

М. Хакимов, Р. Ф. Амбарцумова, Б. Ташходжаев,
М. Ю. Антипин^а, Х. М. Шахидоятов

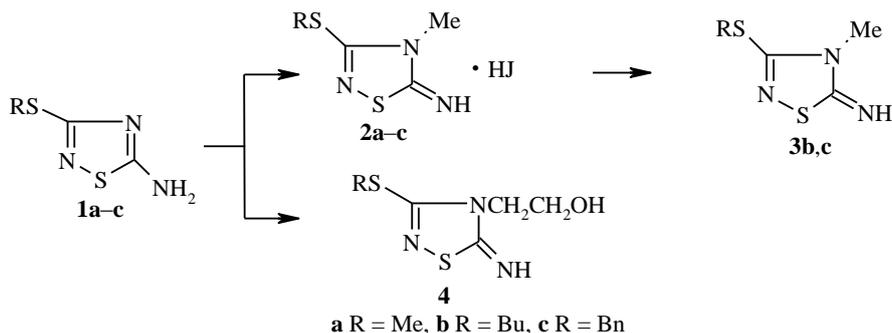
РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ АЛКИЛИРОВАНИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО-1,2,4-ТИАДИАЗОЛОВ

Взаимодействием 3-алкил(бензил)тио-5-амино-1,2,4-тиадиазолов с иодистым метилом или этиленхлоргидрином синтезированы 3-замещенные 4-алкил-5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазолы. В реакции с эпихлоргидрином происходит присоединение молекулы оксирана с образованием производных тетрагидропиримидо[2,1-*b*]-1,2,4-тиадиазолов.

Ключевые слова: 4-алкил-5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазолы, 5-амино-1,2,4-тиадиазолы, тетрагидропиримидо[2,1-*b*]-1,2,4-тиадиазолы, этиленхлоргидрин, эпихлоргидрин, рентгеноструктурный анализ.

Несмотря на довольно широкую изученность химии 5-амино-1,2,4-тиадиазолов [1], реакции алкилирования этих соединений галоидными алкилами описаны лишь на единичных примерах, а сведения о реакциях с галогеногидринами и оксиранами в литературе отсутствуют. Вместе с тем известно, что в ряду производных 1,2,4-тиадиазола найдены соединения с фармакологической [2, 3] и другими видами биологической [4, 5] активности, причем даже довольно близкие по структуре соединения различаются по характеру, например, пестицидной активности [6].

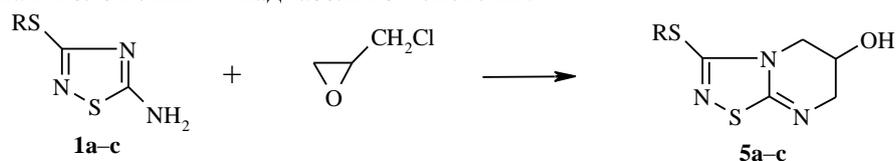
С целью изучения взаимодействия способных к амбидентному реагированию 5-амино-1,2,4-тиадиазолов с алкилирующими агентами, а также получения на их основе новых потенциально физиологически активных веществ нами проведены реакции 3-алкил(бензил)тио-5-амино-1,2,4-тиадиазолов **1** с иодистым метилом, этиленхлоргидрином и эпихлоргидрином.



Алкилирование аминов **1a-c** иодистым метилом приводит к гидроиодам **2a-c**. Из литературы известно, что для выделения свободных оснований четвертичные соли 5-амино-1,2,4-тиадиазолов обрабатывают окисью серебра в метаноле [7] или суспендируют в безводном пиридине [8]. Мы нейтрализовали гидроиодиды **2b,c** раствором аммиака и выделили основания **3b,c**.

В случае метильного производного **2a** соответствующее основание не удалось выделить в чистом виде ни при обработке раствором аммиака, ни при суспендировании в пиридине.

Кипячение соединения **1b** с этиленхлоргидрином приводит к синтезу аминспирта **4**, т. е. в реакциях амбидентных нуклеофилов **1a–c** с иодистым метилом и этиленхлоргидрином образуются продукты алкилирования по эндоциклическому атому азота гетероцикла. При взаимодействии аминов **1a–c** с эпихлоргидрином в ледяной уксусной кислоте были выделены производные тетрагидропиримидо[2,1-*b*]-1,2,4-тиадиола **5a–c** – продукты алкилирования по экзоциклической аминогруппе и кольцевому атому азота в положении 4 тиadiaзольной системы.



О подобном течении реакций некоторых амбифункциональных гетероциклических аминов с эпигалогеногидринами с образованием бисгетероциклических структур уже сообщалось [9-11] и описано ранее нами [12].

Все синтезированные соединения – устойчивые кристаллические вещества (табл. 1), не изменяющиеся при длительном хранении (в отличие от 5-имино-4-метил-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиола [13], которые при стоянии перегруппировываются в аминокизомеры).

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R_f	Выход, %
		С	Н	N			
2a	$C_4H_7N_3S_2 \cdot HI$	16.39	2.40	14.62	228–230	0.17	41
		16.67	2.42	14.53			
3b	$C_7H_{13}N_3S_2$	41.55	6.38	20.41	61–62*	0.49	43
		41.38	6.40	20.69			
3c	$C_{10}H_{11}N_3S_2$	50.68	4.49	17.52	71–73* ²	0.43	36
		50.63	4.64	17.72			
4	$C_8H_{15}N_3OS_2$	41.25	6.60	18.25	93–96	0.84	35
		41.20	6.44	18.03			
5a	$C_6H_9N_3OS_2$	35.47	3.87		225–227	0.40	25
		35.45	4.46				
5b	$C_9H_{15}N_3OS_2$	43.92	6.23	17.30	140–142	0.44	51
		44.08	6.12	17.14			
5c	$C_{12}H_{13}N_3OS_2$	51.68	4.53	14.98	169–173	0.5	42
		51.61	4.66	15.05			

* Т. пл. гидрохлорида 135–137 °С.

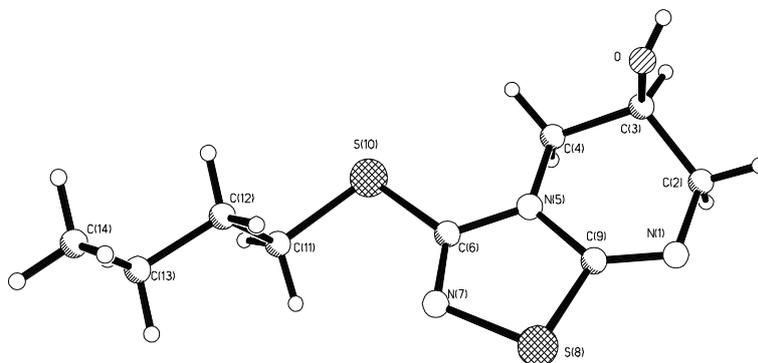
*² Т. пл. гидрохлорида 200–203 °С.

Строение соединений **2–5** установлено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 2). Алкилирование аминов **1a–c** по положению 4 гетероцикла подтверждается наличием в ИК спектрах соединений **2–4** полосы поглощения экзоциклической связи C=N в области 1620–1610 см⁻¹.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.	Масс-спектр, m/z (I , % от I_{max})	
			M^+	фрагментные ионы
2a	3224, 3168, 3062, 2605, 1623, 1562	2.68 (3H, с, CH_3S); 3.57 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-N}$);	161 (100)	146 (15), 139 (9), 128 (6), 105 (91), 90 (23), 88 (50)
3b	3197, 1614, 1592	0.85 (3H, т, CH_3C); 1.35 (2H, м, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); 1.61 (2H, м, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); 3.11 (2H, т, CH_2S); 3.20 (3H, с, CH_3N); 5.52 (1H, ш. с, NH)	203 (41)	149 (10), 139 (100), 143 (20), 90 (13), 88 (56), 74 (10), 69 (13)
3c	3179, 1589, 1536	3.20 (3H, с, CH_3N); 4.37 (2H, с, CH_2); 5.45 (1H, ш. с, NH); 7.20–7.50 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	237 (68)	222 (2), 204 (5), 177 (3), 160 (3), 148 (19), 144 (13), 121 (7), 91 (100)
4	3213, 1610, 1530	0.83 (3H, т, CH_3C); 1.38 (2H, м, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); 1.60 (2H, м, $\text{C-CH}_2\text{-C}$); 3.18 (2H, т, CH_2S); 3.70 (2H, к, CH_2O); 3.83 (2H, к, CH_2N); 4.79 (2H, ш. с, NH, OH)	233 (24)	189 (24), 160 (9), 147 (26), 142 (42), 133 (100), 130 (34), 105 (11), 101 (17), 91 (20), 85 (32), 69 (23)
5a	3030, 1619, 1538	2.55 (3H, с, CH_3); 3.41 (2H, т, CH_2N); 3.76 (2H, т, CH_2N); 4.02–4.18 (1H, м, CH)	203 (62)	186 (7), 160 (13), 158 (100), 157 (51), 146 (18), 130 (19), 121 (13), 112 (15), 107 (83), 80 (34), 69 (38)
5b	3105, 1626, 1523	0.89 (3H, т, CH_3); 1.20–1.85 (4H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 3.14 (2H, т, CH_2S); 3.30–3.80 (5H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$, OH); 4.20 (1H, м, CH)	245 (93)	207 (100), 189 (16), 172 (19), 159 (21), 154 (41), 146 (46), 145 (57), 141 (44), 115 (22), 97 (11), 85 (48), 72 (40)
5c	3063, 1615, 1525	3.51–3.83 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$); 4.15 (1H, м, CH); 4.32 (2H, с, CH_2Ph); 5.00 (1H, ш. с, OH); 7.10–7.40 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$)	279 (20)	236 (9), 202 (10), 160 (7), 149 (7), 135 (10), 105 (7), 91 (100), 85 (16), 75 (15), 69 (24)

В масс-спектрах присутствуют пики молекулярных ионов и продуктов их фрагментации, обусловленной последовательным отрывом алкильных групп и расщеплением триадиазольного цикла, а в случае соединений **5a–c** – и тетрагидропиримидинового цикла. Спектры ЯМР ^1H соединений **2–5** полностью согласуются с их структурой. Строение бициклических продуктов **5** на примере соединения **5b** подтверждено также данными рентгеноструктурного анализа (рисунок).

Пространственное строение и нумерация атомов в молекуле **5b**

Как видно из рисунка, конденсированная бициклическая система практически плоская с точностью 0.042 Å. Экзоциклический атом S(10) выходит из этой плоскости незначительно (0.19 Å), однако выход эндоциклического атома C(3) из плоскости (0.63 Å) достаточно заметен, что приводит к изменению формы цикла: тетрагидропиримидиновый цикл принимает конформацию софы. Гидроксильная группа в этом положении расположена аксиально. Практически плоская алкильная группа (торсионные углы вокруг связей C(11)–C(12) и C(12)–C(13) 175.1° и 179.4° соответственно) расположена перпендикулярно к плоскости бициклической системы (89.9°) (длины связей и валентные углы приведены в табл.3).

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*d*) и валентные углы (ω) в молекуле соединения 5b

Связь	<i>d</i> , Å	Угол	ω , град.
S(8)–N(7)	1.695(5)	N(7)–S(8)–C(9)	94.5(2)
S(8)–C(9)	1.763(4)	C(6)–N(5)–C(9)	113.7(3)
N(5)–C(6)	1.374(5)	C(6)–N(5)–C(4)	126.5(3)
N(5)–C(9)	1.382(5)	C(9)–N(5)–C(4)	119.5(3)
N(5)–C(4)	1.465(5)	C(6)–S(10)–C(11)	100.9(3)
O–C(3)	1.423(5)	N(1)–C(9)–N(5)	128.2(4)
S(10)–C(6)	1.758(5)	N(1)–C(9)–S(8)	126.8(3)
S(10)–C(11)	1.796(6)	N(5)–C(9)–S(8)	105.0(3)
C(9)–N(1)	1.271(5)	C(9)–N(1)–C(2)	116.0(3)
N(1)–C(2)	1.472(6)	C(6)–N(7)–S(8)	108.6(3)
N(7)–C(6)	1.287(6)	N(1)–C(2)–C(3)	113.7(3)
C(2)–C(3)	1.502(6)	N(7)–C(6)–N(5)	118.1(4)
C(4)–C(3)	1.526(6)	N(7)–C(6)–S(10)	125.5(3)
C(11)–C(12)	1.549(10)	N(5)–C(6)–S(10)	116.3(3)
C(12)–C(13)	1.495(8)	N(5)–C(4)–C(3)	107.8(3)
C(13)–C(14)	1.506(9)	O–C(3)–C(2)	110.5(4)
		O–C(3)–C(4)	108.5(4)
		C(2)–C(3)–C(4)	110.0(4)
		C(12)–C(11)–S(10)	111.9(4)
		C(13)–C(12)–C(11)	111.5(5)
		C(12)–C(13)–C(14)	111.7(6)

Анализ длин валентных связей показывает, что формально двойная связь C=N в бициклической системе [C(9)–N(1) 1.271(5) Å и C(6)–N(7) 1.287(6) Å] несколько удлинена, а одинарная C_{sp²}–N [C(6)–N(5) 1.374(5) и C(9)–N(5) 1.382(5) Å] укорочена по сравнению со стандартными [14]. Этот факт указывает на небольшое перераспределение электронной плотности в гетеросвязях за счет сопряжения π-электронной системы двойных связей с неподеленными парами электронов атомов N(5), S(8) и S(10), что отражается также в изменении длин гетеросвязей S–C. Кажущееся укорочение C_{sp³}–C_{sp³} связей [C(12)–C(13) 1.495(8) и C(13)–C(14) 1.506(9) Å] обусловлено, видимо, сильными тепловыми колебаниями концевых алкильных групп (табл. 4). Другие гетеросвязи и валентные связи в гидрированной пиримидотиадиазольной системе в пределах 3σ не отличаются от стандартов [14].

Координаты атомов ($\times 10^4$) и их эквивалентные тепловые параметры ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) молекулы соединения **5b**

Атом	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
O	-3660(3)	4240(3)	7235(4)	53(1)
N(1)	-921(3)	4691(3)	6869(4)	46(1)
C(2)	-1956(5)	5119(4)	5957(6)	53(1)
C(3)	-3065(4)	4364(4)	5839(4)	43(1)
C(4)	-2628(4)	3248(3)	5311(5)	44(1)
N(5)	-1598(3)	2895(2)	6274(4)	38(1)
C(6)	-1204(4)	1845(3)	6498(5)	45(1)
N(7)	-249(4)	1686(3)	7348(5)	55(1)
S(8)	298(1)	2908(1)	7925(2)	54(1)
C(9)	-838(3)	3663(3)	6943(4)	38(1)
S(10)	-2013(1)	833(1)	5510(2)	70(1)
C(11)	-1042(6)	-331(4)	5883(8)	80(2)
C(12)	-1475(6)	-942(4)	7288(9)	74(2)
C(13)	-733(7)	-1961(5)	7518(8)	77(2)
C(14)	-1142(6)	-2552(6)	8891(8)	76(2)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре фирмы Perkin Elmer (System 2000 FT-IR) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H растворов соединений **2a**, **4**, **5a** в CD_3OD , соединений **3b,c** и **5b** в дейтерохлороформе и соединения **5c** в $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ записаны на приборе Tesla BS-567 с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре Kratos MS-25RF при прямом вводе образца в источник ионов, температура ионизационной камеры 250 °С, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ (Silufol UV-254, бензол–хлороформ–ацетон, 1:1:2 (соединения **2a**, **3b,c**) и метанол–хлороформ, 1:1 (соединения **4**, **5a–c**), обнаружение раствором KMnO_4 в разбавленной H_2SO_4 или в УФ свете).

3-Алкил(бензил)тио-5-амино-1,2,4-тиадиазолы **1a–c** синтезированы по методике [15].

Гидроидиды 5-имино-4-метил-3-R-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазолов (2a–c). К раствору 10 ммоль амина **1a–c** в 3–4 мл абс. этанола добавляют 20 ммоль CH_3I и кипятят 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают сухим ацетоном и перекристаллизовывают из абс. этанола.

В случае амина **1b** реакционную смесь упаривают досуха на роторном испарителе, остаток затирают с диэтиловым эфиром, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из этанола.

5-Имино-4-метил-3-R-тио-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазолы (3b,c). Гидроидид **2b,c** растворяют в минимальном количестве воды и нейтрализуют при охлаждении 25% раствором аммиака. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензол–гептан, 1:2.

3-Бутилтио-4-гидроксипропил-5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазол (4). Кипятят 2.39 г (12 ммоль) амина **1b** и 3.36 г (48 ммоль) этиленхлоргидрина 4–6 ч. Реакционную смесь упаривают досуха, остаток экстрагируют водой, водную вытяжку нейтрализуют раствором аммиака. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из гептана. Выход 0.98 г (35%).

3-Гидрокси-6-R-тио-2,3,4,5-тетрагидропиримидо[1,2-b]-1,2,4-тиадиазолы (5a–c). Растворяют 10 ммоль аминотиадиазола **1a–c** в 12 мл ледяной CH_3COOH , добавляют 22 ммоль эпихлоргидрина, перемешивают 10 ч при 60–80 °С. Уксусную кислоту упаривают, маслянистый остаток экстрагируют водой, водный раствор нейтрализуют раствором аммиака. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола или ацетона.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5b. Монокристаллы получены из метанола. Параметры ячейки и интенсивности 1872 независимых отражений измерены на

дифрактометре CAD-4 Nonius (MoK α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta < 25.1$). Кристаллы ромбические, $a = 10.598(2)$, $b = 12.310(3)$, $c = 9.070(2)$ Å, $V = 1183.3(4)$, $d_{\text{выч}} = 1.372$ г/см 3 , $Z = 4$ (C $_9$ H $_{14}$ S $_2$ N $_3$ O), пространственная группа $Pca2_1$. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Координаты атомов водорода задавали геометрически и фиксировали по типу "наездник". В расчетах использовано 1377 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные факторы расхожимости $R = 0.0462$ и $R_w = 0.1289$. Координаты атомов приведены в табл.4. Все расчеты выполнены на РС IBM-486 по комплексу программ SHELXTL и SHELXL-95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Kurzer, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. A. R. Katritzky, Acad. Press, New York etc., 1982, **32**, 378.
2. Т. Камия, Т. Найто, С. Неги, Ю. Комату, Я. Кай, Т. Накамура, И. Сумяма, Е. Матида, С. Номото, К. Китох, К. Катсу, Х. Ямаути, Пат. РФ 2010796; *Б. И.*, № 7, 67 (1994).
3. С. Parkanyı, Н. L. Yuan, N. S. Cho, J.-H. J. Jaw, Т. E. Woodhouse, Т. L. Aung, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1331 (1989).
4. Roussel-UCLAF, Fr. Pat. 234545; *Chem. Abstr.*, **89**, 24322 (1978).
5. W. A. Gay, US Pat. 4343945; *Chem. Abstr.*, **97**, 216193 (1985).
6. Н. Н. Мельников, *Пестициды. Химия, технология и применение*, Химия, Москва, 1987, 618.
7. J. Goerdeler, A. Huppertz, K. Wember, *Chem. Ber.*, **87**, 68 (1954).
8. L. Pentimalli, G. Milani, F. Biavati, *Gazz. Chim. Ital.*, **107**, 1 (1977).
9. В. В. Клусис, Автореф. дис. канд. хим. наук, Рига, 1965.
10. R. Rastogi, S. Sharma, *Synthesis*, 861 (1983).
11. А. А. Кремзер, Ю. В. Строкин, Н. А. Клюев, В. П. Буряк, *ХГС*, 1102 (1981).
12. Р. Ф. Амбарцумова, Л. П. Космачева, *ХГС*, 993 (2001).
13. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, **9**, 542.
14. F. N. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
15. J. Goerdeler, P. Linden, *Chem. Ber.*, **89**, 2742 (1956).

Институт химии растительных веществ
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170
e-mail: shakhi@icps.org.uz

Поступило в редакцию 23.06.2000

^aИнститут элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова,
Москва 117813, Россия