На правах рукописи

Акбарова Мунира Мухитдиновна

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5Н-ТИАЗОЛО[4,3-b]-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

02 00 03 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

003065422

Д у ш а н б е - 2007

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

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор член - корр АН РТ **Куканиев Мухамадчо Ахмадович**
Научный консультант	доктор фармацевтических наук **Исупов Саломиддин Джаборович**
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор **Исобаев Музафар Джумаевич**
	доктор химических наук **Каримов Махмадкул Бобоевич**
Ведущая организация:	Таджикский государственный педагогический университет им С Айни, кафедра органической и биологической химии

Защита диссертации состоится «10» октября 2007 г. 10^{00} часов на заседании диссертационного совета Д 047 003 01 при Институте химии им В И Никитина АН Республики Таджикистан по адресу 734063 г Душанбе, ул. Айни, 299/2 E-mail gulchera@list ru

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

Автореферат разослан « 7 » сентября 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук Касымова Г Ф

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из актуальных проблем, решаемых современной органической химией, является поиск и синтез новых классов биологически активных соединений и аналогов природных веществ для нужд медицины и сельского хозяйства. Наиболее интенсивно развивающейся областью органической химии является химия гетероциклических соединений. Многообразие гетероциклических систем открывает широкие возможности для исследования их реакционной способности, химических превращений и осуществления направленного синтеза физиологически активных соединений. Эти исследования имеют значение, как для развития тонкого органического синтеза, так и для теоретической органической химии. Прикладной аспект этих исследований заключается в создании новых лекарственных средств и пестицидов

Одними из перспективных в этом плане соединений являются производные 1,3,4-тиадиазола, в частности производные тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, среди которых обнаружены соединения, обладающие антимикробной, гербицидной и фунгицидной активностью. Интерес к синтезу производных тиадиазола заключается в том, что среди производных этого класса найдены вещества с широким спектром биологической активности.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы являлась разработка методов синтеза производных 2-амино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, 2-R-тио-5-R'-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, 2R-5-метил-2-гидротиазоло[3,4-d]-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов, 2-метиламино-5R-5гидротиазоло[4,3b]1,3,4тиадиазола, поликонденсированных гетероциклических систем – 2R, 7R-2H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолового ряда.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

- усовершенствовать метод синтеза производных 2-амино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола на примере синтеза производных 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоорида и 5-фенил-2-меркапто-1,5-дигиротиазоло [3 4-b]-1,2,4-триазола, тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, содержащих амидный и дитиокарбаминовый остатки;
- изучить реакции: ацилирования 2-амино-тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов с использованием ацилирующего агента, как уксусного ангидрида, реакционную способность аминогруппы 2-амино-тиазоло [4,3-b] 1,3,4-тиадиазола при взаимодействии с сероуглеродом; синтеза диэфиров N-(тиазоло[4,3-b] 1,3,4-тиадиазола-2-ил-дитиоугольной кислоты, исходя из 2-амино-тиазоло [4,3-b] 1,3,4-тиадиазола), 2R-5-метил-2-гидро-тиазоло[3,4-d]-1,2,4-триазоло [3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов и поликонденсированных гетероциклических систем – 2R, 7R-2H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-

1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолового ряда, N-ацилирования уксусным ангидридом производных 2-NHR-5R-гидротиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, исследовать полученные соединения на антибактериальную активность;

- синтезировать производные гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащие во втором положении метилтиогруппировки на примере синтеза 2-R-тио-5-R'-5-гидротиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов;

- разработать метод синтеза 2-метиламино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b] 1,3,4-тиадиазола.

Научная новизна. Разработан эффективный метод трехкомпонентной конденсации в одном реакторе, в результате которого синтезированы новые производные тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащие различные функциональные группы. В результате взаимодействия сероуглерода с 2-амино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолом впервые синтезирован гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазол, содержащий фрагмент дитиоугольной кислоты. Предложен простой способ синтеза двух новых трициклических и тетрациклических конденсированных систем типа 5-метил-2-R-2-гидротиазоло[3,4-d]-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов, 2R-7R-2H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3^1,4^1-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов, а также полифункциональных производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола.

Предложен модифицированный метод синтеза тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола на основе реакции альдегидов, тиогликоловой кислоты и различных производных тиосемикарбазидов

Практическая ценность. Предположен новый способ синтеза сульфидных производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, который позволяет сократить количество стадий, длительность процесса, снизить температуру и соотношение реагентов и повысить выход конечных продуктов, за счёт чего достигается экономия реагентов, растворителей и времени.

Разработан способ синтеза производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола содержащих амино- и сульфидные группы, дитиокарбозидные фрагменты, которые могут служить хорошими исходными реагентами при синтезе различных гетероциклических систем. При этом найдены производные тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, обладающие противораковой, антиспидной и противомикробной активностью при низкой токсичности.

Выявлена биологическая активность ряда синтезированных соединений, среди которых имеются препараты, проявляющие антимикробную активность.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на научно-теоретической конференции «1100-летие государства Саманидов» (Душанбе, 1999 г.), научно-практической конференции, посвященной 40-летию химического факультета и 65-летию д.х.н., профессора Якубова Х.М. «Проблемы современной химической науки и образования» (Душанбе, 1999 г.); научно-теоретической конференции «День науки» (Душанбе,

2001, 2003), научно-теоретической конференции, посвященной 80-летию города Душанбе (Душанбе, 2004), научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов, посвященной 60-летию ВОВ «Во имя мира и счастья на Земле» (Душанбе, 2005); Республиканской конференции «Вода для жизни» (Душанбе, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 5 тезисов докладов

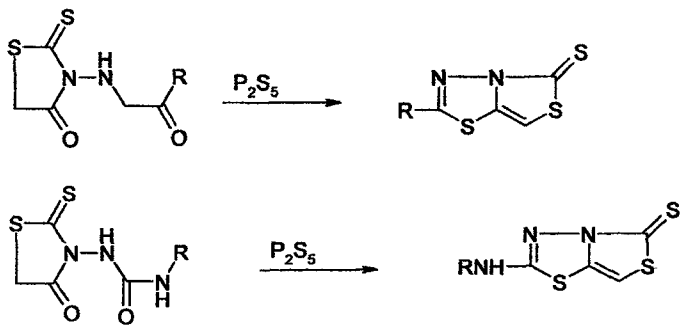
Объём и структура работы. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста и состит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы состоящего из 222 наименовании на русском и иностранных языках. Работа включает 6 рисунков и 13 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

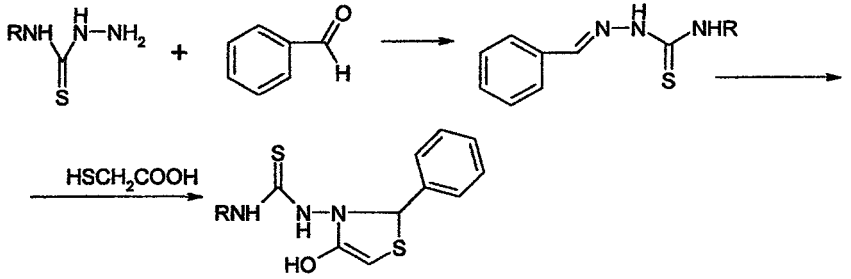
1.1. Синтез и свойства производных 2-амино-5R-5-гидротиазоло [4,3-b]1,3,4-тиадиазолов

На основе различных гетероциклических систем разработано большое количество лекарственных препаратов, обладающих широким спектром терапевтической активности. Наиболее перспективными в плане создания новых лекарственных препаратов являются производные тиазоло[4,3-b] 1,3,4-тиадиазола тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, среди которых обнаружены соединения, обладающие антимикробной, гербицидной и фунгицидной активностью. Интерес к синтезу соединений заключается в том, что среди производных этого класса найдены вещества с широким спектром биологической активности.

В литературе указываются два метода получения производных тиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазола Первый – циклизация производных родонина с помощью пятисернистого фосфора.



Второй метод состоит из нескольких стадий· реакция производных тиосемикарбазида с ароматическими альдегидами с образованием тиосемикарбазонов; присоединение тиогликолевой кислоты по азометиновой группе с образованием тиоуридов, содержащих фрагмент 2R-4-оксо-тиазолидин-5-он; внутримолекулярная циклодегидратация тиоурида в среде концентрированной серной кислоты по схеме:



Недостаток второго метода заключается в том, что гидразон незамещенного тиосемикарбазида практически не растворяется в бензоле и, соответственно, не вступает в реакцию циклоприсоединения с тиогликолевой кислотой

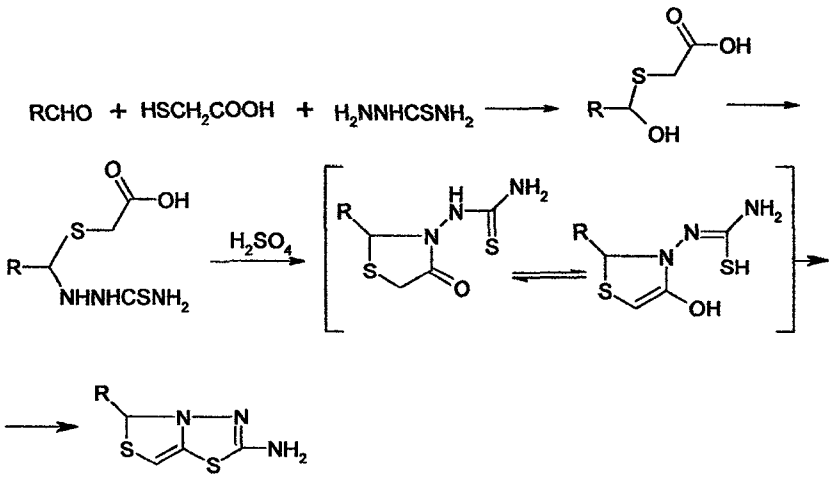
При поиске более совершенного метода синтеза производных 2-амино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола было найдено, что при одновременном введении компонентов реакции (тиосемикарбазида, ароматического альдегида и тиогликолевой кислоты) в бензольную среду с азеотропным отгоном воды из реакционной смеси, с хорошим выходом образуется 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоурид.

На наш взгляд, реакция проходит таким образом: ароматический альдегид и тиогликоловая кислота образуют полутиоацеталь тиогликолевой кислоты, который взаимодействуя с тисемикарбазидом, образует тиоэфир, тионгидразид, внутримолдекулярная циклизация которого приводит к образованию 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоурида.

Результаты исследований показали, что данный синтез можно проводить без выделения промежуточного продукта, в отсутствие растворителя и без азеотропного отгона воды из реакционной системы, то есть путем трехкомпонентной конденсации в одном реакторе.

Как упоминалось выше, при взаимодействии эквимолярных количеств тиогликолевой кислоты с ароматическими альдегидами легко образуется полутиоацеталь тиогликолевой кислоты, который легко присоединяет тоисемикарбазид с образованием тиоэфира тионгидразида На основе этого факта синтез нами был проведен следующим образом. эквимолярное количество тиогликолевой кислоты перемешивали с ароматическим альдегидом, в результате чего образуется полутиоацеталь. Далее к нему добавляли эквимолярное количество тоисемикарбазида, который вступает в

реакцию с разогреванием реакционной среды. При этом образуется твердая белая масса, представляющая собой тиоэфир тионгидразида К образовавшейся массе добавляли конц. H_2SO_4, которая постепенно растворяет тионгидразид и циклизует его до 2-амино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола в течение 5-10 часов



1 - 5

R=C_6H_5, 4-$O_2NC_6H_4$; 4-F- C_6H_4 ; 2-HO-5-Br C_6H_3; 4-$Me_2NC_6H_5$

Кроме основного продукта, мы не обнаружили образования побочных продуктов, хотя при циклодегидратации в среде конц. H_2SO_4 отмечалось выделение пузырьков сернистого газа, что свидетельствует о частичном окислении компонентов реакции.

Выход конечного продукта при данных условиях реакции достигает 77-93%. Как выяснилось, заместитель в бензольном кольце не влияет на ход реакции, так как выход конечного продукта практически не зависит от природы заместителя.

Как было отмечено выше, при перемешивании полутиоацеталя тиогликолевой кислоты с тиосемикарбазидом образуется твердая масса, которая, по нашим предположениям, представляет собой тиоэфир тиогидразида Для выяснения состава полученного промежуточного продукта его кипятили в спиртовом растворе, содержащем эквимолярное количество едкого натрия. Как и ожидалось, при охлаждении и нейтрализации реакционной среды с выходом 34% был получен 5-фенил-2-меркапто-1,5-дигиротиазоло[3,4-b]-1,2,4-триазол

Таким образом, при перемешивании полутиоацеталя с тиосемикарбазидом образуется смесь 2-фенил-3-тиоуридо-4-тиазолидинона и тиоэфира тионгидразида. Физико-химические константы полученного соединения **1** не противоречат литературным данным.

Структура синтезированных соединений **1 - 5** подтверждена данными ИК- и ПМР спектроскопии, а также элементным анализом

В ИК-спектрах соединений **1 - 5** отсутствует полоса поглощения в области 1700 $см^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы, а также отсутствует полоса поглощения в областях 1495 и 1180 $см^{-1}$, относящая к колебаниям C=S группы, что подтверждает образование в данных условиях гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазольной структуры. В областях 3470-3400 $см^{-1}$ и 3270-3250 $см^{-1}$ имеются две полосы поглощения, которые можно отнести к симметричным и несимметричным валентным колебаниям аминогруппы. В интервале 3180-2820 $см^{-1}$ зафиксировано четыре пика, обусловленных валентными колебаниями CH-группы ароматического кольца. В спектрах также имеется интенсивная полоса поглощения при 1600 $см^{-1}$, которую можно отнести к нормальным колебаниям C=C связи ароматического кольца

В ПМР-спектрах соединений **1 - 5** появляются новые сигналы в области 11, 4-11,00 м д., относящиеся к протонам в 6-положении гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола. Этот сигнал отсутствует в ПМР–спектре соединения **4**. Также в ПМР-спектре соединения **3** в области 8,64-7,98 м.д имеются сигналы протона, находящегося в 5 положении цикла

Предложенный нами однореакторный метод синтеза 2-амино-5R-5-гидро-тиазол[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола дает возможность синтезировать различные производные этого класса.

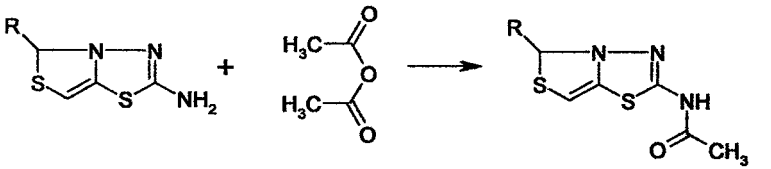
Как известно, присутствие аминогрупп в молекулах органических соединений, в особенности в гетероциклических аминах, повышает их синтетические возможности, а также биологическую активность. Необходимо отметить, что до настоящего времени в литературе отсутствовали сведения о синтезе производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, содержащих амидный и дитиокарбаминовый остатки.

Наличие аминогруппы в тиадиазольном цикле соединения **1 - 2** использовано для синтеза ряда амидных и дитиокарбаминовых производных, которые могут быть качественно новыми биологически активными соединениями

Исходя из этого, мы исследовали взаимодействие (2-амино-тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов) **1 - 2** с использованием ацилирующего агента - уксусного ангидрида.

Установлено, что реакция соединения **1 - 2** с уксусным ангидридом протекает при температуре кипения растворителя в течение 20 минут.

Реакция ацилирования соединения **1 - 2** протекает по механизму электрофильного замещения по аминогруппе с образованием амидов по схеме:



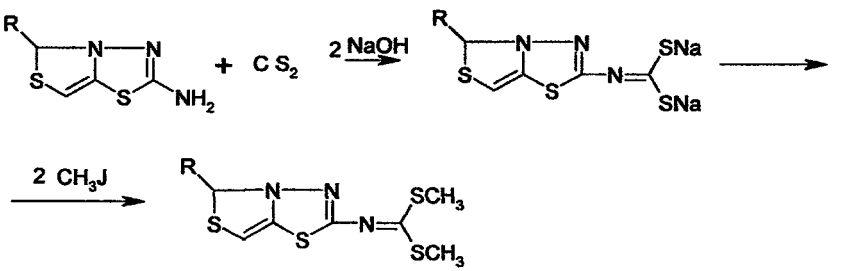
6 - 7

R = C_6H_5; 4-$O_2NC_6H_4$

В ИК-спектрах соединений **6 - 7** имеется характерная полоса поглощения карбонильной группы в области 1680-1670 $см^{-1}$ Полосы поглощения в области 1620-1570 $см^{-1}$ соответствуют C=C, C=N колебаниям и указывают на наличие сопряженной системы тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола

В ПМР-спектре этих соединений появляется сигнал в области 2,50-2,60 мд, соответствующий метильной группе ацильного фрагмента тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, который отсутствует в исходном соединении. Данный факт свидетельствует о появлении в молекуле ацилтио-фрагмента.

С целью поиска новых физиологически активных веществ среди производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола и изучения реакционной способности этих соединений, нами было исследовано взаимодействие сероуглерода с 2-амино- тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолом.



7 – 8

R = C_6H_5; 4-$O_2NC_6H_4$

Была исследована возможность синтеза диэфиров N-(тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола-2-ил-дитиугольной кислоты, исходя из 2-амино-тиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазола. Показано, что в присутствии двух молей едкого натрия сероуглерод реагирует с 2-амино-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолом с образованием динатриевой соли соответствующего имина дитиоугольной кислоты. Благодаря высокой реакционной способности имина дитиоугольной кислоты легко протекает реакция алкилировния с двумя молями метила йодистого, при комнатной температуре в течение 30-40 минут. В результате

был получен диметиловый эфир–N-(тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола-2-ил-дитиугольной кислоты) иминодитиокарбоната **7 - 8**. Выход конечного продукта достигает 60-70%.

1.2. Синтез и свойства производных 2-метиламино-5-R-5H-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола

Ограниченность методов получения производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, а также наличие широкого спектра их биологической активности определили необходимость проведения исследований, по синтезу данного класса соединений.

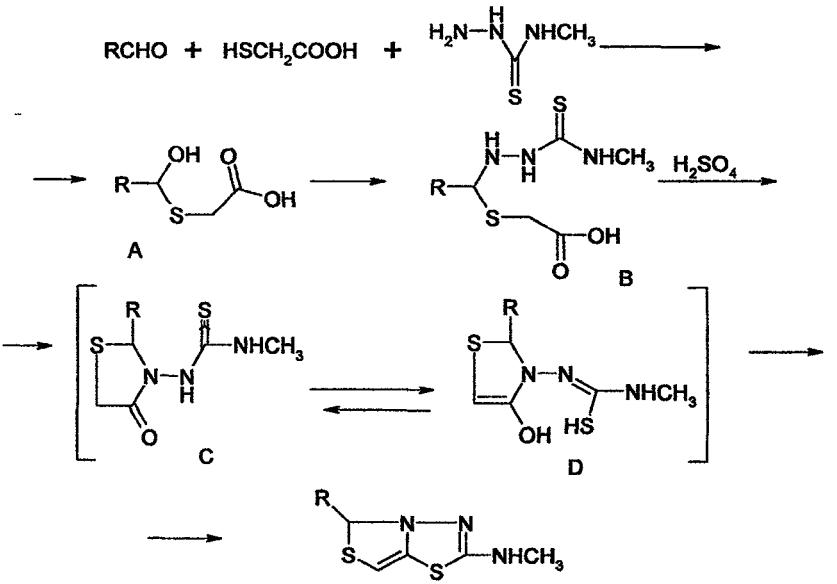
Нами проводились исследования по усовершенствованию методов синтеза производных 2-метиламино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола и установлено, что одновременное введение компонентов реакции (тиосемикарбазида, ароматического альдегида и тиогликолевой кислоты) в бензольную среду с азеотропной отгонкой воды из реакционной смеси приводит к образованию 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоурида с хорошим выходом.

Механизм реакции в данном случае аналогичен ранее рассмотренным, в результате чего образуется 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоурид.

Полученные результаты открывают возможность проведения данного синтеза без выделения промежуточного продукта, в отсутствии растворителя и без азеотропной отгонки воды из реакционной системы, то есть путем трехкомпонентной конденсации в одном реакторе

Как указывалось выше, взаимодействие эквимолярных количеств тиогликолевой кислоты с ароматическими альдегидами приводит к образованию полутиоацеталя тиогликолевой кислоты, который при добавлении N-метилтиосемикарбазида легко образует тиоэфир тионгидразида. Основываясь на полученных результатах, синтез осуществляли следующим образом· эквимолярное количество тиогликолевой кислоты перемешивали с ароматическим альдегидом, в результате чего образуется полутиоацеталь.

При дальнейшем добавлении эквимолярного количества N-метилтиосемикарбазида, последний вступает в экзотермическую реакцию, в результате которой образуется твердая белая масса, представляющая тиоэфир тионгидразида. К этой массе добавляли конц. H_2SO_4, которая постепенно растворяет тионгидразид и циклизует его с образованием 2-метиламино-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола в течение 5-10 часов.



R = C_6H_5; p BrC_6H_4; mBrC_6H_4; m$O_2NC_6H_4$

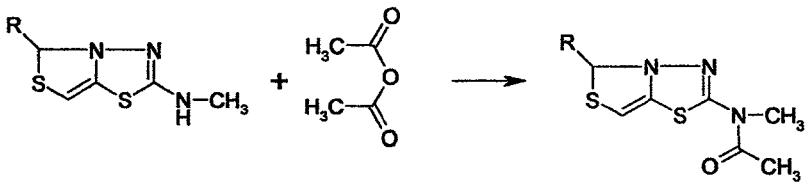
Выход конечного продукта при данных условиях реакции достигает 76-89%. Как выяснилось, заместитель в бензольном кольце не влияет на ход реакции, так как выход конечного продукта практически не зависит от природы этого заместителя. Анализ реакционной смеси показал, что побочные продукты в этом случае не образуются. Мы предполагаем, что при перемешивании полутиоацеталь взаимодействует с тиосемикарбазидом с образованием смеси 2-фенил-3-тиоуридо-4-тиазолидинона и тиоэфира тионгидразида.

Структура синтезированных соединений **9 - 12** была подтверждена методами ИК- и ПМР спектроскопии, а также элементным анализом.

В ПМР-спектрах соединений **9 - 12** обнаружены сигналы в области 2,25 м.д. и 4,01 м д, относящиеся к протонам метильной группы аминометильного фрагмента. Сигналы метилового протона и протона в положении 5 гидротиазольного кольца обнаруживаются при 13,08–13,45 м.д. и 8,22–8,35 м д, соответственно. Резонансные линии протонов фенильного кольца обнаруживаются при 6,55–7,85 м д

Таким образом, разработанный однореакторный метод синтеза 2-амино-5R-5-гидро-тиазол[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола дает возможность легко синтезировать другие производные данного класса

Следующей задачей нашего исследования являлось изучение реакции N-ацилирования соединений **9 - 12** уксусным ангидридом. Реакция ацилирования 2-NHR-5R-гидротиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола проводилась в среде уксусного ангидрида при температуре кипения реакционной смеси в течение 30 минут. В результате с хорошим выходом были получены 2-N(R)-ацилпроизводные 5R-гидротиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов:



13 – 16

R =C_6H_5; $pBrC_6H_4$; $mBrC_6H_4$; $mO_2NC_6H_4$

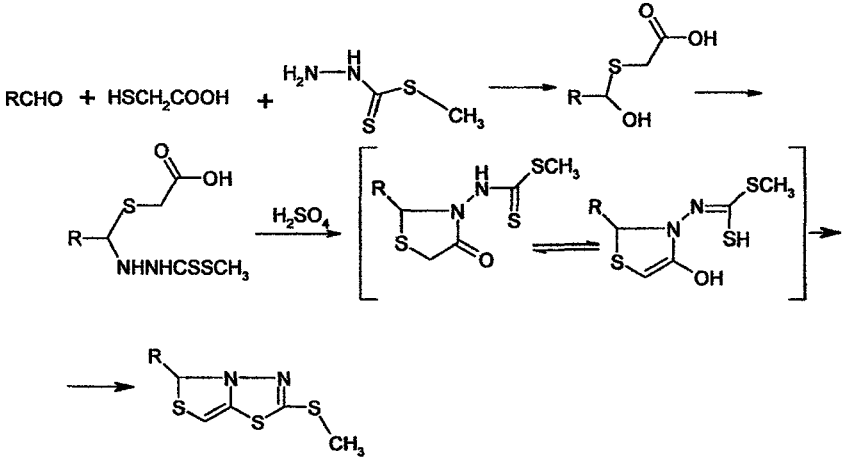
В ПМР–спектрах соединений **13 - 16** сигналы протона NH-группы отсутствуют, что свидетельствует о протекании в указанных условиях реакции N-ацилирования. В ИК–спектрах также отсутствуют полосы поглощения в области 3300–3200 $см^{-1}$, характерные для вторичной аминогруппы, а в области 1665 – 1675 $см^{-1}$ проявляются полосы поглощения, характерные для карбонильной группы в третичных амидах

1.3. Синтез 2-метилтио-5R-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола

Наличие биологически активных веществ среди производных гидротиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов предопределило проведение дальнейших исследований в направлении синтеза новых производных этих соединений с тиометильным радикалом. Анализ литературных данных показывает, что синтез производных гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, содержащих во втором положении алкилтио группы, не проводился В связи с этим представляло интерес синтезировать производные гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащие во втором положении метилтиогруппировки.

Нами разработан способ одностадийного синтеза указанных гетероциклических систем с использованием тионгидразидов, тиогликолевой кислоты и ароматических альдегидов в среде конц. H_2SO_4 при комнатной температуре. Как было обнаружено, наиболее приемлемым способом является предварительное превращение ароматических альдегидов в полутиоацетали путем смешивания эквимолярных количеств компонентов Ввиду экзотермичности реакции, образующийся полутиоацеталь тиогликолевой кислоты может самопроизвольно взаимодействовать с

тионгидразидами с переходом в гидразидотиоэфиры без выделения из реакционной среды Добавление конц. H_2SO_4 в реакционную смесь и выдерживание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 10-18 часов приводит к образованию 2-R-тио-5-R'-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола по схеме·



17 – 21

R=C_6H_5; 4-$O_2NC_6H_4$; 4-F- C_6H_4; 2-OH-5-Br C_6H_3; 4-Me_2N C_6H_5

Промежуточное соединение под действием конц H_2SO_4 дегидратируется в метиловый эфир N-(2-Ar-4-оксо-тиазолидин-3-ил) дитикарбаминовой кислоты, который после перехода в енольную форму, дегидратируясь, трансформируется в конечный продукт (17 - 21).

Соединения 17 - 21 являются кристаллическими веществами, хорошо растворимыми во многих органических растворителях.

В ИК-спектрах соединений 17 - 21 отсутствуют полосы поглощения в области 1630-1680 $см^{-1}$, характерные для карбонильной группы, что подтверждает присутствие гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазольной структуры. В области 2850-3150 $см^{-1}$ имеются три полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями СН-групп ароматического кольца В спектрах наблюдаются полосы переменной интенсивности при 1600 $см^{-1}$, которые можно отнести к нормальным колебаниям ароматического кольца В интервалах 1600-500 $см^{-1}$ в спектрах имеется серия полос, появление которых, вероятно, связано с 5-фенил-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазольным скелетом. В ПМР-спектрах сигналы протонов тиометильной группы в виде синглета зафиксированы при 2,26-2,43 м д., сигналы метилового протона и протона в положении 5 гидротиазольного кольца, проявляются при 13,04-13,4 м д. и 8,21-8,38 м д , соответственно

Резонансные линии протона фенильного кольца обнаруживаются в области 6,5-8,38 м.д.

1.4. Синтез 2-амино-5-метил-5-фенил-5Н-тиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов

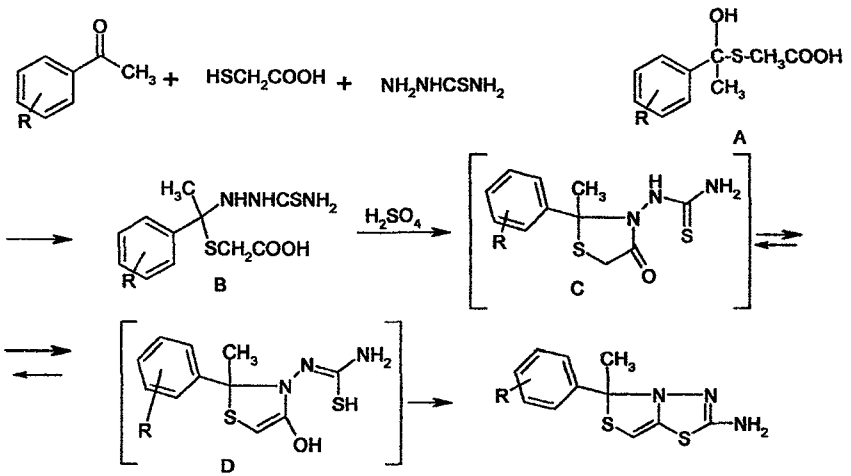
Введение метильной группы в органическую молекулу влияет на реакционную способность и биологическую активность

При изучении строения 5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, при синтезе этих соединений из ароматических альдегидов, тиогликолевой кислоты и тиосемикарбазида, в ПМР - спектрах протон, находящийся в пятом положении цикла, проявляется в области 9-13 м.д. Протон альдегидного фрагмента также проявляется в ПМР- спектрах в данной области

Перед нами была поставлена задача исследовать, реакционную способность карбонильного фрагмента типа кетона в синтезе производных 5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола.

Как нам удалось установить, ароматический кетон типа ацетофенона легко вступает в реакцию конденсации с тиогликолевой кислотой с *образованием* [(1-*гидрокси*-1-*фенилэтил*)*тио*]-*уксусной кислоты* **A**, Дальнейшее взаимодействие последнего с тиосемикарбазидом приводит соответственно к [[1-[2-(аминотиооксометил)гидразино]-1-фенилэтил]тио]-уксусной кислоты **B**. Внутримолекулярная циклизация [[1-[2-(аминотиооксометил)гидразино]-1-фенилэтил]тио]-уксусной кислоты **A** приводит к *N*-(2-метил-4-оксо-2-фенил-3-тиазолидинил)-тиомочевине **B**. *N*-(2-метил-4-оксо-2-фенил-3-тиазолидинил)-тиомочевина **B** переходит в таутомерную форму 3-[[(1*E*)-аминомеркаптометилиден]амино]-2,3-дигидро-2-метил-2-фенил- 4-тиазола **C** и **D**.

Все эти процессы проводили при комнатной температуре при перемешивании ацетофенона с тиогликолевой кислотой и дальнейшим добавлением тиосемикарбазида. В течение 5-6 минут реакционная среда затвердевала. При дальнейшем добавлении конц. H_2SO_4 3-[[(1*E*)-аминомеркаптометилиден]амино]-2,3-дигидро-2-метил-2-фенил-4-тиазол **D** циклизируется до 2-амино-5-метил-5-фенил-5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов **22 - 24**. Реакция проходит по схеме:



22 – 24

R = H; o-OH, p - CH_3

Таким образом, нами разработан синтез ранее не описанных производных 2-амино-5-метил-5-фенил-5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов.

Полученные соединения **22 - 24** представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. При нагревании выше 100°С полученные производные 2-амино-5-метил-5-фенил-5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов разлагаются с образованием маслянистых веществ, структуры которых нам не удалось установить

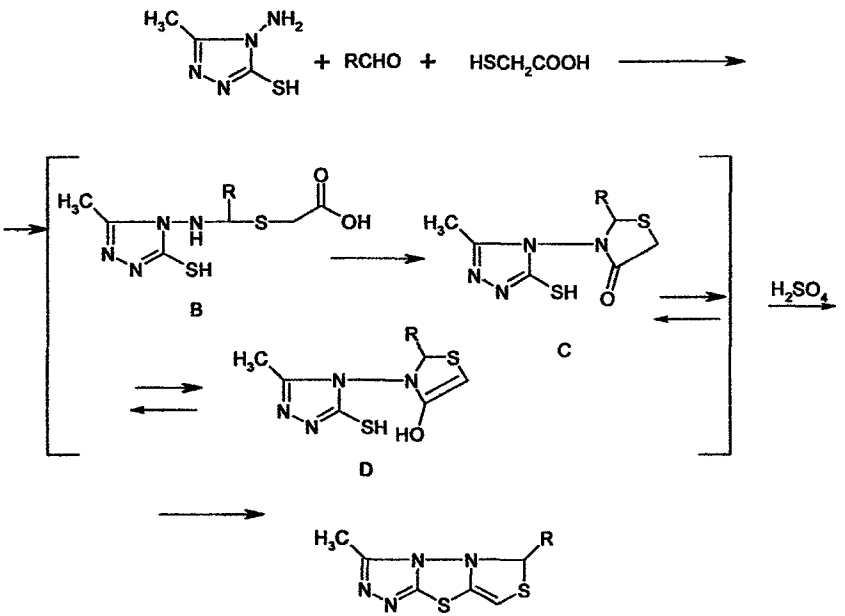
Состав и структура, чистота полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК - и ПМР-спектроскопией и ТСХ.

В ПМР спектрах полученных соединений **22 - 24** в отличие от 2-амино -5-фенил-5Н-тиазоло[4 3-b]-1,3,4-тиадиазолов отсутствует сигнал СН фрагмента тиазольного цикла. В ПМР-спектре появляется сигнал в виде синглета в области 2,3-2,5 м.д., относящийся к протонам метильного фрагмента, находящегося в пятом положении цикла. Сигнал ароматической группы появляется в области 7-8 м.д.

1.5. Синтез 3-метил-6-R-2-гидротиазоло[3,4-b]-1,2,4-триазоло [4,3-d]-1,3,4-тиадиазолов

В последнее время интенсивно ведутся исследования по синтезу поликонденсированных производных 1,3,4-тиадиазола По-видимому, это связано с обнаружением комплекса полезных свойств у поликонденсированных производных 1,3,4-тиадиазола.

В связи с этим нами была исследована реакция циклизации полутиоацеталя тиогликолевой кислоты с 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2H)- тионом и установлено, что 4-амино-5-метил-1,2,4-тиадизол-3(2H)тион вступает в реакцию циклизации с полутиоацеталями тиогликолевой кислоты в среде конц. H_2SO_4. 2-R-5-метил-2-гидротиазоло[3,4-b]-1,2,4-триазоло[3,4-d]-1,3,4-триазолы были получены по следующей схеме



25 – 30

R=C_6H_5, 4-$O_2NC_6H_4$; 4-F- C_6H_4, 2-OH-5-Br C_6H_3, 4-Me_2N C_6H_5

Наиболее оптимальным условием проведения реакции является введение в реакцию компонентов в эквимолярных соотношениях Для этой цели к ароматическому альдегиду добавляют тиогликолевую кислоту и через 20-30 минут вносят 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2H)-тион. После гомогенизации реакционной массы циклодегиротацию проводят в среде конц H_2SO_4 при комнатной температуре

Возможный путь образования соединений **25 - 30** нам представляется следующим образом. Образующийся полутиоацеталь тиогликолевой кислоты взаимодействует с циклическим тионгидроазидом с переходом в аминотиоэфир, который, дегидратируясь, переходит в 5-метил-4-(2R-4-оксо-тиазолидин-3-ил)-1,2,4-триазол-3(2)-тион. Промежуточное соединение **B**,

енолизируясь, трансформируется в **C** и после циклодегидратации превращается в 2R-5-метил-2-гидро-тиазоло[3,4-d]-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолы

Структура полученных соединений **25 - 30** подтверждена наличием синглетных сигналов в области 9,43 м.д., соответствующих протону в втором положении цикла Протоны фенильной группы проявляются при 7,69 м.д., а протоны метильной группы проявляются синглетом в области 2,22 м.д.

В ПМР-спектрах соединений **25 - 30** имеются сигналы в виде синглета в области 9,43 м.д , соответствующие протонам во втором положении цикла. Протоны фенильной группы проявляются при 7,69 м.д., а протоны метильной группы проявляются в виде синглета в области 2,22 м д.

1.6. Синтез 2R-7R-1H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов

Одной из областей химии гетероциклических соединений, интенсивно развивающейся в последнее время, является поиск оптимальных путей синтеза поликонденсированных производных тиазола сочетанием с 1,3,4-тиадиазольным циклом Это обусловлено наличием у соединений этого ряда целого комплекса полезных свойств.

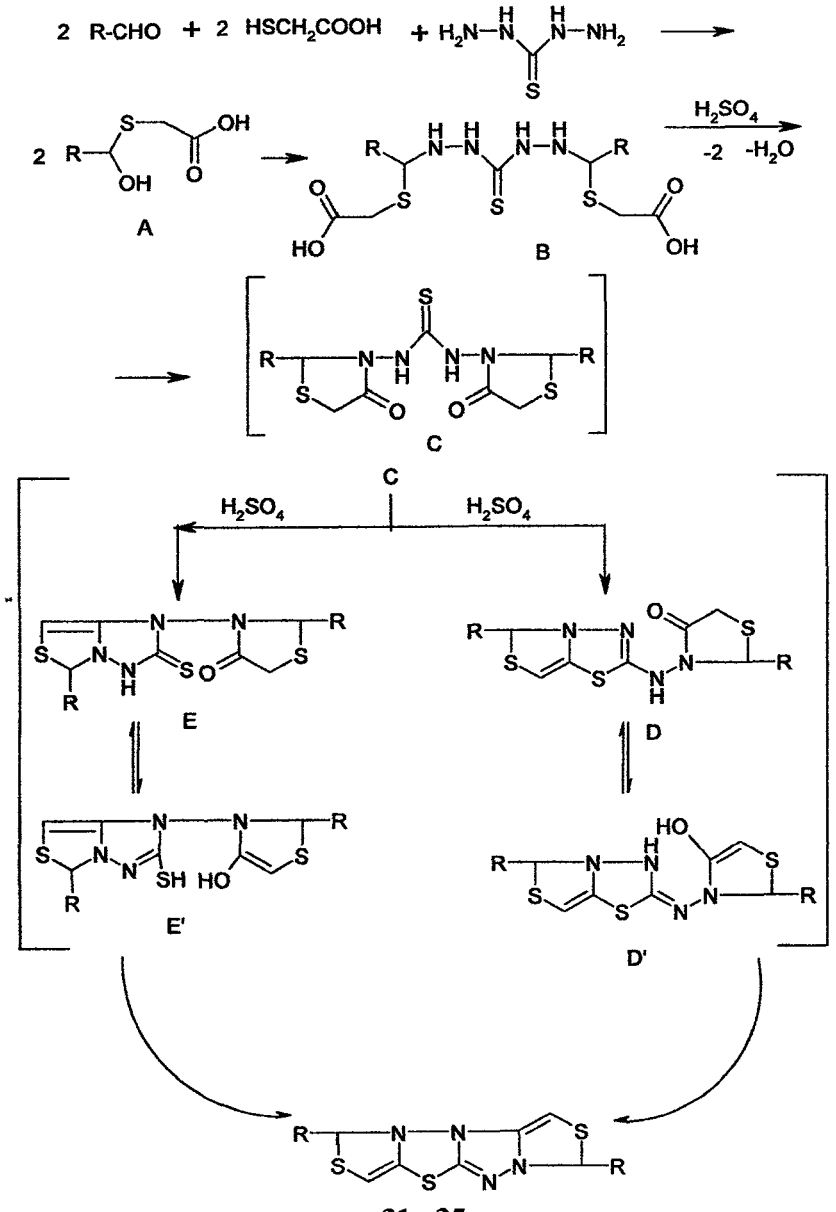
Производные указанных гетероциклов проявляют фунгицидную, антимикробную и антиаллергическую активность. Среди них обнаружены соединения, проявляющие и противовоспалительное действие.

В связи с этим нами впервые изучен однореакторный синтез поликонденсированных гетероциклических систем – 2R, 7R-2H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолового ряда.

До настоящего времени на основе реакции тиосемикарбазида с ароматическим альдегидом и тиогликолевой кислотой была синтезирована только гетеробициклическая система 5-ариламино-2R-2H-тиазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов. Этот метод является трехстадийным и, по ходу выполнения синтеза, требуется выделение промежуточных продуктов реакции

Нами разработан новый однореакторный метод синтеза 2H-тиазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов и их конденсированных аналогов путем проведения реакции тионгидразида с ароматическими альдегидами и тиогликолевой кислотой в присутствии конц. H_2SO_4 при комнатной температуре. Основным условием метода является смешивание эквимолярных количеств ароматического альдегида и тиогликолевой кислоты, в результате чего образуется полуацеталь тиогликолевой кислоты **A**.

Ввиду экзотермичности реакции образования полуацеталя тиогликолевой кислоты **A** при введении тиокарбогидразида в реакционную смесь легко образуется тиоэфиртионгидразид **B**. Циклодегидратация тиоэфиртионгидразида в среде конц. H_2SO_4 при комнатной температуре приводит к образованию 1,3-бис-(2R-4-оксотиазолид-3-ил) тиомочевины **B**. В виду того, что тиокарбогидразид содержит два остатка гидразина, он может



31 - 35

R + R=-C_6H_5 (**31**), n-F-C_6H_4 (**32**), m-NO_2-C_6H_4 (**33**), n-$(CH_3)_2N$-C_6H_4 (**34**), 2-HO-5-Br-C_6H_3 (**35**)

реагировать с одним молем полуацеталя тиогликолевой кислоты (**A**), образуя гетеробицикл 2R,5R-2H-тиазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов или с двумя молями соединения **A** с образованием гетерополициклических соединений.

Нами была исследована реакция взаимодействия тиокарбогидразида с соединением **A** при молярных соотношениях 1.2 в присутствии конц. H_2SO_4 и установлено, что при этом образуется ранее неизвестная полигетероциклическая система – 2R, 7R-2H, 7H-тиазоло-[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов **31 - 35** .

Возможный путь синтеза соединений **31 - 35** представляется следующим образом. В соответствии с приведенной схемой соединение **B**, находясь в транс – форме, переходит в 1,3-бис-(2R-4-оксотиазолидин-3-ил) тиомочевину **C**, которая, возможно, через интермедиаты E и D переходит в целевые соединения **31-35**. Соединение 2R-6-(2R-4-оксотиазолидин-3-ил)-2H, 4H-тиазоло-[4,3-e]-1,2,4-тиразол-5-тион **E** может образоваться путем гидридного сдвига C_5 C_4 (енолизация) тиазолидинового кольца с последующей циклодегидратацией с участием протона тиоуреидной группы в положении 3. Аналогичным образом может протекать внутримолекулярная циклодегидратация B с участием его енольной формы и тионного атома серы тиомочевинного фрагмента с переходом в 5-(2R-4-оксотиазолидин-3-ил)-амино-2R-2H-тиазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазоло **D**. После перехода в енольную форму **E '** и **D '**, с последующим отщеплением воды, переходят в соединения **31 - 35.**

Мы считаем наиболее предпочтительным путь перехода **C** в соединения **31 - 35** через интермедиат **E**, ввиду большей легкости образования 1,2,4-триазольной системы по сравнению с 1,3,4-тиадиазольной.

Состав и структура полученных соединений **31-35** подтверждены элементным анализом и данными ПМР– и ИК-спектроскопии.

В ПМР–спектрах соединений **31 - 35** имеются сигналы в виде синглетов в области 9,45 м д., соответствующие протонам положений 2 и 8. Резонансные сигналы протонов фенильного кольца обнаруживаются при 6,5-7,9 м.д. В ИК–спектрах соединений **31 - 35** отсутствуют полосы поглощения в области 1680-1630 $см^{-1}$, характерные для карбонильной группы соединения **D**, а также отсутствуют полосы поглощения в области 3385 $см^{-1}$, характерные для вторичных циклических NH-групп. Полосы поглощения нитрогруппы, находящейся в ароматическом кольце соединения **31 - 35**, проявляются в области 1570-1540 $см^{-1}$ и 1370-1330 $см^{-1}$.

В области 3300 $см^{-1}$ проявляются полосы поглощения OH-группы, находящейся у фенильного радикала соединения **35**.

2. Изыскание путей практического применения некоторых синтезированных соединений

2.1. Антимикробная активность некоторых производных 5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов

Изучение фармакологических эффектов синтезированных соединений в зависимости от их состава, строения и природы замещающих групп имеет важное значение в теоретическом плане. Решение таких задач позволит осуществлять целенаправленный синтез препаратов с усиленным необходимым лечебным и ослабленными побочными действиями.

Задачей нашего исследования являлось изучение биологической активности, выявление ряда наиболее активных и наименее токсичных веществ, установление по мере возможности зависимости физиологического действия от химического строения полученных соединений

Среди производных 1,3,4-тиадиазолов были обнаружены соединения, обладающие противоопухолевым, противовоспалительным, вирус иммуностимулирующим, антибактериальным и другими активностью.

Нами совместно с Институтом ветеринарии Академия наук сельского хозяйства РТ были исследованы бактерицидные свойства одиннадцати синтезированных производных тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов.

При испытаниях на бактерицидные свойства, соединения **1 - 11** в разной степени проявляли бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении взятых в эксперименте микробных культур: стафилококка (золотистого, сапрофитного и эпидермального), кишечной палочки, сальмонелл и сарцин.

Среди соединений, прошедших испытания на бактерицидную активность, наибольшим эффектом обладают соединения **1, 7, 8, 9.**

ВЫВОДЫ

1. На основе альдегидов, тиогликолевой кислоты и тиосемикарбазидов разработан усовершенствованный общий метод синтеза тиазол[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, минуя стадию выделения промежуточных продуктов.
2. Разработан метод синтеза производных 2-амино-5R-5-гидротиазоло [4,3-b]-1,3,4-тиадиазола на примере синтеза производных 2-R-4-оксо-тиазолидин-3-ил-тиоорида и 5-фенил-2-меркапто-1,5-дигиротиазоло [3.4-b]-1,2,4-триазола, тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов, содержащих амидный и дитиокарбаминовый остатки.
3 Разработан метод синтеза производных гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащих во втором положении метилтиогруппировки,

на примере синтеза 2-R-тио-5-R'-5-гидротиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов.

4. Исследована реакционная способность аминогруппы в 2-амино-тиазоло-[4,3-b]-1,3,4-тиадиазоле при взаимодействии с таким ацилирующим агентом, как уксусный ангидрид, а также с сероуглеродом, в результате чего синтезировано несколько новых производных этого класса типа N–(5-фенил-5H-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида и диэфиров N-(тиазоло [4,3-b] 1,3,4-тиадиазола-2-ил-дитиугольной кислоты
5 Установлено, что 4-амино-5-метил-1,2,4-триазол-3(2H)-тион вступает в реакцию циклизации с полутиоацеталями тиогликолевой кислоты в среде концентрированной кислоты. На этой основе разработан метод синтеза новых гетероциклических систем 5-метил-2-R-2-гидротиазоло[3,4-d]-1,2,4-триазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов.
6. Предложены пути синтеза новых гетеролитических систем 2R-7R-2H, &7H-тиазоло-[3.4-d]-тиазоло[3',4'–1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4тиадиазолов на основе реакции тионгидразида с ароматическими альдегидами и тиогликолевой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты.
7 Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие противомикробной активностью

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях

1. Куканиев М А , Расулов С.А., Кимсанов Б.Х., Акбарова М.М Синтез сульфидных производных 1,3,4-тиадиазола-[3,2-a]-пиримидина на основе тиуроновых солей // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию химического факультета и 65-летию д.х н., профессора Якубова Х.М.."Проблемы современной химической науки и образования". Душанбе. - 1999. – С. 44-45
2. Куканиев М.А., Акбарова М М , Расулов С А. Синтез 2-метилтио-5R-5-гидротиазоло[4,3-a]-1,3,4-тиадиазола // Материалы научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава ТГНУ "День науки". Душанбе. – 2003 - С.266.
3. Акбарова М М , Куканиев М А., Расулов С.А. Синтез 2-метилтио-5R-5-гидротиазоло3,4-тиадиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола // Материалы научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов, посвященной 80-летию г Душанбе - "Душанбе-символ мира, науки и просвещения". Душанбе, 2004. - С.36.
4 Куканиев М А., Акбарова М М , Хаджибаев Ю.Х , Раджабов Т.Р. Синтез новых гетероциклических систем 2R, 7R-2H, 7H-тиадиазоло[3,4-d]-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-

тиадиазолов // Материалы Международной конференции "Вода для жизни" Душанбе 2006.- С.44-48
5. Куканиев М.А, Акбарова М.М., Хаджибаев Ю.Х., Раджабов Т.Р. Синтез и свойства производных 2-метиламино-5-R-5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазола // Доклады Академии наук РТ. 2006. – Т. 49 - № 2. - С 158-160.
6. Куканиев М А, Акбарова М.М., Хаджибаев Ю Х., Раджабов Т.Р. Одностадийный синтез 2R-7R-2H, 7H-тиазоло-[3',4'-1,5]-1,2,4триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов // Доклады Академии наук РТ 2006. – Т.49. - № 8. – С.736-740.
7. Акбарова М М. Куканиев М А. Синтез и свойства 2-гетерилтио-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазолов[3,2-а]пиримидинов // Материалы научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и студентов, посвященной 60-летию победы в ВОВ "Во имя мира и счастья на Земле" Душанбе. 2005. - С.202-203
8. Акбарова М.М , Куканиев М.А , Исупов С Д Синтез 2-амино-5-метил-5-фенил-5Н-тиазоло[4,3-b]-1,3,4-тиадиазолов // Информационный листок. НПИ Центр Республики Таджикистана – Душанбе, 2007. - № 02 (1760) – 10с

Разрешено к печати 29 08 2007 г
Отпечатано в типографии ООО «Компания Глобус»
Бумага офсетная Формат 60x84 1/16
Объем 1,5 усл печ лист Тираж 100 экз
Заказ № 25/07 Цена договорная