

М. А. Куканиев, Р. Рахронов, С. Сафаров, Ю. Ходжибаев,
Д. М. Осимов

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
2-БРОМ-6-ФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-*b*]-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

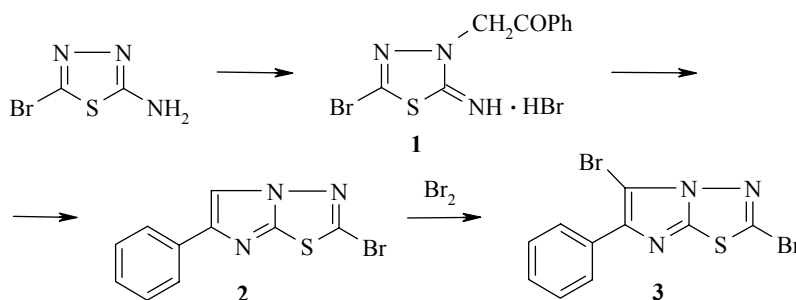
Взаимодействие 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола с α -бромацетофеноном приводит к 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолу. Атом брома в положении 2 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола легко замещается под действием вторичных аминов.

Ключевые слова: 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол, 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол, 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол, 2-морфолино-5-морфолинометил-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол.

Интерес к производным имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола связан прежде всего с поиском новых биологически активных веществ и созданием на их основе лекарственных препаратов [1–4]. Наиболее распространенным методом синтеза имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов является реакция 5-*R*-2-амино-1,3,4-тиадиазолов с α -галогенкетонами [5–7], которая, однако не дает возможности синтезировать широкий круг производных имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола.

С целью расширения ассортимента производных и поиска новых биологически активных веществ нами разработан метод синтеза 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола из 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола и α -бромацетофенона.

При взаимодействии 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола с α -бромацетофеноном в среде кипящего спирта образуется гидробромид 5-бром-2-имино-3-фенил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазола (**1**), который выпадает в осадок. В результате дальнейшего кипячения соли **1** (10–15 ч) в спирте после охлаждения и нейтрализации эквимолярным количеством ацетата натрия получен 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (**2**) с выходом 78%.

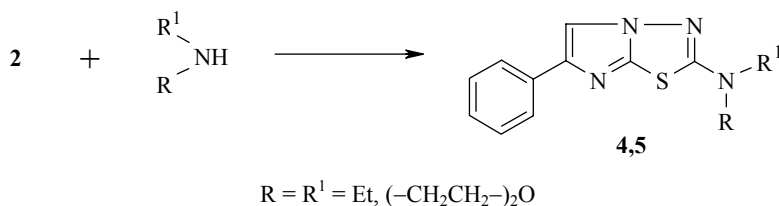


В ИК спектре соединения **1** имеются полосы поглощения в области 1712 см^{-1} , свидетельствующие о наличии карбонильной группы в молекуле. Эти полосы отсутствуют в ИК спектре 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола (**2**). В спектре ЯМР ^1H соединения **2** проявляется сигнал в области 8.71 м. д., соответствующий протону в положении 5 цикла.

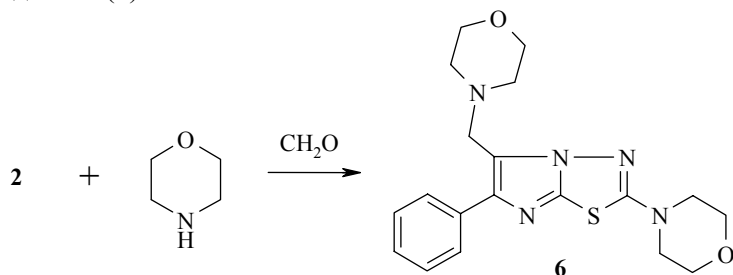
Нами проведено бромирование соединения **2** молекулярным бромом в среде ледяной уксусной кислоты. Из литературы известно, что протон в положении 5 имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола является активным и легко вступает в реакцию электрофильного замещения [8].

При взаимодействии 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола (**2**) с молекулярным бромом в среде ледяной уксусной кислоты с выходом 83% получен 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (**3**), в спектре ЯМР ^1H которого отсутствует сигнал протона в области 8.71 м. д., что свидетельствует о замене протона в положении 5 цикла на атом брома.

Синтез 2-амино-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола из 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола и α -бромацетофенона [6–8] имеет ограниченные возможности, поэтому с целью разработки новых методов получения аминопроизводных имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола нами исследованы реакции 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола (**2**) с различными аминами. Найдено, что при взаимодействии бромидов **2** с диэтиламинем и морфолином в спиртовой среде с высоким выходом получают соответствующие амины **4** и **5**.



При исследовании реакции 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола (**2**) с избытком морфолина в присутствии формалина установлено, что в этих условиях происходит нуклеофильное замещение атома брома, находящегося в положении 2, и аминотетилирование в положение 5 имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазольной системы. В результате с хорошим выходом получен 2-морфолино-5-морфолинометил-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (**6**).



В спектре ЯМР ^1H соединения **6** отсутствует сигнал протона в положении 5 и появляются сигналы при 3.46 м. д. в виде синглета и четыре дублета в области 3.30–3.64 м. д., относящиеся к морфолиновому фрагменту и свидетельствующие о получении данного соединения.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Выход, %
		С	Н				
1	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$	<u>31.32</u> 31.68	<u>2.22</u> 2.39	245–247	3130 (NH), 2980 (C=C), 1715 (C=O)		95
2	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{S}$	<u>42.48</u> 42.87	<u>2.11</u> 2.15	196–198	1640 (C=N), 1610 (C=C)	8.7 (1H, с, H-5), 7.80–7.32 (5H, м, C_6H_5)	78
3	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$	<u>33.19</u> 33.45	<u>1.17</u> 1.31	130–132	1610 (C=N), 1570 (C=C)	7.70–7.22 (5H, м, C_6H_5)	83
4	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$	<u>61.47</u> 61.73	<u>4.18</u> 4.24	111–113	1620 (C=N), 1565 (C=C), 3110 (C–H)	8.49 (1H, с, C_5H), 7.80–7.37 (5H, м, C_6H_5), 3.64 (2H, к, CH_2), 1.20 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3)	69
5	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$	<u>58.39</u> 58.72	<u>4.78</u> 4.92	208–210	1621 (C=N), 1583 (C=C), 3100 (C–H)	8.23 (1H, с, H-5), 7.94–7.20 (5H, м, C_6H_5), 3.65 (4H, д, $J = 4.5$, CH_2), 3.53 (4H, д, CH_2)	94
6	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	<u>59.08</u> 59.19	<u>5.98</u> 6.01	218–220	1621 (C=N), 1578 (C=C)	7.60–7.36 (5H, м, C_6H_5), 3.64 (4H, д, CH_2), 3.56 (4H, д, $J = 4.5$, CH_2), 3.46 (2H, с, CH_2), 3.40 (4H, д, $J = 4.5$, CH_2), 3.30 (4H, д, CH_2)	61

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H – на приборе Tesla 5873C (100 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС. Температура плавления определена на микронагревательном столике Voetius. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Гидробромид 2-(5-бром-2-имино-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазол-3-ил)-1-фенилэтанола (1). Раствор 1.8 г (0.01 моль) 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола и 0.01 моль α -бром-ацетофенона в 20 мл спирта кипятят при перемешивании в течение 2 ч. Охладив до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 10 мл кипящего спирта и сушат.

2-Бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (2). Раствор 0.01 моль соли **1** в 30 мл спирта кипятят при перемешивании в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют 0.82 г ацетата натрия. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диоксана.

2,5-Дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (3). К раствору 0.01 моль 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют при перемешивании 1.6 г (0.01 моль) брома. Смесь выдерживают 60 мин при комнатной температуре, затем реакционную массу разбавляют 50 мл ледяной воды и нейтрализуют 0.82 г ацетата натрия. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из диоксана.

2-Диэтиламино-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (4) и 2-морфолино-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (5) (общая методика). Растворяют 0.01 моль 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола в 15 мл спирта и при перемешивании добавляют 0.02 моль амина. Смесь кипятят при перемешивании в течение 5 ч, затем реакционную массу охлаждают и разбавляют 60 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой.

2-Морфолино-5-морфолинометил-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (6). Растворяют 0.01 моль 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола в 15 мл спирта и при перемешивании добавляют 0.03 моль морфолина. Смесь кипятят при перемешивании в течение 6 ч, затем реакционную массу охлаждают и разбавляют 60 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из диоксана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Nalan, G. Aysel, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 781 (2003).
2. M. Jag, K. Ashok, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 41 (2002).
3. M. Jag, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 255 (2000).
4. N. Vallis, A. Marln, E. Alcalde, J. Elguero, *Formako Sci.*, **40**, 138 (1985).
5. T. Pyl, F. Waschke, H. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.*, **663**, 113 (1963).
6. A. Sitte, H. Paul, G. Hilgetag, *Z. Chem.*, **7**, 341 (1967).
7. H. Paul, A. Sitte, R. Wessel, *Monatsh. Chem.*, **108**, 665 (1977).
8. A. K. Gadad, M. N. Noolvi, R. V. Karpoornath, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5651 (2004).

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

Поступило 25.01.2006
После доработки 30.10.2006