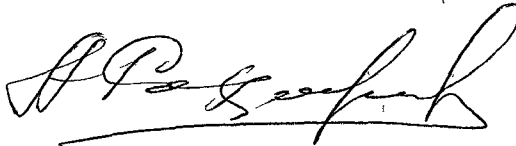


На правах рукописи

**Рахмонов Рахмон Охонович**

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И  
ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2,5-ДИБРОМ-6-  
ФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-*b*]-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА**

(02.00.03-органическая химия)



**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**



Душанбе-2007 г.

Работа выполнена в лаборатории “Химия гетероциклических соединений” Института химии им В.И Никитина Академии наук Республики Таджикистан

- Научный руководитель:** - член-корр АН РТ, доктор химических наук, профессор  
**Куканиев Мухамадчо Ахмадович**
- Официальные оппоненты** - доктор химических наук, профессор  
**Бандаев Сироджиддин Гадович**
- доктор химических наук, профессор  
**Тошбоев Гуломджон Аскаревич**
- Ведущая организация:** - Таджикский Аграрный университет  
кафедра общей химии

Защита диссертации состоится « 10 » октября 2007 г в 12<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 047.003.01 при Институте химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан по адресу 734063 г Душанбе-63, 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



Касимова Г.Ф.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Одним из актуальных направлений современной органической химии является синтез новых малотоксичных и экологически безвредных аналогов природных веществ. Синтетические аналоги природных веществ с низкой токсичностью представляют собой большой интерес для медицины и сельского хозяйства.

В настоящее время поиск новых биологически активных соединений основан на скрининге химических веществ по отношению к требуемым видам биологической активности. Особый интерес представляют биологически активные гетероциклические соединения, находящие применение в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и других областях. По данным 90 годов прошлого столетия из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62%) относились к гетероциклам.

К настоящему времени разработаны различные методы синтеза производных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов и широко исследованы свойства этих веществ. Однако, по синтезу и свойствам производных 2-R-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола информация ограничена. Одной из важных характеристик при идентификации органических веществ и исследовании их структуры являются спектры ЯМР.

В связи с этим представляется актуальной разработка методов синтеза 2-R-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, изучение их реакционной способности, а так же поиск областей возможного практического применения синтезированных соединений и исследование структуры полученных производных методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Синтез новых реакционноспособных реагентов, дающих возможность переходить к высокоэффективным биологически активным веществам, расширение ассортимента полупродуктов тонкого органического синтеза, химических реактивов и веществ, обладающих ценным комплексом полезных свойств, предопределило целесообразность и необходимость систематического исследования производных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.

Настоящая работа является частью плановых исследований лаборатории химии гетероциклических соединений по поиску биологически активных веществ института химии им В.И. Никитина АН РТ, проведенных по теме «Синтез, структура и химические превращения 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола».

**Цель работы** заключается в разработке методов синтеза 2-амино- и 2-сульфидных производных-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, изучении реакционной способности, установлении строения синтезированных соединений и изучении их физико-химических и биологических свойств

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка методов получения 2-бromo-, 2-амино-, 2-сульфидпроизводных 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола;

- изучение реакции электрофильного замещения в 2-R-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолах,

- исследование подвижности атома водорода в 5-ом положении 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, влияние заместителя в 5-ом положении на реакционную способность атома брома во 2-ом положении исследуемого гетероцикла и установление методом рентгеноструктурного анализа структуры 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола,

- исследование методом ЯМР спектроскопии структуры производных 2-R-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, нахождение характерных сигналов углеродов данного цикла в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР в различных растворителях.

#### **Научная новизна:**

- разработаны эффективные методы синтеза новых 2-амино- и 2-RS-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов, позволяющие получить ряд amino- и сульфидных производных с высокими выходами,

- впервые изучена методом рентгеноструктурного анализа структура 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола,

- впервые изучены спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и его 2-амино- и 2-сульфидпроизводных-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-

тиадиазолов. Выполнены двухмерные спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (НМВС) производных 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола

-изучена реакция электрофильного замещения в 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазоле, на основе которой синтезированы неописанные ранее соединения этого ряда,

-впервые исследована реакция нуклеофильного замещения атома брома в 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазоле на меркапто- и амино- группы, показано влияние брома 5-го положения на протекание реакции;

-изучена реакция ацилирования аминопроизводных исследуемого гетероцикла.

### **Практическое значение работы.**

Разработаны новые методы синтеза различных функциональных производных имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола и однозначно установлена структура всех полученных соединений с применением широкого спектра физико-химических методов

Полученные в результате работы продукты представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы обсуждались на Международной конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» посвященной 60-летию Института химии АН РТ.

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

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 119 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза и биологической активности имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Содержит 29 рисунков, 5 таблиц, список литературы включающий 92 наименования.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

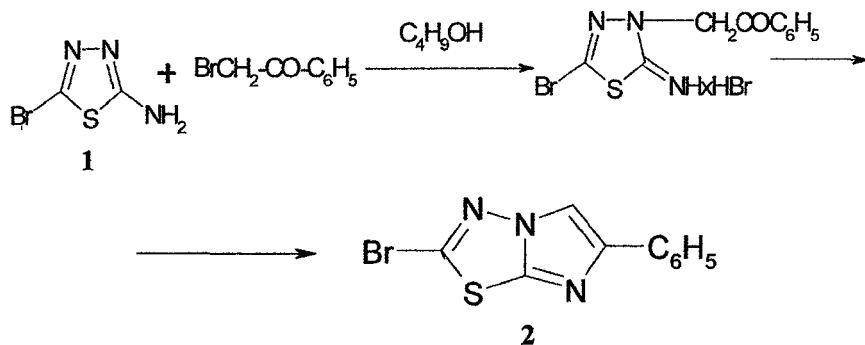
**Во введении** обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, раскрыто основное содержание диссертации

**В первой главе** приведен литературный обзор, посвященный синтезу, свойствам, спектральным характеристикам, биологической активности и превращениям имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола

**Во второй главе** приведено обсуждение полученных результатов

### Синтез 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.

С целью расширения возможностей синтеза и поиска новых биологически активных веществ, нами разработан синтез 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, исходя из 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола и  $\beta$ -бромацетофенона при нагревании в среде кипящего сухого бутанола в течение 7-8 часов



Как видно из приведенной схемы реакции, при нагревании 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола с  $\beta$ -бромацетофеноном образуется промежуточная соль гидробромида 2-имино-3-фенацил-5-бром-1,3,4-тиадиазола, которая выпадает в осадок. Дальнейшее кипячение 2-имино-3-фенацил-5-бром-1,3,4-тиадиазолгидробромида в течение 6 часов в бутаноле при последующем охлаждении приводит к образованию 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола 2 с выходом 75%. Полученный продукт хорошо кристаллизуется из диоксана, устойчив при кипении.

Состав и структура 2-имино-3-фенацил-5-бром-1,3,4-тиадиазол-гидробромида были подтверждены элементным анализом, ПМР и ИК-спектроскопией.

В ИК-спектре 2-имино-5-бром-1,3,4-тиадиазолгидробромида имеется полоса поглощения в области  $1712\text{ см}^{-1}$ , которая указывает

на наличие карбонильной группы В ИК-спектре 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола данная полоса полностью отсутствует

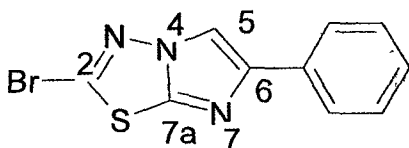
Состав и строение соединения **2** были подтверждены элементарным анализом, а также  $^1\text{H}$ - ЯМР,  $^{13}\text{C}$  - ЯМР, масс-спектроскопией и двухмерными (HMBC two dimensional) спектрами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  - ЯМР

### Установление структуры 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.

Поскольку, 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол **2** обладает широким спектром биологической активности, представляло интерес изучение его физико-химических свойств, включая спектральные характеристики

С целью изучения строения и свойств соединения **2**, необходимо было определить месторасположение углеродов в спектрах  $^{13}\text{C}$  - ЯМР

Интерес представляют атомы углеродов в кольце (2,5,6,7a) сигналы углеродов в положении 5 и 6 имеют высокую интенсивность и для их определения не требуется дополнительных экспериментов



В спектрах  $^1\text{H}$  - ЯМР имеются химические сдвиги в области  $\delta=7.92$  мд (S), в области 7.37-7.40 мд, 7.42 мд (триплет) и в области  $\delta=7.27$  мд, 7.29 мд, 7.32 мд (триплет) в  $\text{CDCl}_3$ . Интегрирование этих сигналов приводит к соотношению 1 2 2 1.

В спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР этого соединения имеются химические сдвиги в области  $\delta=109.8$  мд, 125.1 мд, 128.0 мд, 128.8 мд, 133.1 мд, 145.5 мд, 146.0 мд в  $\text{CDCl}_3$ .

Для их отнесения нами проводился специальный эксперимент двухмерной  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (2D, HMBC) спектроскопии в хлороформе при 600 мHz. Спиновые системы и четвертичные атомы углерода определены с помощью HMBC-экспериментов

Впервые отнесены сигналы протонов в области сильного поля 7 92 мд в спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР, а также уточнены сделанные ранее отнесения сигналов атомов углерода в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. В двумерном гетероядерном спектре, сигналам углеродного атома C-2 (133.1 мд), C-5 (109.8 мд) соответствуют взаимодействующие сигналы при 8.00 м.д.,  $^1\text{J}$ . Двухмерный спектр показывает, что относительно протона в области 8 00 и углерод 109.8  $^1\text{J}$  имеются спин-спиновые взаимодействия между протоном в области  $\delta=7.29$  м.д. для о-С  $^1\text{J}$  и относительно протона в области 8 00 м.д. и углерода в области  $\delta=145.5$  мд  $^2\text{J}$ .

Относительно протона в области  $\delta=7.78$  мд имеются спин-спиновые взаимодействия с углеродом в области 125.1 мд  $^1\text{J}$ , с углеродом в области 133.1 мд  $^2\text{J}$  (рис 2).

Таким образом интерпретация углеродных сигналов показала, что химические сдвиги в протонном резонансе 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола в  $\text{CDCl}_3$  600 мHz принадлежат:  $\delta=7.99$  мд. к протону C<sub>5</sub>-H, 7.78 мд. к протону мета-положения,  $\delta=7.40$  мд. к протону пара-положения.

Химические сдвиги в спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и в  $\text{CDCl}_3$  при 600 мHz (продолжительность 1 час) принадлежат 109.8 мд C-5, 128.0 мд к C-p 128.8 мд. (C-m) 1 мд к C-o, 133.1 мд (C-1), 145.5 мд (C-6), 133.1 мд (C-2) и 146.0 мд к C-7a.

Данные физико-химического анализа не противоречат предложенной структуре. При анализе масс-спектра соединения 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, кроме основной массы были обнаружены в незначительном количестве  $\text{M}^+$  280.8  $m/z$ =(100%),  $m/z$ =278.8 (93.79%),  $m/z$ =279.8 (9.77%),  $m/z$ =281.8 (10.18%), и  $m/z$ =282.8 (3.16%).

В дополнении, для установления структуры 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола мы проводили рентгеноструктурный анализ соединения, который показал, что бензольное и гетероциклическое кольца своими торсионными углами C(2)-C(1)-C(9)-C(14) отклонены друг от друга на  $-12.8^\circ$  и продуктом реакции является одно соединение-2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол. Длина связей, валентные и торсионные углы в молекуле 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-



тиадиазола, за некоторым исключением, близки и имеют обычные значения (рис. 1).

Хотя различия углов в молекуле 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола сравнительно невелики, они превосходят погрешности измерений и, по-видимому, отражают те пути, которые молекула стремится уменьшить возникающие в них отталкивающие взаимодействия валентно не связанных атомов.

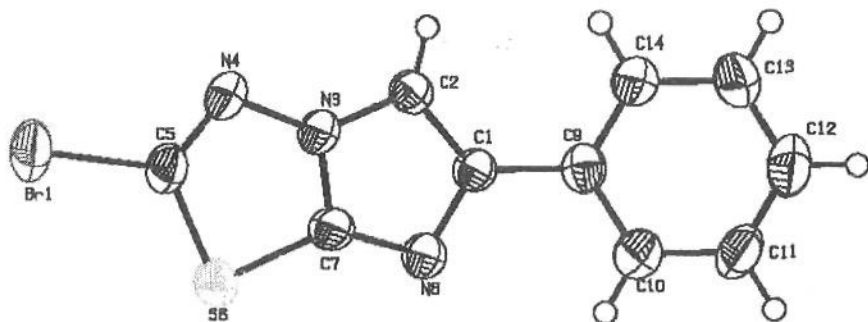


Рис. 1. Расположение молекулы 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола в пространстве.

Автор выражает глубокую благодарность профессору Университета Майнца (Германия) г-ну Майеру Г. за оказание помощи при выполнении спектральных исследований.

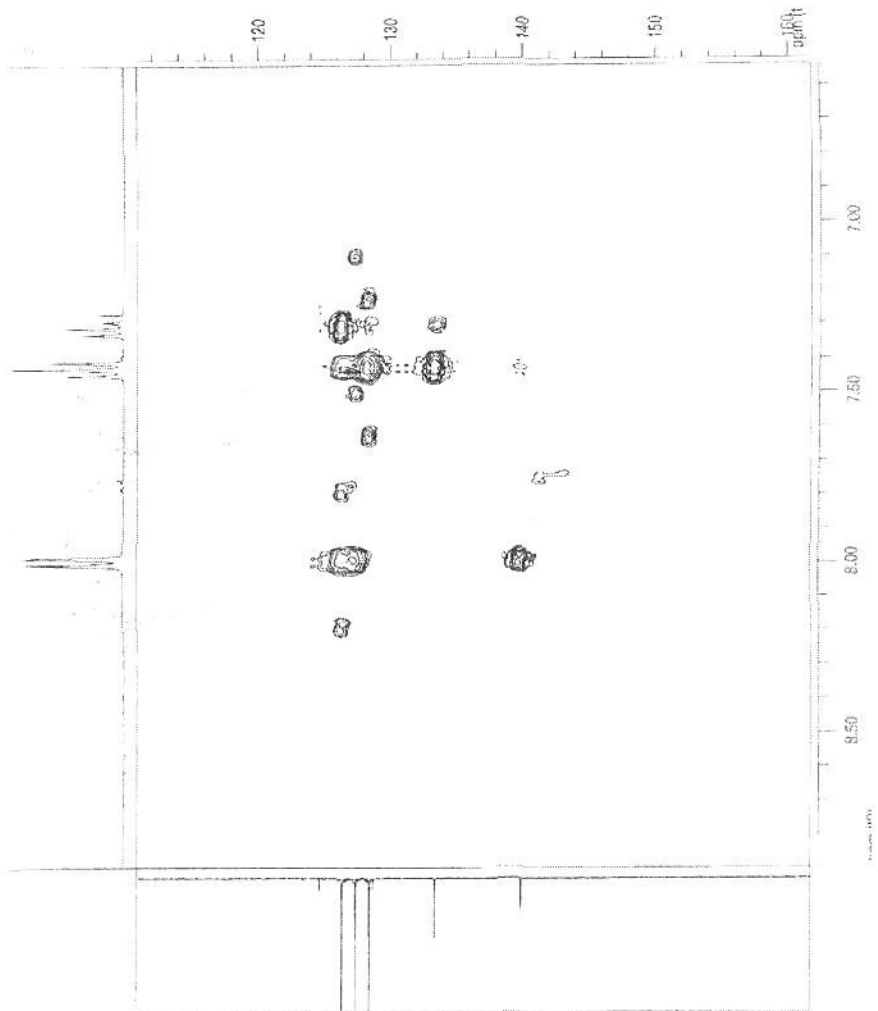
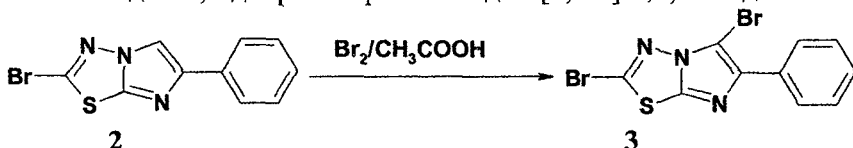


Рис.2. Двухмерный спектр  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ - ЯМР 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола.

### Синтез 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола.

Реакция бромирования 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола нами осуществлялась молекулярным бромом. Из литературы известно, что протон в пятом положении 2-бром-5Н-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола является активным и легко вступает в реакцию электрофильного замещения.

Таким образом при бромировании 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола с молекулярным бромом в среде ледяной уксусной кислоты и при комнатной температуре был получен с 78% выходом 2,5-дибром-6-фенилимедазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол **3**.



Структура полученного соединения **3** установлена на основании данных элементного анализа,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ - ЯМР, масс-спектров.

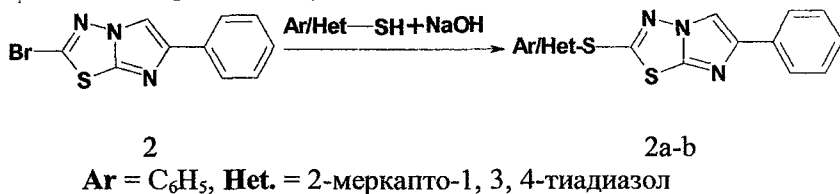
По сравнению с исходным продуктом, в  $^1\text{H}$ - ЯМР- спектре 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола наблюдается исчезновение сигнала протона С-5 в области  $\delta = 7.92$  м.д. В  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектре соединения **3** отмечается отсутствие сигнала протона С-5 в области 93,4 м.д., по сравнению с исходным продуктом. При этом образуется интенсивная водородосодержащая полоса поглощения в области  $\delta (^{13}\text{C}) = 109.8$  м.д. и исчезает сигнал в области  $\delta (^{13}\text{C}) = 93.4$  м.д.

Анализ масс-спектров соединения **3** показал, что кроме основной массы, были обнаружены в незначительном количестве также вторичные массы,  $M^+$  356,7  $m/z$  (100,00%), (0,03%),  $m/z=356,7$  (49,11%), 357,7 (5,87%), 359,7 (11,28%), 360,7 (48,94%), 361,7 (5,72%), 362,7 (1,79%), 363,8 (0,13%), 364,9 (0,07%) и  $2M^+$   $m/z = 718,4$  (0,03%).

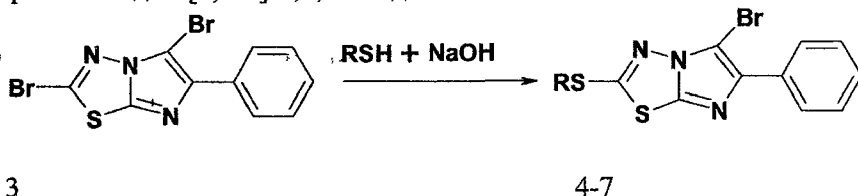
### Синтез и свойства 2RS-5- бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола.

С целью разработки новых методов синтеза 2-арил-(гетерил)-тио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов на первой стадии синтезировали 2-арил-(гетерил)-тио-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-

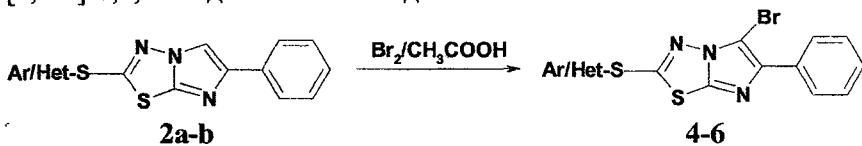
1,3,4-тиадиазолы, исходя из 2-бromo-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, арил- и гетерилтиола по следующей схеме



При взаимодействии 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола с тиолятами натрия нами были получены ароматические и гетероциклические производные 2-RS-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов



При bromировании соединения 2-арил(гетерил)-тио-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов в среде ледяной уксусной кислоты образуются 2-арил(гетерил)-тио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолы с выходом 80%



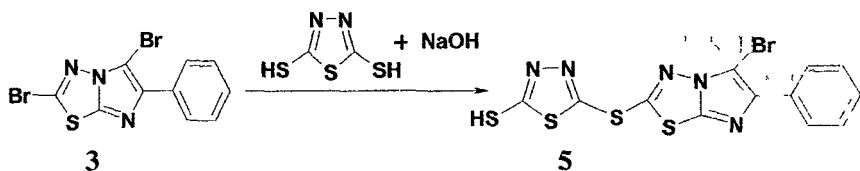
**Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Het. = 2-меркапто-1, 3, 4-тиадиазол, 5-этилацетоимидо-1,3,4-тиадиазол.**

Химические сдвиги 2-фенилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола на протонном резонансе в CDCl<sub>3</sub> располагаются в области от δ = 7 29 м.д. до 7 97 м.д. В данном эксперименте невозможно отличить протоны C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 6-го положения

бицикла от протонов фенильной группы фенилмеркаптана  
Эксперимент провели при 300 МГц и длительностью 1ч

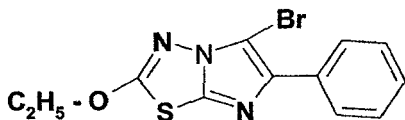
В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 2-тиофенил-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола в  $\text{CDCl}_3$  частотой 300 МГц и продолжительности облучения 1ч были обнаружены характерные полосы поглощения  $\delta=163,0$  мд для С-2, 92,4 мд для С-5, 142,1 мд для С-6, 144,6 мд для С-7а, 132,8 мд для С-1, 126,8 мд для С-о, 128,5 мд для С-т, 127,9 мд для С-р, а для фенильной группы фенилмеркаптана были обнаружены полосы поглощения в области  $\delta=128,3$  мд для С-1, 134,7 мд для С-о, 130,2 мд для С-т, 130,9 мд для С-р

Реакция 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола с 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолом была проведена в водно-диоксановой смеси в присутствии эквимольного количества едкого натрия (1:1:1) Реакция протекает по схеме:

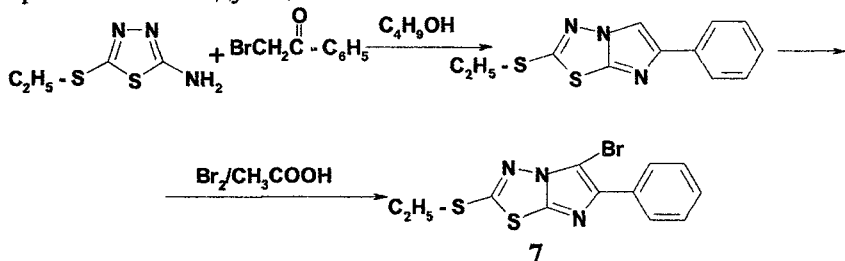


Синтезированные сульфиды с такими функциональными группами, как фенилмеркапто- и меркапто-1,3,4-тиадиазолы обладают большими биологическими и синтетическими возможностями, которые рассматриваются отдельно

Реакция соединения 3 с натриевой солью тиолята алифатического соединения была проведена в водно-диоксановой среде при комнатной температуре. Однако при этих условиях выход целевого продукта незначительный, а основным является продукт с молекулярной массой 324,2. С помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектров установлена структура данного соединения



Более удобным методом синтеза 2-этилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола **7** является непосредственное взаимодействие 2-этилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола с  $\beta$ -бромацетофеноном в среде бутанола при нагревании в течение 8 ч. При этом образуется 2-этилтио-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол с выходом 62%. При бромировании этого соединения в среде ледяной уксусной кислоты образуется 2-этилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол с выходом 74%. Реакция протекает по следующей схеме:

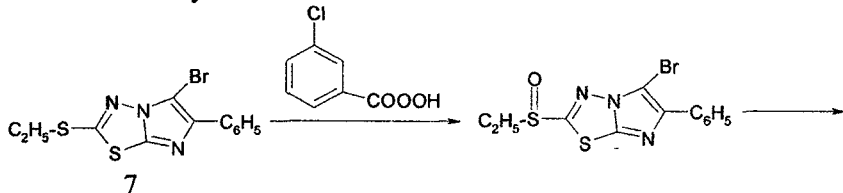


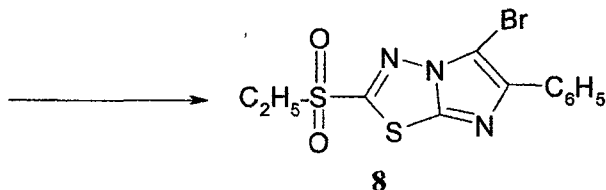
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.96$  м.д. (o-H(m)), 7.46 м.д. (m-p(m)), 7.30 м.д. (p-Hm),  $\delta=1.50$  м.д. (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51 м.д. (q, 2H,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta=165.1$  м.д. (C-2), 92.4 м.д. (C-5), 140.0 м.д. (C-6), 140.1 м.д. (C-7a), 14.2 м.д. ( $\text{CH}_3$ ); 28.1 м.д. ( $\text{CH}_3$ )

Реакция окисления соединения **7** представляет интерес, с одной стороны, с точки зрения его химических свойств, с другой стороны его биологической активности, поскольку известно, что продукт окисления, 2-этилсульфонил-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол обладает широким спектром биологической активности.

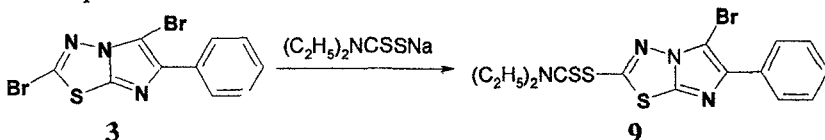
Реакцию окисления соединения **7** проводили в среде дихлорметана с 3-хлорокисленилбензойной кислотой при комнатной температуре с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и масс-спектроскопии контролировали ход реакции и установили, что она протекает в две стадии по следующей схеме:





В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре сигналы протонов были обнаружены в области  $\delta = 1.50$  м.д. (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ) и  $\delta = 3.51$  м.д. (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ). При  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии сигналы обнаружены в области  $\delta = 50.30$  м.д. ( $\text{CH}_2$ ) и  $\delta = 7.10$  м.д. ( $\text{CH}_3$ )

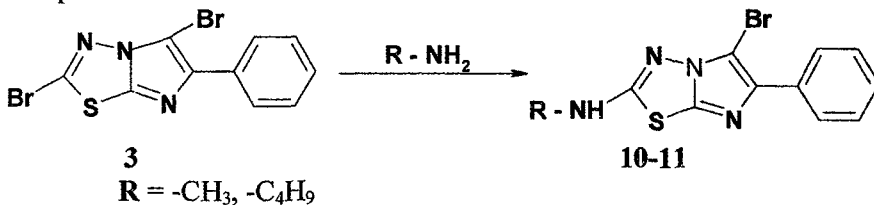
С целью получения S-(5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N, N-диэтилдитиокарбамата мы проводили реакцию 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола с N,N-диэтилдитиокарбаматом в среде диоксана. Реакция протекает по схеме



В  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектре сигналы протонов были обнаружены в области  $\delta = 1.25$  м.д. (t, 6H,  $\text{CH}_3$ ) и  $3.45$  м.д. (q, 4H,  $\text{CH}_2$ )

**Реакция 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола с различными аминами.**

С целью получения 2-RNH-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола мы проводили реакцию 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола с соответствующими аминами в спирте. Реакция протекает по схеме:



Результаты исследования показывают, что при данных условиях в реакцию нуклеофильного замещения вступает только

атом брома, находящийся во втором положении, а бром 5-го положения в реакцию не вступает. Во-вторых, бром 5-го положения активизирует бром второго положения в реакциях нуклеофильного замещения на различные амины по сравнению с реакцией замещения атома брома в 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазоле, что согласуется с литературными данными.

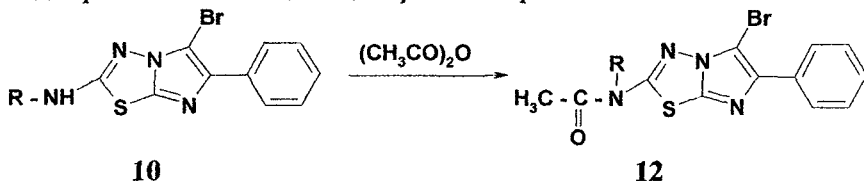
При  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии **10** в ДМСО- $d_6$  был обнаружен сигнал протона NH в области  $\delta=2.49$  мд, а сигналы протонов метильной группы обнаружены в области  $\delta=2.89$  мд. В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР сигналы были обнаружены при  $\delta=162.8$  мд (C-2), 91.9 мд (C-5), 138.3 мд (C-6), 139.8 мд (C-7a), 133.4 мд (C-1), 125.7 мд (C-3), 128.6 мд (C-4), 127.2 мд (C-8),  $\delta=30.5$  мд ( $\text{CH}_3$ ).

При анализе масс-спектра соединения 2-метиламино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола были обнаружены  $\text{M}^+$  307.8,  $m/z \neq$  (93.93%), 308.8 (12.29%), 309.8 (100+ $\text{M}^+$ ), 310.8 (13.08%) и 311.8 (3.37%).

### Реакция ацилирования 2R-NH-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола.

Реакция ацилирования соединения **10** проводилась в уксусном ангидриде при температуре кипения растворителя в течение 1 часа.

После охлаждения реакционной смеси 2-NR-ацилпроизводных 5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол выпадает в осадок в виде кристаллов. Реакция ацилирования протекает по схеме



Состав и структура соединения **12** подтверждены  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -ЯМР-, масс-спектроскопией и элементным анализом.

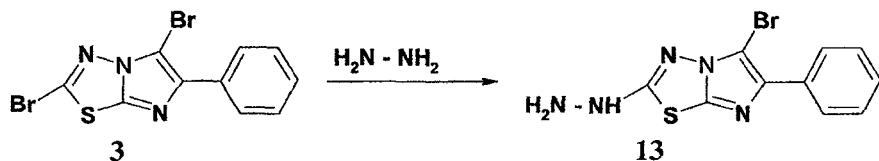


### Синтез 2-гидразино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.

С целью разработки удобного метода синтеза 2-гидразино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола нами проводилась серия экспериментов с изменением среды реакции, концентрации исходных веществ и температуры

В качестве среды нами были использованы диоксан, этанол, изопропанол, изопропанол-ДМФА и водно-диоксановая смесь. Более приемлемой оказалась ДМФА-спиртовая смесь, так как в этом случае хорошо растворяются исходные вещества и повышается чистота продуктов.

Исследования показали, что наиболее оптимальные условия проведения реакции соединения **3** с гидразином: среда ДМФА-этанол при соотношении 1:1,5 при комнатной температуре в течение 1 часа по схеме



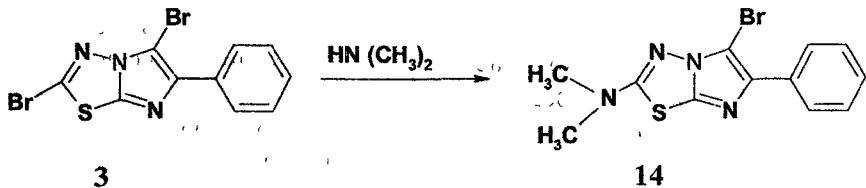
В результате с выходом 68% был синтезирован 2-гидразино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол **13**. Данные физико-химического анализа не противоречат предложенной структуре.

Так в спектре  $^1\text{H-NMR}$  были обнаружены сигналы для фенильной и гидразинной групп в области  $\delta(\text{CDCl}_3)=\text{Ph}=7.90$  м д (o-H(m)), 7.41 м д (m-p(m)), 7.26 (p-H(m)),  $\delta(\text{CDCl}_3)=\text{H}_2\text{N-NH}=9.43$  м д (1H, NH), 5.30 м д (2H, NH<sub>2</sub>).

### Синтез 2-диметиламино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.

Реакции вторичных аминов с соединением **3** были осуществлены в спиртовом растворе при температуре 70-80 °С в течение 2,5-3 ч. При этом соединение **3** полностью вступает в реакцию. Целевой продукт экстрагировался  $\text{CHCl}_3$ , и перекристаллизовывался из соответствующего растворителя. Выход 78-80%.

Таким образом, при кипячении в изо-пропаноле соединения 3 с диме-тиламиноом с хорошим выходом было получено соединение 14 по схеме

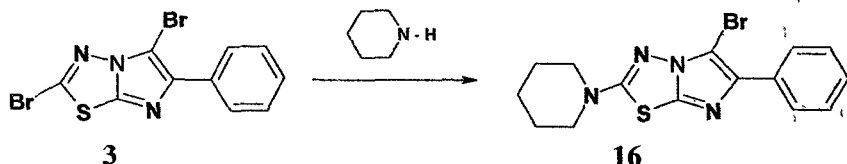
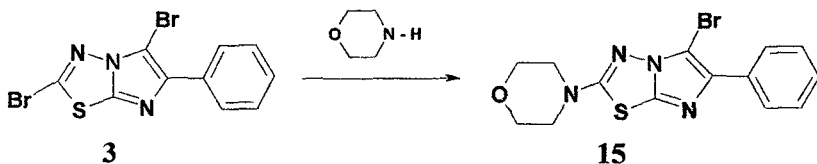


Результаты исследования показывают, что при данных условиях в реакцию замещения вступает только атом брома, находящийся во втором положении, а бром 5-го положения не замещается в данных условиях, независимо от продолжительности реакции. Выявлено, что реакция нуклеофильного замещения атома брома 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола на амины протекает легче со вторичными аминами, по сравнению с первичными, что согласуется с литературными данными

Данные физико-химического анализа не противоречат предложенной структуре. Так в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР были обнаружены сигналы для фенильной и метильной групп в области  $\delta(\text{CDCl}_3)=\text{Ph}=7.97$  м.д (o- $\text{H}_{(m)}$ );  $7.39$  м.д (m- $\text{p}_{(m)}$ ),  $7.27$  м.д (p- $\text{H}_{(m)}$ ),  $3.09$  м.д (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ). При  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии четкие сигналы были обнаружены в  $\text{CDCl}_3$ .  $\delta=164.2$  м.д (C-2);  $91.9$  м.д (C-5),  $139.4$  м.д (C-6),  $140.4$  м.д (C-7a),  $133.6$  м.д (i-C),  $126.3$  м.д (o-C),  $128.3$  м.д (m-C),  $127.2$  м.д (p-C);  $40.0$  м.д ( $\text{CH}_3$ )

### Синтез 2-гетериламино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов.

Реакция вторичных гетероциклических аминов с соединением 3 гладко протекает в среде изопропанола при нагревании в течение 2-2.5 часов. В этих условиях при взаимодействии исходного продукта с гетероциклическими аминами при соотношении 1:2 с выходом 65% образуются 2-гетериламино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолы по схеме:



Данные физико-химического анализа подтверждают предложенную структуру. При анализе масс-спектров соединений 2-морфолино- и 2-пиперидино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола, кроме основной массы, были обнаружены в незначительном количестве также вторичные массы для 2-морфолино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола  $M^+$  365 8 *m/e* ( $100+M^+$ ) и двойная  $M^+$  *m/e* 729 4 (0.03%). Для пиперидино-5-бromo-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола обнаружена только основная масса  $M^+$  362 9 *m/e* ( $100+M^+$ ), а также другие массы изомеров 362 9 (16.21%), 363.9 (98.82%), 364.9 (16.14%) и 365 8 (4.87%).

В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР 2-морфолино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола сигналы протонов морфолиновой группы в  $\text{CDCl}_3$  были обнаружены при  $\delta = 3.46$  м.д. ( $\text{AA}'4\text{H}, \text{NCH}_2$ ) и  $\delta = 3.80$  м.д. ( $\text{BB}'4\text{H}, \text{OCH}_2$ ), а для фенильной группы были обнаружены  $\delta = \text{Ph} = 7.96$  м.д. (*o*- $\text{H}_{(m)}$ ), 7.40 м.д. (*m*- $\text{H}_{(m)}$ ) и 7.28 м.д. (*p*- $\text{H}_{(m)}$ ). Для подтверждения структуры соединения 2-морфолино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола были сняты двухмерные  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектры. Относительно протонов  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  и углеродов было найдено для углеродов  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$   $^1\text{J} = 48.3$  м.д., для углеродов  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$   $^2\text{J} = 65.8$  м.д., для углеродов  $\text{C}_2$  было найдено  $^4\text{J} = 164.6$  м.д.. Относительно протонов  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$  и углеродов было найдено  $^1\text{J} = 65.8$  м.д. для углеродов  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ,  $^2\text{J} = 48.3$  м.д. для углеродов  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ .

В  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрах 2-морфолино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола четкие сигналы обнаружены в  $\text{CDCl}_3$  в области  $\delta = 164.6$  м.д. (C-2), 92.3 м.д. (C-5); 139.9 м.д. (C-6); 139.9

м.д. (C-7a), 133 4 м.д (C-1), 126 3 м.д (C-o), 128.4 м.д (C-m), 127 3 м.д (C-p), для морфолиновой группы  $\delta = 48 3$  м.д (NCH<sub>2</sub>), 65 8 м.д (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)

Строение соединения 2-пиперидино-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола нами было доказано методами ЯМР-спектроскопии на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектроскопией

<sup>13</sup>C-ЯМР-спектр в CDCl<sub>3</sub> показывает, что сигналы протонов фенильной и пиперидинной группы располагаются в области 4-х квартетных атомов углерода цикла, при этом по сравнению с исходным продуктом 3, квартетные атомы углерода в положении

для исходного  $\delta = 132.4$  м.д (C-2), 93 4 м.д (C-5); 142 6 м.д (C-6), 144 4 м.д (C-7a), 133 6 м.д (C-1), 126 8 м.д (C-o), 128 6 м.д (C-m), 128 2 м.д (C-p),

для целевого продукта  $\delta = 164.5$  м.д (C-2), 92 0 м.д (C-5), 139 5 м.д (C-6), 140.2 м.д (C-7a); 135 6 м.д (C-1); 126 3 м.д (C-o), 128.3 м.д (C-m), 127 1 м.д (C-p), для пиперидинной группы  $\delta = 49 5$  м.д (NCH<sub>2</sub>), 24 9 м.д ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 23.8 м.д ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>).

В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах сигналы протонов фенильной и пиперидинной группы в CDCl<sub>3</sub> были обнаружены в области  $\delta = \rho\text{H} = 7 97$  м.д (o-H<sub>(m)</sub>), 7,39 м.д (m-p<sub>(m)</sub>), 7 27 м.д (p-H<sub>(m)</sub>),  $\delta =$  пиперидин = 1 67 м.д (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 3 45 м.д (s, 4H, NCH<sub>2</sub>)

## ВЫВОДЫ.

1. Разработаны методы синтеза 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола, ключевых продуктов в синтезе производных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов
2. Исследована реакция нуклеофильного замещения атома брома, находящегося во 2-ом положении 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола. Показано, что атом брома во 2-ом положении данного цикла легко замещается нуклеофильными агентами, в то время как бром, находящийся в 5-ом положении цикла практически не затрагивается
3. Впервые показана возможность получения 2-аминопроизводных 5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов реакцией нуклеофильного замещения атома брома положения 2 в 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазоле, изучены реакции

ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов и выявлено, что ацилирование протекает по аминогруппе

4. С помощью рентгеноструктурного анализа,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии и двухмерных спектров  $^1\text{H}$  - и  $^{13}\text{C}$  - ЯМР в режиме НМВС (2D), установлены структуры 2-бром- и 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и их меркапто- и аминопроизводных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.
5. Исследована реакция бромирования 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и сульфидных производных имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола и выявлено, что бромирование проходит по атому углерода, находящемуся в 5-ом положении цикла, а образование илида серы по сульфидному фрагменту, находящемуся во 2-ом положении цикла, замещение протона 4-го положения фенильной группы, находящейся в 6-ом положении цикла не наблюдается

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

1. Куканиев М А., Рахмонов Р О, Курбонова Н А, Али Фриджони Хамис Взаимодействие хлорида фенилдиазония с производными 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, содержащими активную метиленовую группу// Докл АН РТ -2002 -Т XLV -№ 1-2 -С 36-40
2. Куканиев М А, Курбонова Н А, Рахмонов Р О Синтез и свойства 2R-тио-7-метил-6-этил-5окси-5Н-1,3,4-тиадиазол-[3,2-а]пиримидинов // Докл АН РТ -2002 -Т XLV -№ 1-2 -С 41-43
3. Рахмонов Р О. Синтез 2-(5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-этилацетоимидо-1,3,4-тиадиазол-2,5-сульфида // Материалы конференции молдых ученых «Чавонон ва чачони андеша» «Ирфон» Душанбе 2005 -С 243
4. Рахмонов Р О, Сафаров С Ш Спектральная характеристика  $^{13}\text{C}$  -ЯМР 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол //Материалы Международной конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» Душанбе - 2006 -С 68-69

5. Сафаров С Ш, Рахмонов Р. О Синтез 2,6-дибром-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина // Материалы Международной конференции «Современная химическая наука и ее прикладные аспекты» Душанбе -2006 -С 69-70
6. Куканиев М. А., Рахманов Р, Сафаров С, Ходжибаев Ю, Осимов Д М. Синтез и химические превращения 2-бром -6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола // Химия гетероцик соединений -2007 -№ 4. -С. 605-608.
- 7 Рахмонов Р.О, Мамадшоева С. С, Сулаймонова В А Синтез 2-бутиламин-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола // Материалы конференции молодых ученых "Чавонон ва илми муосир» «Дониш» Душанбе -2007 -С 48-50
- 8 Рахмонов Р.О., Сафаров С Ш, Муродов Д С., Куканиев М.А. Структура 2-бром-6- фенилимидазо- [2,1-b][1,3,4]-тиадиазола // Докл.АН РТ -2007.-№3 (в печати).

Подписано в печать 27 08 2007 г  
Бумага офсетная. Формат 60x84 1/16  
Тираж 100 экз

Отпечатано в типографии Министерство образования РТ  
г Душанбе, 1-й проезд, ул Лахути 6