

2000-131

На правах рукописи

7

НАСЫРОВ МАСРУР ИНОМОВИЧ

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ХЛОРМЕТИЛ-7-МЕТИЛ-5-ОКСО-5-Н-1,3,4-
-ТИАДИАЗОЛО [3,2-а] ПИРИМИДИНА**

02. 00. 03. - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

ДУШАНБЕ - 2000 г.

Работа выполнена в лаборатории "Химии гетероциклических соединений" Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан.

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Куканиев М. А.

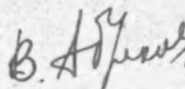
Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Исобаев М. Д.
кандидат химических наук, доцент
Расулов С. А.

Ведущая организация: Таджикский Государственный
Педагогический Университет
им. К. Джураева

Защита состоится "26" 04 2000 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д. 013.02.01 при Институте химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063 Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2, E-Mail: kotibilm @ ac.tajik.net

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан

Аннотация разослана "21" марта 2000 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук  Абулхаев В. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Химия конденсированных серосодержащих гетероароматических систем является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной химии, что связано со своеобразием их свойств и большой практической ценностью.

В последние годы заметен повышенный интерес к производным азотсодержащих гетероциклов, включающих в качестве заместителей амины, сульфиды, фенолы, а также различные гетероциклические радикалы. У многих соединений этого типа обнаружена высокая биологическая активность. Пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, содержащие вышеупомянутые заместители могут представлять интерес в качестве веществ с широким спектром прикладных свойств: ингибиторы коррозии, присадки к топливам и маслам, стабилизаторы полимерных материалов, поверхностно-активные вещества, красители, оптические отбеливатели, пластификаторы и т. д.

Однако, несмотря на неоспоримые успехи и все возрастающее число работ по изучению серо- и азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами, синтез этих соединений, включающих перечисленные выше фрагменты, часто связан с многочисленными трудностями.

Исследование по разработке и усовершенствованию методов синтеза производных 1, 3, 4-тиадиазола [3,2-а] пиримидина, изучение их реакционной способности, а также поиск областей возможного практического применения этих соединений является весьма перспективным и актуальным. Разработка новых реакционноспособных синтонов, дающих возможность переходить к высокоэффективным и малотоксичным биологически активным веществам, расширение ассортимента полупродуктов тонкого органического синтеза, химических реактивов и реагентов, обладающих ценным комплексом полезных свойств, предопределили целесообразность и необходимость систематического исследования производных 1,3,4-тиадиазо [3,2-а] пиримидинов.

Настоящая работа является частью плановых исследований

Работа выполнена в лаборатории "Химии гетероциклических соединений" Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан.

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Куканиев М. А.

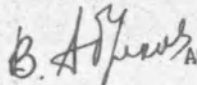
Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор Исобаев М. Д.
кандидат химических наук, доцент
Расулов С. А.

Ведущая организация: Таджикский Государственный
Педагогический Университет
им. К. Джураева

Защита состоится "26" 04 2000 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д. 013.02.01 при Институте химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063 Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2, E-Mail: kotibilm @ ac.tajik.net

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан

Аннотация разослана "21" марта 2000 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук  Абулхаев В. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Химия конденсированных серосодержащих гетероароматических систем является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной химии, что связано со своеобразием их свойств и большой практической ценностью.

В последние годы заметен повышенный интерес к производным азотсодержащих гетероциклов, включающих в качестве заместителей амины, сульфиды, фенолы, а также различные гетероциклические радикалы. У многих соединений этого типа обнаружена высокая биологическая активность. Пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, содержащие вышеупомянутые заместители могут представлять интерес в качестве веществ с широким спектром прикладных свойств: ингибиторы коррозии, присадки к топливам и маслам, стабилизаторы полимерных материалов, поверхностно-активные вещества, красители, оптические отбеливатели, пластификаторы и т. д.

Однако, несмотря на неоспоримые успехи и все возрастающее число работ по изучению серо- и азотсодержащих гетероциклов с несколькими гетероатомами, синтез этих соединений, включающих перечисленные выше фрагменты, часто связан с многочисленными трудностями.

Исследование по разработке и усовершенствованию методов синтеза производных 1, 3, 4-тиадиазола [3,2-а] пиридине, изучение их реакционной способности, а также поиск областей возможного практического применения этих соединений является весьма перспективным и актуальным. Разработка новых реакционноспособных синтонов, дающих возможность переходить к высокоэффективным и малотоксичным биологически активным веществам, расширение ассортимента полупродуктов тонкого органического синтеза, химических реактивов и веществ, обладающих ценным комплексом полезных свойств, предопределили целесообразность и необходимость систематического исследования производных 1,3,4 -тиадиазола [3,2-а] пиридинов.

Настоящая работа является частью плановых исследований

лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан, по теме "Разработка методов синтеза новых би- и трициклических серосодержащих соединений и их гетероаналогов и создание на их основе высокоэффективных средств защиты и регуляторов роста растений".

Цель работы заключается в разработке препаративных методов синтеза новых сульфидных и 2- N-замещенных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина, изучении реакционной способности и установлении строения полученных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) Исследование реакционной способности 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидинового кольца в шестом положении.
- 2) Изучение реакции присоединения хинона к меркапто производным тиадиазолопиримидина, с целью введения новых фармакофорных групп в систему.
- 3) Поиск путей возможного практического применения синтезированных соединений.

Изученная новизна работы

- впервые исследована реакция нуклеофильного замещения атома хлора в 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидине на меркапто- и аминогруппы.

- разработан метод синтеза сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина с различными заместителями и исследована их реакционная способность.

- исследована реакция бромирования аминпроизводных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина и разработан метод синтеза неизвестных 2-амино метильных производных тиадиазолопиримидина.

- изучена реакция электрофильного замещения в 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидине, на основе которой синтезированы не описанные ранее производные этого класса.

Практическая ценность работы:

- разработаны новые препаративные методы синтеза различных функциональных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина, обеспечивающие высокий выход и чистоту целевых продуктов.

- предложен модифицированный метод синтеза 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина-исходного продукта в синтезе различных производных тиадиазолопиримидина.

- в результате направленного скрининга синтезированных соединений выявлены производные 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина, проявляющие антиопиум и противораковую активности.

- разработаны лабораторные методики и технические условия ранее не описанных гетероциклических систем.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждались на научной конференции, посвященной памяти академика Нуманова И.У. (Душанбе, 1994 г.), научной конференции "Теоретические и прикладные проблемы химии" (Душанбе, 1995 г.), XIX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1995 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и 2 тезиса докладов.

Объем и содержание работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов и приложения, изложенных на 120 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц 8 рисунков. Список использованной литературы включает 130 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Синтез 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина.

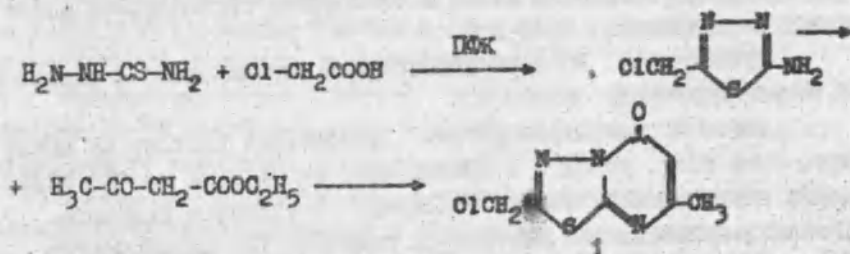
Одной из актуальных проблем современной органической химии является поиск возможных путей введения функциональных групп в молекулу и изменение, таким образом, биологической активности полученных соединений.

Наличие подвижного атома галогена в молекуле открывает возможность синтеза различных классов органических веществ, как

в случае 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

Исходя из этого сделана попытка усовершенствовать метод синтеза 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Взаимодействием тиосемикарбазида с монохлоруксусной кислотой и ацетоуксусным эфиром в среде ПЖК, без выделения промежуточных продуктов, с выходом 63% получен 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин.

Синтез проводили следующим образом: тиосемикарбазид перемешивали с ПЖК при температуре 30-40°C, во избежание образования тиурониевой соли, затем добавляли монохлоруксусную кислоту и при температуре кипения водяной бани перемешивали в течение 2 часов. Далее, не выделяя промежуточный продукт, к реакционной смеси добавляли ацетоуксусный эфир и нагревали на кипящей водяной бани в течение 4-5 ч. Реакция протекает через стадию образования 2-амино-5-хлорметил-1,3,4-тиадиазола, который, в дальнейшем, при взаимодействии с ацетоуксусным эфиром, образует 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин по схеме:

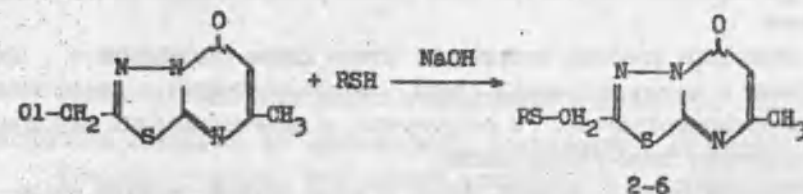


Предложенная структура подтверждена физико-химическими методами и соответствует литературным данным.

2. Синтез и свойства 2-RS-метил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

Анализ литературных данных показал, что 2-замещенные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина проявляют различные полезные свойства, в том числе антибактериальную, противогрибковую, противосопухолевую, а также гербицидную активности.

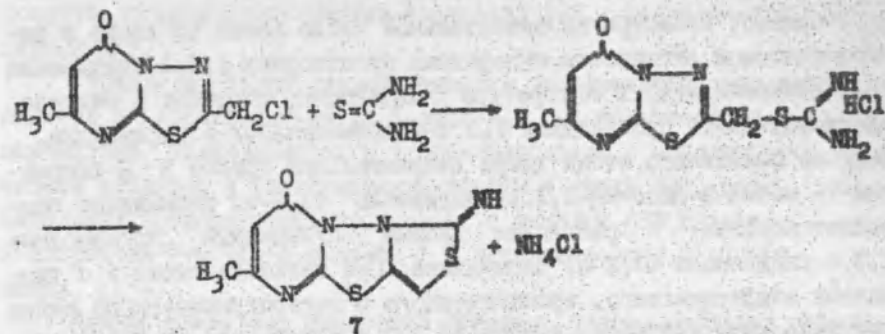
Однако, несмотря на значительное число работ по химии и физиологической активности сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, в литературе отсутствуют сведения о синтезе 2R-тиометильных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Наличие подвижного атома хлора хлорметильной группы в 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидине позволяет перейти к различным новым сульфидным производным 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. При взаимодействии 1 с тиолятами алифатического, ароматического и гетероциклического рядов синтезированы 2-RSметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины (II-I7) по схеме:



R-C₂H₅; C₆H₅; 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил; 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил; 5-метил-1,3,4-триазол-2-ил

При обработке меркаптана эквивалентным количеством щелочи образуется тиолят-анион (RS), который является активной нуклеофильной частицей, вступающей в реакции нуклеофильного замещения.

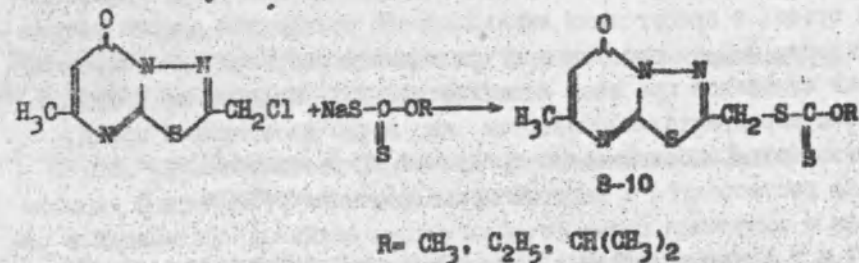
Реакция 1 с меркаптанами алифатического и ароматического строения гладко протекает в водно-спиртовой или водно-диоксановой среде, в присутствии эквимолярного количества едкого натрия, в течение 2-3 ч. при температуре кипения растворителя. Выход целевых сульфидов при этом достигает 80-90%. Полученные сульфиды хорошо перекристаллизовываются из водно-диоксановой среды, растворяются в большинстве органических растворителей, но плохо растворяются в воде. С целью изучения реакционной способности и выявления новых физиологически активных соединений в ряду 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, нами была сделана попытка синтеза тиурониевых солей, исходя из тиоамидов и 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Однако, вместо ожидаемого соединения было получено новое трициклическое конденсированное производное 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина:



Предложенная структура была подтверждена физико-химическими методами.

Благодаря высокой активности атома хлора соединение 1, при кипячении в водно-спиртовой среде, легко реагирует с щелочными солями дитиокарбаматов. В результате, с количественным выходом, были получены тион-тиокарбаматы.

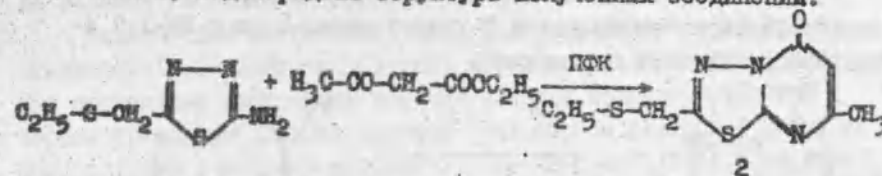
Реакция осуществлялась двумя путями: первый - включая введение ксантогената в реакционную среду, второй - получение ксантогената из сероуглерода, NaOH и соответствующего спирта. Последний был использован как реагент и как растворитель. Полученный тион-тиокарбамат представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в хлороформе, ДМФА, спирте. Элементный анализ и спектральные данные подтверждают предполагаемое строение полученного соединения.



В ИК-спектре присутствует полоса поглощения в области 1000-1010 см⁻¹ относящаяся к характеристическим колебаниям C-S

группы, полоса поглощения в области 1570-1590 см⁻¹ относится к колебаниям двойной связи в цикле. Полоса поглощения в области 1700-1710 см⁻¹, наблюдаемая в спектрах эфиров тион-тиокарбаматов, относится к валентным колебаниям группы C=O пиридинового кольца.

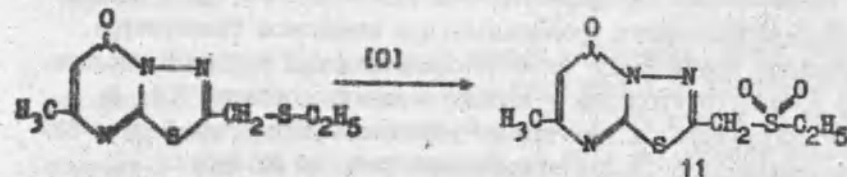
Взаимодействием 2-амино-5-этилгетометил 1,3,4-тиадиазола и ацетоуксусного эфира в среде ПМК, осуществлен встречный синтез соединения 2, подтверждена структура полученных соединений.



Данные физико-химических исследований соединения, полученного встречным синтезом, не противоречат предложенной структуре.

Следует отметить, что синтез сульфидов 1,3,4-тиадиазола [3,2-a] пиридина, исходя из 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазола [3,2-a] пиридина, является более эффективным, чем в среде ПМК.

С целью получения производных сульфида 2 исследована реакция его окисления перекисью водорода. Как известно, окисление сульфидных производных 1,3,4-тиадиазола [3,2-a] пиридина проводят в присутствии органических перекисей, являющихся мягкими окислителями. Нами сделана попытка использовать в качестве окислителя перекись водорода.

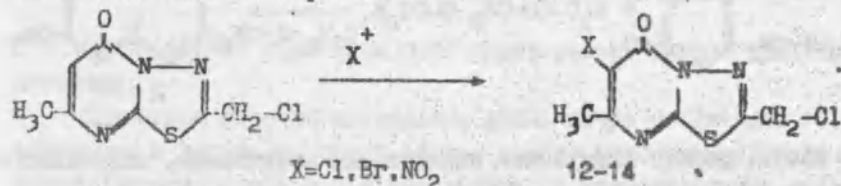


Реакция окисления соединения 2 была проведена в среде ледяной уксусной кислоты, в течение 20-24 ч. при комнатной температуре. Выход сульфона (11) 37%. Состав и структура полученных соединений подтверждены элементарным анализом, ИК и ГМР-спектроскопией.

3. Реакция электрофильного замещения 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина.

Несмотря на то, что реакция электрофильного замещения подробно исследована в случае 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина, для других производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина она практически не исследована.

Исходя из этого, мы поставили цель - изучить реакцию электрофильного замещения в 2-хлор-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидине.



В качестве электрофильного агента использовали катион Cl^+ , который образуется при нагревании трет-бутилгипохлорита. Установлено, что при кипячении 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина с третбутилгипохлоритом, в среде третбутилового спирта, в течении 2 часов, с хорошим выходом образуется 6-хлор-2-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин. Однако, при использовании в данных условиях 2,7-диметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина, реакция не идет, что указывает на влияние электроотрицательной группы на активность протона, находящегося в шестом положении 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинового цикла.

Бромирование 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина проводилось при комнатной температуре, при мольном соотношении брома в среде ледяной уксусной кислоты. Выход конечного продукта в данных условиях составил 98%. В случае использования при тех же условиях 2,7-диметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина реакция не идет.

Состав и структура полученных соединений 2 и 3 установлены на основании данных элементного анализа, ПМР и ИК-спектров. В ПМР спектрах присутствует синглет метильных протонов и отсутствует сигнал метиленового протона пиримидинового кольца. В

ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения, характерные для валентных колебаний карбонильной группы: для хлорпроизводных при 1710 см^{-1} , для бромпроизводных при 1700 см^{-1} , что позволяет сделать вывод о том, что пиримидиновое кольцо 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина сохраняется в данных условиях реакции.

Рядом авторов предложен вариант синтеза 6-нитропроизводных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов из соответствующего 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина и дымящей азотной кислоты, в среде ледяной уксусной кислоты.

Однако, для соединения 1 и 2,7-диметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина этот метод оказался неприемлемым. При проведении реакции нитрования, в среде концентрированной серной кислоты и дымящей азотной кислоты, нам удалось с выходом 60% получить 6-нитро-2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин. А 6-нитро-2,7-диметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин (15) был получен с выходом 30% в тех же условиях.

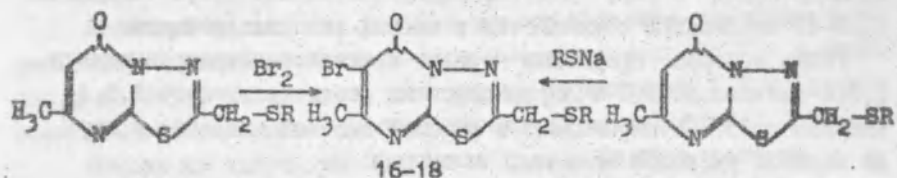
Элементный анализ и спектральные данные подтверждают предполагаемое строение соединений 14 и 15. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения C=O в области валентных колебаний карбонильной группы: для соединения 14 при $\nu = 1750\text{ см}^{-1}$, для соединения 15 при $\nu = 1736\text{ см}^{-1}$. Также присутствует полосы поглощения валентных колебаний NO_2 -группы в области $1560-1550\text{ см}^{-1}$ и в области $1340-1365\text{ см}^{-1}$.

4. Исследования реакции галогенирования производных 2-алкилметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов.

В литературе представлены данные по реакции бромирования сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов.

Попытка проведения реакций бромирования в ряду 2R-тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов показала, что для данных соединений этот метод непригоден. Независимо от условий проведения реакции нам не удалось получить 2R-тиометил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин, вместо ожидаемого продукта получено маслообразное вещество, которое не удалось идентифицировать. По-видимому, в этом случае

бром вступает на шестое положение пиримидинового цикла, а атом серы боковой цепи, в результате чего образуется ирид серы, который неустойчив и при разложении дает маслообразный продукт.



$R=C_2H_5; C_6H_5$; 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил

В поисках метода синтеза производных 2R-тиометил 1,3,4-тиадиазола, содержащих в 6 положении атом брома, нами была исследована реакция нуклеофильного замещения хлора в хлорметильной группе, находящейся во 2-ом положении 2-хлорметил-6-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, различными серосодержащими нуклеофилами. Было найдено, что при взаимодействии соединения 13 с меркаптидами алифатического и ароматического строения реакция протекает гладко в водно-спиртовой или водно-диоксановой среде при кипячении в течение 10-15 минут. Выход конечных продуктов выше 80%.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что атом хлора хлорметильного фрагмента, находящийся в положении 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина, обладает высокой подвижностью и может легко замещаться на различные нуклеофильные частицы, что расширяет возможности синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина.

8. Реакция 2-гетерил тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов.

8.1. Синтез на основе 2(2-меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина.

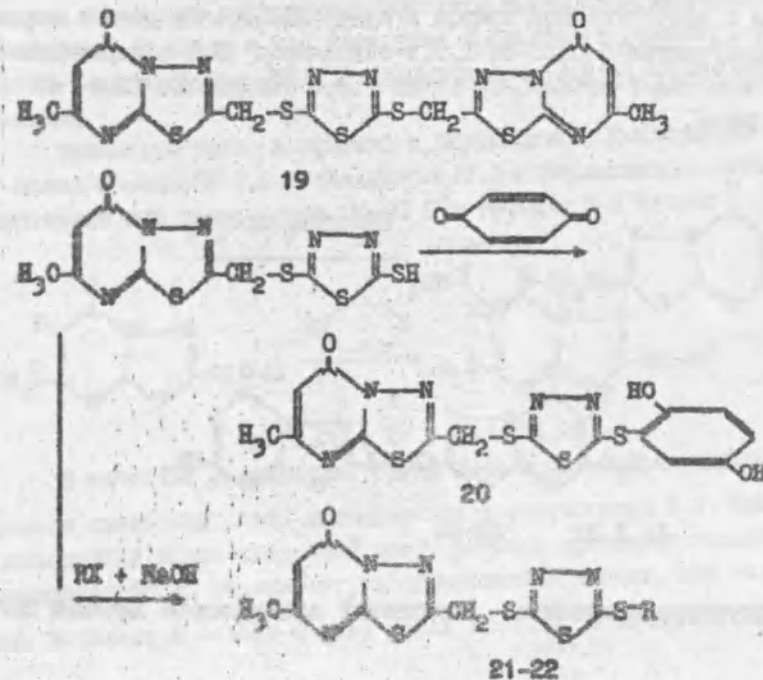
Как видно из раздела 2, при взаимодействии 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола (ДМТД) с 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидином, при эквимолярном соотношении реагентов, был синтезирован 2 (меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил)-ти-

ометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидин-2-ил, который может служить исходным веществом в синтезе различных новых соединений.

2 (меркапто-1,3,4-тиадиазол-5-ил)- тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин, содержащий свободную меркаптогруппу, вступает в реакции алкилирования и присоединения.

Алкилирование осуществляли с использованием в качестве алкилирующих агентов йодистого метила и 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина, в присутствии щелочи, в водноспиртовой среде, с мольным соотношением реагентов 1:1.

Реакция присоединения изучалась на примере хинона. Хи-нон, при комнатной температуре, в течение 5-7 минут, присоединяется с разогревом реакционной среды (этанол), с образованием 2-(2,5-диоксифенил)-5-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин метил-2)-1,3,4-тиадиазол дисульфида. Выход конечного продукта составляет 76%.



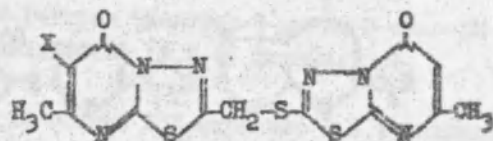
$R=C_2H_5$, 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин

В ИК спектрах всех синтезированных соединений имеются полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1700-1710 см^{-1} , для соединения 20 полосы поглощения в области 3400 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям OH-группы.

Таким образом, нами показана возможность получения симметричных и несимметричных производных 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, содержащих 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидиновый фрагмент.

5.2. Синтез на основе сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина, содержащих 2-амино-1,3,4-тиадиазольный фрагмент.

Наличие аминогруппы в гетероциклических системах позволяет осуществить синтез новых органических соединений. Одной из задач настоящего исследования является изучение химических превращений 2-(2-амино-1,3,4-тиадиазоло-5-ил)-тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина, путем взаимодействия с ацетоуксусным эфиром в среде ПЖК, приводящего к образованию 2-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидин-2-ил)-тиометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидинам.



X= Y, Br 23-24

Структура полученных соединений подтверждена данными ГМР

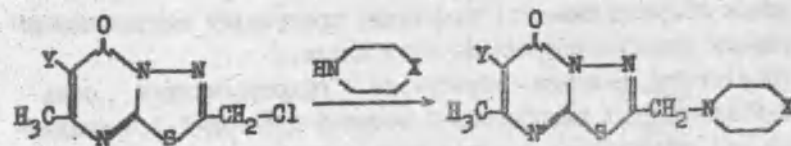
и ИК спектроскопией. В ИК-спектрах соединений 23,24 присутствуют полосы поглощения в области 1710-1690 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы, которые отсутствуют в спектрах соединений 4 и 18, что свидетельствует о вступлении аминогруппы в реакцию циклоприсоединения с ацетоуксусным эфиром.

В ГМР-спектре соединения 24 обнаружен сигнал в области 2,21 м.д., который доказывает появление нового пириимидинового кольца в молекуле и два сигнала при 2,43 и 2,25 м.д., которые указывают на наличие двух не эквивалентных метильных групп.

6. Синтез и свойства 2-алкиламинометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина.

Одной из актуальных проблем современной органической химии является поиск и синтез лекарственных препаратов для борьбы со СПИДом и другими заболеваниями. Как показали исследования, производные 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина, содержащие во втором положении аминогруппу, обладают иммуностимулирующим действием. В связи с чем нами была исследована реакция 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина с аминами.

Взаимодействие морфолина и пириимидина с 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидином легко протекает при температуре 50-60 $^{\circ}\text{C}$ в течение 3-4 часов.

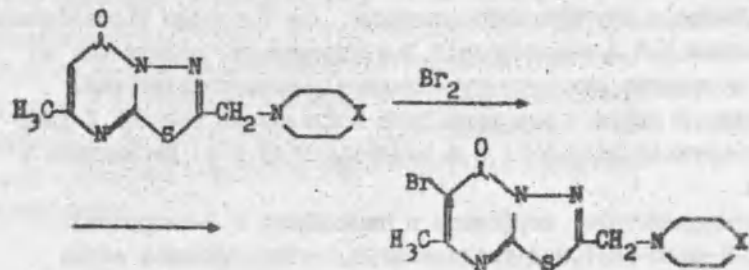


X= O, CH₂; Y= H, Br 25,26

В качестве реакционной среды была использована водно-спиртовая смесь или водно-диоксановая в соотношении 1:2. При использовании водно-спиртовой смеси реакция протекает гладко, реакционная среда не темнеет, а образовавшийся амин, при охлаждении выпадает в осадок в виде белых хлопьев. Конечные продукты

м.д. свидетельствует о наличии протона в шестом положении цикла. Имеются также сигналы протонов метиленовых групп пиридина и морфолина.

При bromировании молекулярным bromом 2-аминометильных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридина, bromирование протекает избирательно в 6-е положение тиадиазолопиридинового кольца. При этом не было замечено расщепление тиадиазолопиридинового кольца. Реакцию bromирования аминометильных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридина проводили в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре.



В этих условиях при взаимодействии субстрата и брома при молярном соотношением 1:1 замещение происходит однозначно в 6-м положении тиадиазолопиридинового цикла..

В результате реакции образуется гидробромидная соль 6-бром-2-N-замещенных аминометил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2 -а] пиридина, которая выделяется при нейтрализации реакционной смеси водным раствором ацетата натрия.

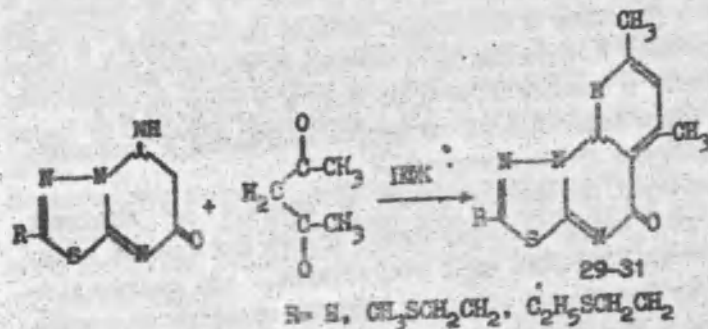
Дальнейшей задачей настоящего исследования явилось изучение реакции 6-бром-2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2- а] пиридина с аминами, с целью получения новых аминопроизводных тиадиазолопиридина, а также исследования подвижности атома галогена, находящегося в шестом положении цикла и хлора в хлорметильной группе.

кает при молярном соотношении 1:1 в течение 5-8 часов.

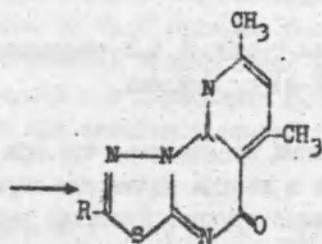
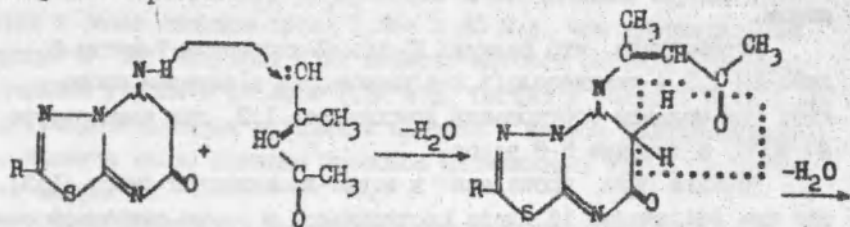
Реакция была проведена в водно-диоксановой смеси (1:3), так как соединение 13 плохо растворяется в водно-спиртовой смеси. Физико-химические константы соединений 27 и 28, полученные двумя методами, идентичны.

7. Синтез 2R-6,8-диметил-9-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиридо [3,2-е] пиридина.

Анализ литературных данных показывает, что при блокировании метилен активной группы в шестом положении пиридинового кольца в реакцию вступает именно группа. Учитывая вышеизложенное исследована реакция 5-имино производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиридин-7-она с ацетилацетоном. В качестве водостнимающего агента и реакционной среды была использована полифосфорная кислота. Обнаружено, что при взаимодействии имино-производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридина с эквимолярным количеством пента-2,4-диона в среде полифосфорной кислоты, при температуре кипения водяной бани, в течение 5-6 часов, с хорошим выходом образуется 2R-6,8- диметил-9-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-f] пиридо [3,2-е] пиридин.



Предполагаемый механизм этой реакции можно представить следующим образом:



Данная реакция была проведена в среде ПЖК и наиболее оптимальными условиями являются использование мольного соотношения реагентов 1:1 и температуры 95-100°C.

В ПМР-спектрах исходных иминов имеются сигналы протонов CH_2 группы в виде широкого синглета в области 4,28-4,48 м.д. Данный сигнал отсутствует в спектрах 2R-6,8-диметил-9-оксо-1,3,4-тиадиазоло [2,3-b] пиридо [2,3-d] пириимидина. В спектрах ПМР появляется сигнал в области 6,12-6,17 м.д. в виде синглета, относящийся к протонам 6 положения данного гетероцикла, а сигналы, относящиеся к протонам двух метильных групп, появляются в виде синглета в области 2,42-2,50 м.д. и 2,10-2,16 м.д.. Сигналы протонов заместителей во втором положении, у исходного имина и соединений 29-31, идентичны.

В ИК-спектрах соединений 29-31, в отличие от исходных иминопроизводных тиадиазолпириимидина, полосы поглощения имино группы в области 3200-3180 cm^{-1} отсутствуют, что свидетельствует о вступлении данной группы в реакцию циклоприсоединения. В то же время в ИК-спектрах исходного имина и продукта реакции

сохраняются полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1685-1676 cm^{-1} . Сигнал относящийся к $\text{C}\equiv\text{N}$ фрагменту, проявляется в области 1650-1645 cm^{-1} .

8. Изыскание путей практического применения некоторых синтезированных соединений.

8.1. Противоспирозовая и антиСПИДная активности 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидинов.

Совместно с Американским национальным центром здоровья и национальным онкологическим Институтом США (Мерилэнд), исследованы, противораковая и антиСПИДная активности более 10 производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина.

Активность производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидинов тестировалась по 9 параметрам эксперимента: лейкемия, 7-видов клеток раковой опухоли меланомы, а также на вирус СПИД.

Условия проведения опытов и результаты скрининга избирательно приведены в приложениях диссертации.

Результаты исследования показывают, что производные 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина проявляют умеренную противораковую и антиСПИДную активности.

ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод синтеза 2-хлорметил-7-метил-5H-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина - ключевого продукта в синтезе производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидинов.
2. На основе реакции 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина с алифатическими и ароматическими меркаптанами, в присутствии щелочей, предложен способ получения новых сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина.
3. Показано, что 6-бром-2-R-тиометил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидин может быть получен путем нуклеофильного замещения 2-хлорметил-6-бром-5-оксо 5H-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина.
4. Исследована реакция электрофильного замещения 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пириимидина и разра-

ботан удобный способ синтез производных этого класса, содержащих в положении 6-бром и нитрогруппу.

5. Впервые показана возможность синтеза 2-аминометил производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе реакции 2-хлорметил-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, позволяющего получать различных функциональные производные.
6. На основе реакции циклодегидратации пентадиона с иминопроизводными 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина были получены новые гетероциклические системы 9-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиридо[3,2-е]пиримидина.
7. В ходе проведения первичного скрининга, в ряду синтезированных соединений, обнаружены препараты проявляющие противораковую и антиспидную активности.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Куканиев М.А., Шукуров С.Ш., Насыров М.И. Синтезы на основе 2-хлорметил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. // Материалы научной конференции, посвященной памяти академика Нуманова И.У. Тез. докл., Душанбе 1994г. С.72.
2. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А., Насыров М.И., Захаров К.С., Караханов Р.А. Некоторые превращения 7-метил-2-хлорметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она. // Изв. РАН. Сер. хим., 1994, N 5. С. 908-910
3. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А., Насыров М.И. Синтез производных новой гетероциклической системы 9-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидино[3,2-е]пиримидина. // Материалы научной конференции "Теоретические и прикладные проблемы химии". Тез. докл. Душанбе. 1995. С.37
4. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А., Насыров М.И. Синтез производных новой гетероциклической системы 9-оксо-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-а]пиридо[3,2-е]пиримидина. // Изв. РАН. Сер. хим. 1995. N.10. С.2037-2038.
5. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А., Насыров М.И. Взаимодействие хлорида фенилдиазония с 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинами, содержащими активную метиленовую группу. // 19-ая Всероссийская

ская конференция по химии и технологии органических соединений серы. Тез. Докл. Казань. 1995. Т.1.С. 119.

6. Куканиев М.А., Шукуров С.Ш., Насыров М.И. Синтез и химические превращения 2RS-тио-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов. // ХГС, 1996, N 4, С.549-552.

М.И. Насыров

