*, 139 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 125 (1993)].
7. S. Safarov, M. A. Kukaniev, H. Kolshorn, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 2695 (2005).
8. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, *ЖОрХ*, **29**, 2327 (1993).
9. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 231 (1993).
10. S. Safarov, M. A. Kukaniev, E. Karpuk, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 1105 (2007).
11. В. И. Келарев, Р. А. Караханов, К. П. Куватбекова, Г. В. Морозова, Ю. Н. Поливин, *ХГС*, 115 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 103 (1994)].
12. М. А. Осимов, С. Ш. Шукуров, И. М. Насыров, К. С. Захаров, И. Н. Григина, *ДАН ТаджССР*, **33**, 666 (1990).
13. Е. Н. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972.
14. С. Ш. Шукуров, М. А. Куканиев, И. М. Насыров, Р. А. Караханов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1222 (1992).

Институт химии им. В. И. Никитина  
АН Республики Таджикистан, Душанбе 734063  
e-mail: kukaniev@mail.ru

Поступило 30.07.2007