



UDK: 547.854.1.789

Asaloy ELOMONOVA,
O'zMU magistranti
E-mail: asalelomonova@gmail.com
Shuhrat TURAGELDIYEV,
O'zR FA Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi, k.f.n
Gulandom DALIMOVA,
O'zbekiston Milliy universiteti professori, k.f.d

O'zMU dotsenti, k.f.n G.Hamidova taqrizi asosida

1,3,4 – TIADIAZOL HOSILALARI SINTEZINING ILMIY AHAMIYATI

Аннотаси

Propion kislotasining 92% sul'fat kislotasi ishtirokida tiosemikarbazid bilan o'zaro ta'sirlashuvi asosida 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol sintezi amalga oshirilgan. 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolning xlorasetilxlorid bilan reaksiyasi o'rganilgan. Dastlabki modda va olingan mahsulotning fizik-kimyoviy parametrlari, IQ- va UB-spektrlari o'rganilgan.

Kalit so'zlar: geterosikllar, tiosemikarbazid, propion kislotasi, 5-almashingan-1,3,4-tiadiazollar, 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol, 2-xlor-N-(5-metil/etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid, IQ-spektroskopiya, UB-spektroskopiya.

SCIENTIFIC SIGNIFICANCE OF THE SYNTHESIS OF 1,3,4-THIADIAZOL DERIVATIVES

Аннотация

The synthesis of 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole was carried out based on the interaction of propionic acid with thiosemicarbazide in the presence of 92% sulfuric acid. The reaction of 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole with chloroacetyl chloride was studied. The physicochemical parameters of the starting material and the obtained product, as well as the IR and UV spectra were studied.

Key words: heterocycles, thiosemicarbazide, propionic acid, 5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole, 2-chloro-N-(5-methyl/ethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acetamide, IR spectroscopy, UV spectroscopy.

НАУЧНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

Аннотация

Синтез 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола осуществлялся на основе взаимодействия пропионовой кислоты с тиосемикарбазидом в присутствии 92% серной кислоты. Изучена реакция 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола с хлорацетилхлоридом. Изучены физико-химические показатели, ИК- и УФ-спектры исходного вещества, и полученного продукта.

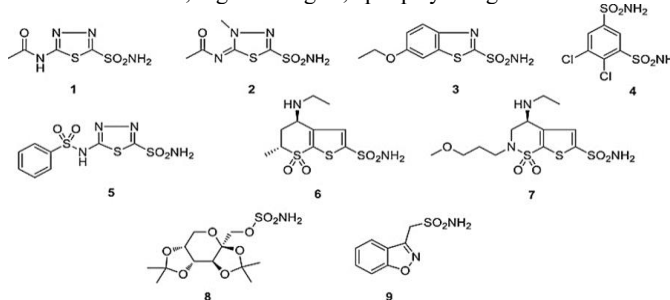
Ключевые слова: гетероциклы, тиосемикарбазид, пропионовая кислота, 5-замещенные-1,3,4-тиадиазолы, 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазол, 2-хлор-N-(5-метил/этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид, ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия.

Kirish. 1,3,4 – Tiadiazol yadrosi eng muhim va ma'lum geterosiklik yadrolardan biri bo'lib, ko'pchilik tabiiy va sun'iy moddalarning (asosan dori preparatlarining) umumiy va ajralmas qismidir. Tiadiazol yadrosi qator toifa dori vositalarining – antimikrob, yallig'lanishga qarshi, anal'getik, antivirus, antiepileptik, o'smalarga qarshi, tuberkulyozga qarshi - molekulasida asosiy strukturaviy komponent sifatida uchraydi. Tiadiazol va uning hosilalariga xos bo'lgan keng spektrdagi va kuchli aktivlik ularni farmakologik jihatdan ahamiyatli karkaslar sifatida belgilab bergan. 1,3,4 – tiadiazol fragmentini saqlagan birikmalar asosida ishlab chiqilgan preparatlar medisinada amaliyotida keng qo'llanadi, masalan, diakarb va asetazolamid (diuretik dori vositalari), etazol (antimikrob dori) va boshqalar shular jumlasidandir.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Adabiyotlarda 5-almashingan-1,3,4-tiadiazollarning sintezining turli usullari yetarlicha to'liq tavsiflangan. 1,3,4-tiadiazol-2-aminlarning sintez usullaridan biri tiosemikarbazid va karbon kislotalarning sul'fat kislotasi, fosfor oksokloridi, polifosfor kislotasi va boshqalar ishtirokida o'zaro ta'sirlashuvi davomida sodir bo'luvchi siklizasiya reaksiyasi hisoblanadi [1, 2]. Hu Yang Li va hammualliflar 1,3,4-tiadiazollarning sintezi, reaksiyalari va medisinada qo'llanishi masalalarini o'rganganlar [3]. Jain Abhishek Kumar, Sharma Simant va boshqalar ham 1,3,4-tiadiazollar va ularning hosilalari sintezi, hosilalarning biologik aktivligini tadqiq etganlar [4]. 1,3,4-tiadiazollar bilan bir qatorda 1,2,3-tiadiazollar kimyosi Wim Dehaen, Vasiliy Bakulev tarafidan o'rganilgan [5]. Tiadiazollar kimyosi yoritilgan darslik va o'quv qo'llanmalarini ham aytib o'tish kerak [6-8]. Respublikamiz olimlari tarafidan ham tiadiazollarni tadqiq etish ishlari bajarilgan, masalan, Sh.A.Kadirova va hammualliflar 1,3,4-tiadiazollarning metall ionlari bilan hosil qilgan komplekslarini tadqiq etish ishlarini olib bormoqdalar [9, 10]. 1,3,4-tiadiazollarning yangi hosilalari sintezi va ularning biologik aktivligi B.N.Boboev va boshqa olimlar tarafidan o'rganilgan [11, 12].

Almashingan 1,3,4-tiadiazollarning o'smalarga qarshi aktivligi bo'yicha olib borilayotgan ishlar tahlili ularning o'smalarga qarshi aktivlikni namoyon qilishi ko'p uchrashini ko'rsatdi. Ushbu aktivlik qator fermentlarning – inozinmonofosfatdegidrogenaza (IMDFG), karboangidraza (KA), glutaminaza (GA), gistondeasetilaza (GDA), lipoksigenaza (LO) va oqsillarning – kinezin, tubulin – ingibirlanishi bilan bog'liq. Masalan, 2-etilamino-1,3,4-tiadiazol va 2-amino-1,3,4-tiadiazolning antileykotik aktivligi inozinmonofosfatdegidrogenazaning ingibirlanishi bilan bog'liqligi aniqlangan [13].

1,3,4-tiadiazollarning ba'zilari, masalan, 5-asetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sul'fonamid, odam karboangidrazasining aktivligini ingibirlashi ko'rsatilgan. Ushbu rux saqllovchi ferment $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ o'zaro aylanishida ishtirok etadi va shu bilan bir nechta fiziologik va patologik jarayonlarda qatnashadi. Bugungi kunga kelib karboangidrazaning 14 ta izoformasi aniqlangan bo'lib, ularning har biri o'smalar hosil bo'lishi bilan bog'liq kasalliklarda biomarker bo'lib hisoblanadi [14]. 1,3,4-tiadiazol hosilalaridan bo'lgan asetazolamid (1), metazolamid (2), etoksizolamid (3), dixlorfenamid (4), benzolamid (5), dorzolamid (6) va brinzolamid (7) diuretik preparatlar sifatida hamda shishlarni, tog' kasalligini, epileptiya va glaukomaning davolashda qo'llangan (1-rasm):



1-rasm. Karboksangidrazaning klinik qo'llanuvchi ingibitorlari: 1-5, 8, 9 birikmalar sistemali yuboriladi, glaukomaning davolovchi 6 va 7 birikmalar bevosita ko'zga yuboriladi. Barcha birikmalar tarkibida birlamchi sul'fonamid/sul'famat gruppasi mavjud bo'lib, bu gruppaga fermentning aktiv markazida Zn (II) ionini bog'lashda ishtirok etadi [14]

Glutamin o'sma hosil bo'lishida, onkogen yoki to'qimaning turidan qat'iy nazar, universal va hal qiluvchi rol'ni o'ynaydi. O'smani ajratib turuvchi belgilardan biri glutaminning yuqori darajada metabolizmi bo'lib, glutaminaza fermenti yordamida amalga oshadi. Shuning uchun o'smalarni turli ko'rinishlarini aniqlashda glutaminaza terapevtik nishon vazifasini o'taydi. Glutaminazani ingibirlashchi 1,3,4-tiadiazol hosilalari qatoriga kiruvchi N-[5-[4-[6-[2-[3-(triflormetoksi)fenil]asetil]amino]-3-piridazinil]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-piridinasetamid yoki qisqacha CB-839 sut bezlari o'smasini davolashda samarali preparat ekanligi aniqlangan [15].

Shunday qilib 1,3,4-tiadiazol hosilalari muhim terapevtik xususiyatlarga ega moddalar bo'lib, ularni o'rganishning ilmiy ahamiyati samarali dori preparatlarini sintez qilish bilan bog'liqdir.

Tadqiqot metodologiyasi. 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol sintezi. 7,4 g (0,1 mol) propion kislotasini 16,3 g 92% sul'fat kislotasi bilan aralashtirilgan holda 50-70°C da aralashmaga 8,92 g (0,098 mol) tiosemikarbazid qo'shiladi. Reaksiya 3 soat 65-70°C da aralashtirildi, so'ng eritmaga 26 ml suv qo'shib, 30 minut aralashtirilgandan keyin xona haroratida 24 g 44% natriy gidroksid qo'shib, reaksiya aralashmaning pH ko'rsatkichi 4,5-5,0 ga keltiriladi va oq cho'kma tushishi kuzatiladi. Cho'kma filtrlanib, suv bilan yuvib olinadi, so'ng quritiladi va spirtidan qayta kristallanadi, mahsulot miqdori 11,48 g. Reaksiya unumi 89%.

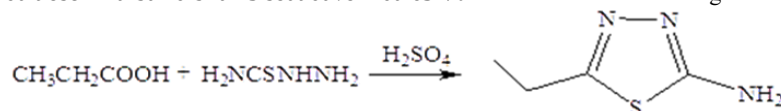
Moddalarning IQ-spektrlari FTIR (Fourier Transform InfraRed, Shimadzu Yaponiya) spektrofotometrida olingan, UB-spektrlari UV-Vis (AQSh) spektrofotometrida olingan.

2-xlor-N-(5-metil/etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamidning sintezi. 0,4 g (0,003 mol) 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolni 0,42 g piridinda eritib olish uchun 60-70°C da qizdiriladi. So'ng eritma harorati 20°C gacha sovitiladi, hosil bo'lgan tiniq rangsiz eritmaga xlorasetilxlorid 0,34 g (0,003 mol) qo'shiladi. Eritma 2 soat 50-60°C da qizdiriladi. So'ng cho'kma tushishi kuzatiladi. Cho'kma filtrlab ajratib olinadi va 10 ml suv bilan yuviladi, keyin quritiladi. Spirtidan qayta kristallanadi, mahsulot miqdori 0,38 g. Reaksiya unumi 63%.

Tahlil va natijalar. Tiadiazollar azol birikmalari sirasiga kiruvchi aromatik besh a'zoli geterosikllar bo'lib, tarkibida bitta oltingugurt va ikkita azot atomini saqlaydi. Oltingugurt va azot atomlarining o'zaro joylashishiga qarab tiadiazollar 4 ta strukturaviy izomer holida mavjud bo'la oladi: 1,2,3-; 1,2,4-; 1,2,5- va 1,3,4-tiadiazollar. Tiadiazollarni strukturaviy motiv sifatida saqlagan birikmalar farmakologiyada juda ko'p. Ular orasida 1,3,4-tiadiazol ko'proq tarqalgan, va u sefazolin va asetazolamid kabi preparatlar tarkibiga kiradi. Adabiyotlarda 2,5-almashingan 1,3,4-tiadiazollarning sinteziga bag'ishlangan ishlar juda ko'p. XIX asr oxirlaridan beri adabiyotlarda 1,3,4-tiadiazollar ishtirok etgan reaksiyalar haqida ma'lumotlar e'lon qilib kelingan. Ilk bor tiadiazollar sintezi haqida xabar bergan mualliflardan biri Bush (1894) gidrazin sul'fat va uglerod sul'fidning o'zaro reaksiyasi natijasida 60% unum bilan 2,5-ditiol-1,3,4-tiadiazol hosil bo'lishini ko'rsatgan edi [6]. 1958 yilda tiosemikarbazid va uglerod sul'fid o'rtasidagi reaksiya natijasida ham 2,5-ditiol-1,3,4-tiadiazol yuqoriroq unum bilan (81%) hosil bo'lishi ko'rsatilgan [6].

2-amino-5-alkil-1,3,4 - tiadiazol hosilalarining sintezi bo'yicha adabiyotlarda ma'lumotlar keltirilmagan. Vaholanki, struktura jihatidan o'xshash 5,2-diamino-1,3,4-tiadiazollarning hosilalari sintez qilingan va biologik aktivligi aniqlangan [7].

Ushbu ishda 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol sintezini amalga oshirish natijalari keltirilgan. Sintez propion kislotasining 92% sul'fat kislotasi ishtirokida tiosemikarbazid bilan 3 soat davomida 65-70°C da o'zaro ta'sirlashuviga asoslangan:

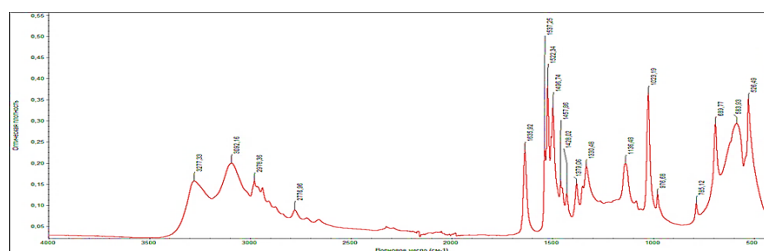


Reaksiya aralashmaga ishqor eritmasi qo'shilganda cho'kmaga tushgan 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol fil'tr orqali ajratib olindi, suv bilan yuvildi va quritildi. Reaksiya unumi 89% ni tashkil etdi. Olingan mahsulotning fizik-kimyoviy parametrlari aniqlandi (1-jadval) va IQ-spektri (1-rasm) o'rganildi.

1-jadval. 2-amino-5-alkil-1,3,4 - tiadiazolning fizik-kimyoviy parametrlari

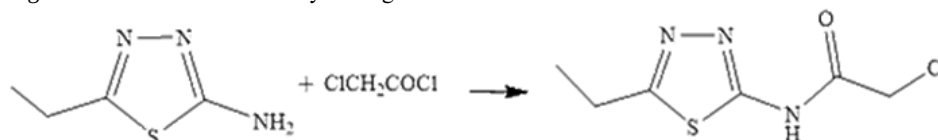
Nomlanishi	Empirik formulasi	Molekulyar massasi	T _{suyuql} , °C	Eruvchanligi	IQ-spektri, sm ⁻¹	UB-spektri, nm
2-amino-5-alkil-1,3,4 - tiadiazol	C ₄ H ₇ N ₃ S	129	198,2 205,0	- Etanol, aseton, DMSO, DMFA	3277 (NH ₂) 3092 (C-H) 1635 (C=N)	254

					1028 (N=N) 689 (C=S)	
--	--	--	--	--	-------------------------	--



1-rasm. 2-amino-5-alkil-1,3,4 – tiadiazolning IQ-spektri

Tadqiqotlarni davom ettirish va 5-alkil-2-amino-1,3,4-tiadiazol hosilari sintezini o'rganish maqsadida 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolning xlorasetilxlorid bilan reaksiyasi o'rganildi:



Reaksiya 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolning piridindagi eritmasiga xlorasetilxlorid qo'shish va aralashmani 50-60°C da 2 soat davomida qizdirishga asoslangan. Reaksiya mahsuloti 2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid cho'kmaga tushadi, fil'trlash orqali ajratib olib suv bilan yuvilgach, quritiladi va etil spirtidan qayta kristallga tushiriladi. Reaksiya unumi 63%.

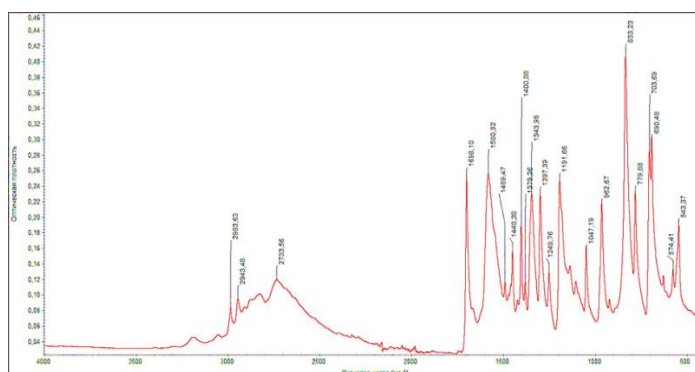
Mahsulotning IQ spektrida amin gruppasi yutilish sohasining yo'qolishi va 833 sm⁻¹ yangi yutilish sohasining (C-Cl) paydo bo'lishi reaksiya natijasida 2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid sintez bo'lganini tasdiqlaydi (2-jadval). Mahsulotning fizik-kimyoviy parametrlari 3-jadvalda berilgan.

2-jadval. 2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid IQ-spektrining xarakteristik sohalari, sm⁻¹

Mahsulot	v(C=S)	v(N=N-)	δNH ₂	v(C=N) v(C=O)	v(C=C) v(C=N) kon'yug. sistema	v(C-Cl)	v(C-H)	v(N-H)
2-amino-5-alkil-1,3,4 – tiadiazol	689	1028	1537 1522	1635	1457 1496 1522	-	3092	3277
2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid	690	1047	1580	1698	1448 1489 1580	833	2983	-

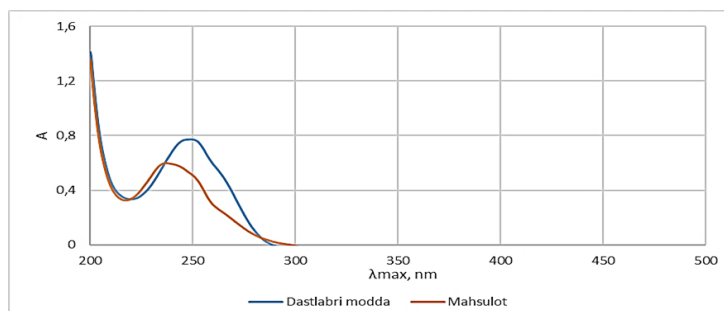
3-jadval. 2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamidning fizik-kimyoviy parametrlari

Empirik formulasi	Molekulyar massasi	T _{suyuql.} , °C	Eruvchanligi	UB _{max}
C ₆ H ₈ N ₃ ClO	205,5	222,4-226,0	DMSO DMFA	254,4



2-rasm. 2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamidning IQ-spektri

Dastlabki modda 2-amino-5-alkil-1,3,4 – tiadiazolning UB spektrida 250 nm sohada yutilish maksimumi kuzatiladi (3-rasm). Ushbu maksimum reaksiya mahsulotining UB spektrida gipsoxrom siljishga uchrab 235-238 nm sohani egallagan. Ushbu eksperimental fakt reaksiya mahsuloti 2-xlor-N-(5-metil/etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid molekulasidagi xlorasetamid gruppasining kon'yugasiyalangan C=N, N-N, C-S bog'lariga gipsoxrom siljish hosil bo'lishiga olib keluvchi ta'sir o'tkazganini ko'rsatadi.



3-rasm. Dastlabki modda (2-amino-5-alkil-1,3,4 – tiadiazol) va mahsulotning (2-xlor-N-(5-metil / etil-1,3,4-tiadiazol-2-il) asetamid) UB spektrlari

Xulosa. Shunday qilib, tiosemikarbazidning sul'fat kislotasi ishtirokida propion kislotasi bilan reaksiyasi asosida 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol sintezi amalga oshirildi. Piridin muhitida 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazolning xlorasetilxlorid bilan reaksiyasi asosida 2-xlor-N-(5-metil/etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)asetamid sintezi amalga oshirildi. Olingan moddalar fizik-kimyoviy parametrlari, IQ- va UB-spektrlari asosida tavsiflandi.

ADABIYOTLAR

1. Головлева С.М., Москвичев Ю.А., Алов Е.М., Кобылинский Д.Б., Ермолаев В.В. Синтез новых пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе производных арилсульфонил- и арилтиоуксусных и пропионовых кислот // Химия гетероцикл. соединений. - 2001. - № 9. - С.1201-1206.
2. Газиева Г.А., Кравченко А.Н. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений // Успехи химии. - 2012. - Т.81. - №6. - С. 494-523.
3. Hu, Yang, Li, Cui-Yun, Wang, Xiao-Ming, Yang, Yong-Hua, Zhu, Hai-Liang. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry // Chemical Reviews. - 2014. - 114 (10). - p.5572–5610.
4. Jain, Abhishek Kumar, Sharma, Simant, Vaidya, Ankur, Ravichandran, Veerasamy, Agrawal, Ram Kishore (2013). 1,3,4-Thiadiazole and its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities // Chemical Biology & Drug Design. - 2013. - 81 (5). - p.557–576.
5. Wim Dehaen, Vasilii A. Bakulev, Edward C. Taylor, Jonathan A. Ellman. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles / John Wiley & Sons. - 2004. - p.272.
6. В.И.Иванский. Химия гетероциклических соединений. Учебное пособие / М.: Высшая школа. - 1978. - 559С.
7. Т.Джилкрисст. Химия гетероциклических соединений / М.: Мир. - 1996. - 464С.
8. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс / М.: Мир. - 2004. - 728С.
9. Аташов А.К. Торамбетов Б.С. Узакбергенова З.Д. Хожабаева Г.А. Мавлонова Ш.Р. Кадилова Ш.А. Синтез и исследование структуры пятикоординационного комплекса бромиды Cu(II) с 2-амино-5-(3-аминопропилтио)-1,3,4-тиадиазолом // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн. 2022. 10(100). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/14254>
10. Torambetov B., Kadirova Sh., Toshmurodov T., Ashurov J., Parpiev N., A. Ziyaev. Crystal structure of tetra-μ-acetato-bis[(5-amino-2-methylsulfanyl-1,3,4-thiadiazole-kN1)copper(II)] // Acta Crystallography Crystallographic Communications E ActaCryst. - 2019.- E75.- P.1239–1242.
11. Жалолитдинов Ф.Й., Бабаев Б.Н., Хашимова М., Хайитбаев Х., Тилябаев З. Синтез производных 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола и их термидная активность // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн. 2022. 10(100). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/14331>
12. Tilyabaev Z., Babaev B.N., Khaitbaev H., Togaev U. Application of the chemical against termites // Scientical discussion. - 2017. - V.1. - №7. - P.6-13.
13. Monika Szeliga. Thiadiazole derivatives as anticancer agents // Pharmacol Rep. - 2020. - 72(5). - P.1079–1100.
14. Sabina Zamanova, Ahmed M Shabana, Utpal K Mondal, Marc A. Ilies. Carbonic anhydrases as disease markers // Expert Opin Ther Pat. - 2019 Jul; 29(7): P.509-533.
15. Gross M.I., Demo S.D., Dennison J.B., Chen L., Chernov-Rogan T., Goyal B. et al. Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer // Mol. Cancer Ther. - 2014. - 13. - P.890–901.