



Asaloy ELOMONOVA,

O'zMU magistranti

E-mail: asalelomonova@gmail.com

Shuxrat TURAGELDIEV,

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, k.f.n

Bahrom BOBOYEV,

O'zbekiston Milliy universiteti professori, k.f.d

Gulandom DALIMOVA,

O'zbekiston Milliy Universiteti professori, k.f.d

O'zMU dotsenti G.Xamidova taqrizi ostida

СИНТЕЗ 5-БУТИЛ-2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА И ЕГО ХЛОР - И ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Аннотация

В статье приводятся результаты синтеза 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и его хлор- и фторсодержащих производных. Изучены реакции пентановой кислоты с тиосемикарбазидом, 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола с хлорацетилхлоридом и пара-фторбензойной кислотой. Изучены физико-химические показатели, ИК- и УФ-спектры полученных продуктов.

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазол, тиосемикарбазид, пентановая кислота, хлорацетилхлорид, 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамид, N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамид, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия.

5-BUTYL-2-AMINO-1,3,4-TIADIAZOL VA UNING XLOR- VA FTOR SAQLOVCHI HOSILALARINING SINTEZI

Annotasiya

Maqolada 5-butil-2-amino-1,3,4-tiadiazol va uning xlor va ftor tarkibidagi hosilalarining sintezi natijalari keltirilgan. Pentanoik kislotaning tiosemikarbazid bilan va 5-butil-2-amino-1,3,4-tiadiazolning xloroatsetil xlorid va paraftorbenzoik kislota bilan reaksiyalari o'rGANildi. Olingan mahsulotlarning fizik-kimyoviy xususiyatlari va IQ va UB spektrlari tahlil qilindi.

Калит со'злар: 1,3,4-tiadiazole, tiosemikarbazide, pentan kislotasi, xloroatsetilxlorid, 5-butil-2-amino-1,3,4-tiadiazol, 2-xlor-N-(5-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-atsetamid, N-(5-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-ftorbenzamid, IQ spektroskopiya, UB spektroskopiya.

SYNTHESIS OF 5-BUTYL-2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLE AND ITS CHLORINE- AND FLUORINE-CONTAINING DERIVATIVES

Annotation

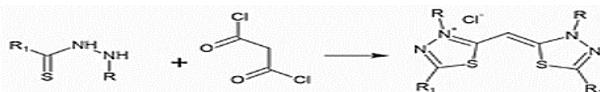
This article presents the results of the synthesis of 5-butyl-2-amino-1,3,4-thiadiazole and its chloro- and fluorine-containing derivatives. The reactions of pentanoic acid with thiosemicarbazide and 5-butyl-2-amino-1,3,4-thiadiazole with chloroacetyl chloride and para-fluorobenzoic acid were studied. The physico-chemical properties and IR and UV spectra of the resulting products were analyzed.

Key words: 1,3,4-thiadiazole, thiosemicarbazide, pentanoic acid, chloroacetyl chloride, 5-butyl-2-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-chloro-N-(5-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-acetamide, N-(5-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-fluorobenzamide, IR spectroscopy, UV spectroscopy.

Введение. Благодаря наличию электрон-дефицитного ядра и атомов гетероэлементов 1,3,4-тиадиазол легко вступает в реакции замещения и конденсации. Следует отметить, что 1,3,4-тиадиазол устойчив в нейтральных условиях, подвержен электрофильному и нуклеофильному замещению, которое чаще всего происходит в положении 2 или 5. Поэтому 1,3,4-тиадиазол легко образует разнообразные производные (гидразоны, тиоэфиры и др.).

Анализ литературы по теме. Среди различных схем замещения, полученных для 1,3,4-тиадиазола, соединения, полученные из 2-амино-5-замещенных-1,3,4-тиадиазолов, были в центре внимания различных публикаций [1-3]. Обычно, эти производные легко синтезируются с помощью реакций циклизации ацилгидразинов, дитиокарбазатов, тиосемикарбазидов, тиосемикарбазонов или превращений 1,3,4-оксадиазолов.

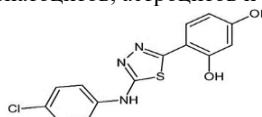
Хлор- и фторсодержащие производные 1,3,4-тиадиазола представляют собой группу гетероциклических соединений, которые могут обладать разнообразной биологической активностью, включая противомикробные и противовоспалительные свойства. Такие соединения активно исследуются как потенциальные фунгициды, гербициды и фармацевтические препараты благодаря уникальному сочетанию гетероциклического ядра и галогеновых заместителей. Так, путем взаимодействия замещенных N'-арилтиобензгидразидов с малонилдихлоридом в соотношении 1:1 в среде кипящего ацетонитрила получены хлориды 2-[*(Z*)-1-(3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден) метил]-3,5-диарил-1,3,4-тиадиазол-3-ия [4]:



Было установлено, что данные соединения обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий Золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и Восковой бациллы (*Bacillus cereus*).

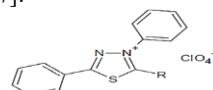
В литературе сообщается о синтезе серии из шести фтор- и хлорсодержащих производных 2,5-дизамещенного 1,3,4-тиадиазола, которые исследованы на цитотоксическую активность в клетках рака молочной железы MCF-7 и MDA-MB-231 [5]. МТТ-тест (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток) подтвердил способность 2-(3-фторфениламино)-5-(3-гидроксифенил)-1,3,4-тиадиазола (2), 2-(4-бромфенил-амино)-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-тиадиазола (3) и 2-(4-фторфениламино)-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-тиадиазола (4) ингибировать пролиферацию клеток MCF-7 и MDA-MB-231. Значения IC₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) для упомянутых соединений составили от 120 до 160 мкм (в отношении клеток MCF-7) и от 70 до 170 мкм (в отношении клеток MDA-MB-231). Более того, оказалось, что соединение 2 - 2-(3-фторфениламино)-5-(3-гидроксифенил)-1,3,4-тиадиазол является катализитическим ингибитором топоизомеразы II человека, тогда как два других соединения (3 и 4) способны стабилизировать комплекс расщепления ДНК с топоизомеразой II и, следовательно, являются ядами топоизомеразы II.

Синтез и противораковая активность 2-(4-хлорфениламино)-5-(2,4-дигидроксифенил)-1,3,4-тиадиазола были описаны Juszczak и сотрудниками в 2012 году [6]. Это соединение подавляло рост и деление клеток рака молочной железы (T47D), рака толстой кишки (HT-29), рака щитовидной железы (FTC-238), тератомы (P19) и Т-клеточного лейкоза (Jurkat E6.1.), а также раков нервной системы, включая рабдомиосаркому/медуллобластому (TE671), астроцитому мозга (MOGGCCM) и глиому (C6). Тесты *in vitro* проводились с использованием анализа МТТ. Соединение не было токсичным для нормальных клеток: фибробластов кожи, гепатоцитов, астроцитов и нейронов.



2-(4-хлорфениламино)-5-(2,4-дигидроксифенил)-1,3,4-тиадиазол

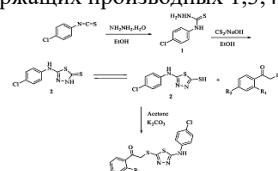
Для исследования противомикробной активности были синтезированы перхлораты 3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазола с различными заместителями во втором положении [7]:



Перхлораты 3,5-дифенил-1,3,4-тиадиазола, R = метил (I), бутил (II), фенил (III), бензил (IV), метилбензимидаэолил (V), амид (VI), сложноэфирная группа (VII), бензилсульфанил (VIII)

Было показано, что из 8 исследуемых соединений наиболее активным в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* и *Candida albicans* было соединение VIII, содержащее во 2 положении бензилсульфанил.

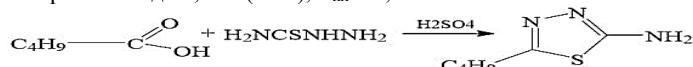
С целью получения нового биоактивного соединения со значительной противогрибковой активностью был синтезирован и охарактеризован ряд хлорсодержащих производных 1,3,4-тиадиазола (3а - 31) [8].



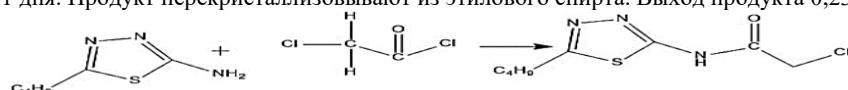
Противогрибковая активность синтезированных соединений *in vitro* была оценена против восьми видов *Candida*. Фтор- и хлорсодержащие производные, т.е. соединения 3k (R₁ = F, R₂ = F) и 31 (R₁ = Cl, R₂ = Cl) были обнаружены как наиболее активные противогрибковые производные в серии.

Таким образом, краткий обзор литературы показал, что галогенсодержащие производные 1,3,4-тиадиазола показывают широкий спектр биологической активности.

Методология исследования. Синтез 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола. 10,2 г (0,1 моль) пентановой кислоты смешивают с 22,4 г 92% серной кислотой при 50-70°C и добавляют 12,18 г (0,098 моль) тиосемикарбазида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3-х часов при 65-70°C, затем к раствору приливают 35 мл воды и перемешивают в течение 30 минут. При pH 4,5-5,0 добавляют 32 г 44% раствора гидроксида натрия при комнатной температуре, при этом наблюдается образование белого осадка. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из спирта. Выход 15,82 г (89%), T_{пл} 195,5°C.

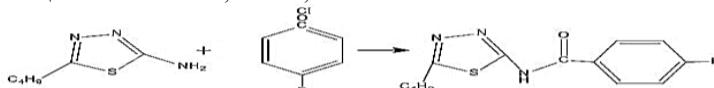


Синтез 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамида. 0,2 г (0,001 моль) 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазол растворяют в 10 мл ацетона при нагревании. К полученному раствору по каплям добавляют 0,1015 мл 2-хлорацетилхлорида, в соотношении 1:1. При этом наблюдается быстрое образование белого осадка. Смесь перемешивают сначала при комнатной температуре, затем при 70°C в течение 30 минут. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают и сушат в течение 1 дня. Продукт перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход продукта 0,23 г (83,2%), T_{пл} 200°C.



Синтез N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамида. 1 г пара-фторбензойной кислоты растворяют в 5 мл бензола при нагревании. К прозрачному раствору по каплям добавляют 1,05 мл SOCl₂. Смесь нагревают при 70°C в течение 3-4 часов. Избыток SOCl₂ и растворитель бензола удаляют из полученного раствора отгонкой. Очищенный хлорангидрид пара-фторбензойной кислоты имеет коричневый цвет.

0,170 г 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола растворяют при нагревании в 10 мл ацетона до образования прозрачного раствора. К раствору добавляют по каплям 0,2662 мл хлорангидрида пара-фторбензойной кислоты в соотношении 1:2. Смесь перемешивают при 60–70°C в течение 2-х часов. Светло-желтый раствор со временем превращается в бесцветный и наблюдается образование осадка. Полученный продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход продукта реакции составил 55%, $T_{пл} 171,5^{\circ}\text{C}$.



ИК-спектры соединений были сняты на ИК-Фурье спектрометре фирмы Bruker-Optics, в виде порошка с бромидом калия. ИК-спектр 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола, см^{-1} : 3244 (NH₂), 1634 (C=N) 2956 (CH₂), 2928 (CH₃). ИК-спектр 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамида, см^{-1} : 3190, 580 (NH), 1698 (C=O), 2996 (CH₂), 2954 (CH₃), 836 (C-Cl). ИК-спектр N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамида, см^{-1} : 3048, 1594 (NH), 1651 (C=O), 2955 (CH₂), 2924 (CH₃), 751 (C-F).

УФ-спектры соединений сняты на приборе **xxxxxx** (США). Максимумы поглощения в УФ-спектрах 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола, 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамида и N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамида равны соответственно: 261, 260 и 272 нм.

Обсуждение результатов. Большинство синтезов 1,3,4-тиадиазолов основаны на циклизации тиосемикарбазида, которая широко используется и эффективна при образовании тиадиазолов. Эта реакция начинается с нуклеофильной атаки электронной пары азота тиосемикарбазида на sp²-углерод карбоновой кислоты с последующей дегидратацией промежуточного продукта. Электронная пара атома серы атакует карбонил, вызывая циклизацию, и образовавшийся промежуточный продукт затем дегидратируется. Последующая миграция электронов приводит к образованию ароматического гетероцикла [9].

В настоящей работе приводятся результаты синтеза 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и его хлор- и фторсодержащих производных. Для синтеза 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола, как исходного соединения, использовали реакцию циклизации пентановой кислоты с тиосемикарбазидом. Для получения 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамида проведена реакция исходного соединения с хлорацетилхлоридом. Для синтеза N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамида был использован хлорид пара-фторбензойной кислоты, который заранее был получен по другой реакции.

Полученные вещества охарактеризованы определением некоторых физико-химических параметров и изучением их ИК- и УФ-спектров (табл.1). Полученные вещества имеют порошкообразное состояние и хорошо растворяются в органических растворителях – ацетон, этанол, ДМСО, ДМФА.

Таблица 1. Некоторые физико-химические параметры 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и его хлор- и фторсодержащих производных

№	Название	Брутто-формула	Агрегатное состояние	ММ	Тпл, °C	УФ, λ_{max} , нм	Выход, %
1	5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазол	C ₆ H ₁₁ N ₃ S	Белый порошок	157	195,5	261	89,0
2	2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамид	C ₇ H ₁₀ N ₃ SClO	Белый порошок	219,5	200,0	260	83,2
3	N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фторбензамид	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ SFO	Белый порошок	279	171,5	272	55,0

Будучи ароматической гетероциклической системой 1,3,4-тиадиазол, соединение с пятью атомами в кольце (два атома азота и один серы), содержит сопряжённую систему π -связей, поэтому поглощает в УФ-области за счёт переходов типа: $\pi \rightarrow \pi^*$ - переходы в ароматической системе; $n \rightarrow \pi^*$ - переходы с неподелёнными электронными парами атомов N и S на π^* -уровни. При этом основное поглощение ароматической системы проявляется в области 200–230 нм, менее интенсивное поглощение из-за атомов N и S – в области 260–320 нм. Электронодонорные группы ($-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$) могут вызывать батохромный сдвиг (смещение в сторону более длинных волн), за счёт расширения сопряжения. Если учесть, что сам 1,3,4-тиадиазол имеет λ_{max} при 210-220 нм, то становится понятным смещение максимумов поглощения всех трех соединений в длинноволновую область за счет батохромного сдвига (рис.1).

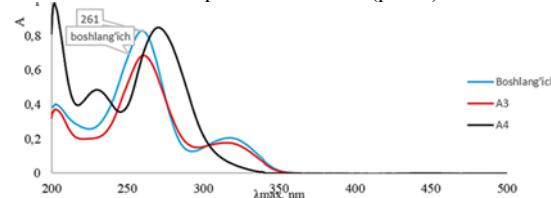


Рис.1. УФ-спектры 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и его хлор- (A3) и фторсодержащих (A4) производных

Изучение ИК-спектров позволило выявить характеристические полосы поглощения функциональных групп и связей полученных соединений (табл.2).

Таблица 2. Характеристичные полосы поглощения функциональных групп и связей в ИК-спектрах 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и его хлор- и фторсодержащих производных, см^{-1}

Обра-зец	v(N-H) симм. 3270-3300	$\delta(\text{N-H})$ 1600-1630	v(C=N) 1560-1600	v(C-N) 1250-1320	v(C-S) 720-750	$\delta\text{ C-Cl},$ $\delta\text{ C-F}$ < 725
№1	3244, 3089	1634	1536, 1519	1377, 1330	789	-
№2	3190, 3054	1698	1580	1349, 1299 1249	783, 729	451-691
№3	3048, 3003	1651	1594, 1516	1321, 1296, 1262, 1230	791, 751	463-680

Примечание: №1 - 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазол; №2 - 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамид; №3 - N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фтор-бензамид

Следует отметить, что валентные колебания C-Cl связи, кроме области ниже 725 см⁻¹, может проявляться и в области 1100 - 1020 см⁻¹. В ИК-спектре 2-хлор-N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетамида обнаруживаются полосы поглощения в областях 1074; 1193; 1141 и 1112 см⁻¹, которые можно отнести к колебаниям C-Cl связи. Также следует отметить, что валентные колебания C-F связи, кроме области ниже 725 см⁻¹, может проявляться и в области 1400-1000 см⁻¹. Изучение ИК-спектра N-(5-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фтор-бензамида показало наличие полос поглощений в областях 1011-1160; 1230-1262; 1386 см⁻¹, которые можно отнести к колебаниям C-F связи.

Выводы. Таким образом, на основе синтезированного 5-бутил-2-амино-1,3,4-тиадиазола были получены его хлор- и фторсодержащие производные, которые были охарактеризованы определение физико-химических параметров и изучением их ИК- и УФ-спектров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sayed A., Zaki Y., Aish E. A convenient route for the synthesis of new thiadiazoles // Turkish Journal of Chemistry. – 2016. – 40. – P.184.
2. Padmavathi V., Durgamma S., Syamaiah K., Yamini G., Reddy G.D., Padmaja A. Synthesis and antioxidant activity of styryl-1,3,4-thiadiazoles, pyrazolyl-1,3,4-thiadiazoles and isoxazolyl-1,3,4-thiadiazoles // Indian Journal of Chemistry. – 2017. – 56. – P.325.
3. Zhang L., Zhao J., Zhang B., Lu T., Chen Y. Discovery of [1,2,4]-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]-thiadiazole derivatives as novel, potent and selective c-met kinase inhibitors: Synthesis, SAR study, and biological activity // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – 150. – P.809.
4. Кошевенко А.С., Юсковец В.Н., Ананьева Е.П., Яковлев И.П., Семакова Т.Л. Новые производные 1,3,4-тиадиазола, обладающие антибактериальной активностью // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – 2(23). – С.96-98.
5. Tomasz Plech, Barbara Kapron, Agata Paneth, Monika Wujec, Robert Czarnomysy, Anna Bielawska, Krzysztof Bielawski, Nazar Trotsko, Edyta Kuśmierz, Piotr Paneth. Search for human DNA topoisomerase II poisons in the group of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2015. - 30(6). – P.1021-1026.
6. Sara Janowska, Agata Paneth, Monika Wujec. Cytotoxic Properties of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives—A Review // Molecules. – 2020. - 25(18). – P.4309.
7. Юсковец В.Н., Яковлев И.П., Гурина С.В., Фролова В.В. Противомикробная активность новых производных 1,3,4-тиадиазола // Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития. -Сборник научных трудов межд. научно-практ. конф. - Уфа: 2014. – 88С.
8. Ahmet Çağrı Karaburun, Ulviye Acar Çevik, Derya Osmaniye, Begüm Nurpelin Sağlık, Betül Kaya Çavuşoğlu, Serkan Levent, Yusuf Özkay, Ali Savaş Koparal, Mustafa Behçet, Zafer Asım Kaplancıklı. Synthesis and Evaluation of New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Potent Antifungal Agents // Molecules. – 2018. - 29; - 23(12). – P.3129.
9. Zhu H., Hu Y., Li C., Wang X.W., Yang Y. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry // Chemical Reviews. – 2014. – 114. – P.5572.