

На правах рукописи

САИД ВАЛИ СУЛТАН

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИНА**

(02.00.03 — Органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

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



ДУШАНБЕ — 2012

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

Научный руководитель доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент Академии наук
Республики Таджикистан
Куканиев Мухамадчо Ахмадович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Бандаев Сироджиддин Гадоевич
кандидат химических наук, доцент
Саидов Самир Сангинмуродович

Ведущая организация: Таджикский государственный
медицинский университет им. Абуали
ибни Сино, кафедра
биоорганической, физической и
коллоидной химии.

Защита состоится «29» февраля 2012 года в 10⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета ДМ 047.003.01 при Институте химии им.
В.И.Никитина Академии наук 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 Академии наук Республики Таджикистан.

Автореферат разослан « 24 » января 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,

кандидат химических наук



Касимова Г.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из актуальных проблем современной органической химии является создание высокоэффективных препаратов на основе синтетических аналогов природных биологически активных веществ, обладающих широким спектром физиологической активности при низкой токсичности. Технология синтеза этих соединений и их отходы для окружающей среды должны быть экологически безвредными и при попадании в окружающую среду легко усваиваться микроорганизмами. 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин является синтетическим аналогом пурина и обладает широким спектром биологической активности.

Анализ литературных данных показывает, что производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина обладают противоопухолевой, противоишемической, антимикробной, иммуностимулирующей и противоаллергической активностью. Однако многие параметры биологической активности препаратов этого ряда изучены недостаточно.

Среди соединений ряда 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и их производных, которые являются структурными аналогами пурина, а также конденсированных систем, полученных на их основе, обнаружены вещества с различными видами биологической активности, а именно: ноотропной, противовоспалительной, анальгетической, противомикробной, антиагрегатной по отношению к тромбоцитам и противовирусной активностью. 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины, содержащие в положениях 2,5, 6 и 7 различной природы заместители, представляют интерес как класс органических веществ, одним из перспективных путей использования которых является синтез на их основе новых биологически активных веществ.

В связи с этим не менее важным является разработка способов синтеза 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, позволяющих широко варьировать заместители в положениях 2,6 и 7 гетероцикла, используя общую методологию формирования замещенных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, что значительно расширяет круг изучаемых объектов. 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины обладают своеобразными химическими свойствами, они легко вступают в реакции с различными нуклеофильными и бинуклеофильными реагентами как за счет галогенида в положении 2 гетероцикла, так и

хлорметильного фрагмента в положении 7, что позволяет формировать различные конденсированные гетероциклические системы. Для фармацевтической химии 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины интересны прежде всего как модели для синтеза соединений с ноотропной, анальгетической, противовоспалительной и противомикробной активностью. Таким образом, синтез производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, изучение их химических свойств, биологической активности и влияния строения на биологическую активность является актуальным.

Цель работы. Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явился направленный синтез 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, содержащего фармакофорные группы, а также изучение влияния изменения функциональной группы во втором и седьмом положении 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на его антимикробную активность и проведение первичного скрининга полученных соединений с целью выявления их биологической активности для последующих углубленных испытаний в качестве фармакологических препаратов, средств защиты и регуляторов роста растений.

Задачи исследования: Основными задачами настоящей работы являлись:

1. Поиск и разработка эффективных и универсальных методов синтеза новых производных 2-R-7-X-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, где Rи X=Br, N-первичные, N-вторичные, N-гетероциклические фрагменты, NH₂, а также S-алифатический, S-ароматический и S-гетероциклический фрагменты.

2. Изучение реакционной способности протона в 6-ом положении и определение ¹³C ЯМР этого гетероцикла.

3. Изучение химических превращений синтезированных систем и выявление среди них веществ с практическими полезными свойствами.

Для достижения поставленной цели выполнены следующие работы:

- 1) разработаны общий и препаративный методы синтеза 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина имеющего два активных реакционных центра, которые способны вступать в реакцию с различными нуклеофильными агентами;
- 2) исследована реакционная способность атома брома во втором положении цикла и атома хлора в седьмом положении хлорметильного фрагмента;
- 3) совершенствование известных и поиск новых методов синтеза эффективных и малотоксичных биологически активных соединений на основе 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, содержащих в положении 2 и 7

различные функционализированные алкильные, гетерильные заместители.

Научная новизна:

-разработана методология синтеза полифункциональных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе трехкомпонентной реакции аминов, тиолятов и 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

-впервые разработаны эффективные методы синтеза производных -1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, содержащих во втором положении цикла амин, а в седьмом положении цикла аминотетильный фрагмент, с хорошим выходом.

- разработан новый метод синтеза и изучены физико-химические свойства полисульфидных производных 1,3,4-тиадиазола[3,2-а] пиримидина.

- впервые изучен ЯМР ^{13}C данного гетероцикла: все атомы углерода проявляли сигналы и были расшифрованы.

Выполнение данной работы формирует новое научное направление в химии гетероциклических соединений – химии 2-бром-7-хлорметил-5оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и откроет путь для изучения ^{13}C ЯМР.

Синтезированные соединения обладают широким спектром антибактериальной активности, проявляют противогрибковую активность и являются малотоксичными в отношении экспериментальных животных.

Практическая значимость работы. Разработан эффективный метод синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Низкая токсичность и высокая противомикробная активность данного соединения позволяют разработать различные лекарственные формы нового высокоэффективного химиотерапевтического средства.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на республиканской научной конференции «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «Году образования и технических знаний» (Душанбе (29-30.09.2010г.) ТНУ, НИИ), республиканской конференции «Новые теоретические и прикладные исследования химии в высших учебных заведениях Республики Таджикистан», (Душанбе, ТГПУ им.С.Айни, 2010), научно-практической конференции сотрудников ТНИИПМ, посвященной году образования и технической культуры «Современные аспекты краевой инфекционной патологии в Таджикистане» (Душанбе, ТНИИПМ,2010), республиканской научной конференции «Проблемы современной

координационной химии», посвященной 60-летию член-корр. АН РТ, доктора химических наук, профессора А.А. Аманджанова (Душанбе (13-14.12.2011г.) НИИ ТНУ).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 статей, в том числе 4 в рецензируемых журналах, включённых в список ВАК РФ.

Личный вклад автора в работы, включенные в диссертацию, заключается в теоретическом обосновании задач и практическом их выполнении, в непосредственном участии во всех этапах исследования: проведении синтезов, обработке результатов, доказательстве структуры соединений, написании и оформлении публикаций.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 107 страницах компьютерного набора, включает 10 таблиц и 11 рисунков. Диссертация содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, биологическая часть, выводы, список литературы, включающий 131 источник, из которых 93 иностранных.

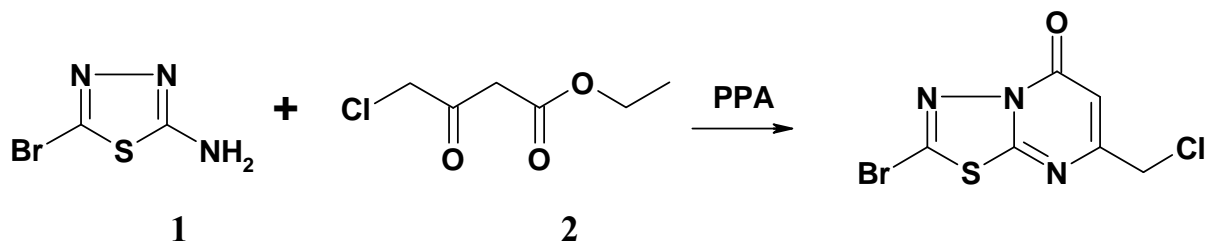
1. Синтез 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

В большинстве случаев в органическом синтезе галогенсодержащие соединения представляют собой ключевые препараты в синтезе различных классов новых веществ. Именно такое значение имеет, на наш взгляд, 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин.

С целью получения различных полифункциональных замещенных в положении 2 и 7тиадиазолопиримидинового цикла был впервые синтезирован 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, исходя из 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола и 4-хлороацетоуксусного эфира. 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол был получен непосредственным бромированием 2-амино-1,3,4-тиадиазола молекулярным бромом в среде ледяной уксусной кислоты.

Как известно, 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол при температуре 40-50°C хорошо растворяется в ПФК. Таким образом, при взаимодействии 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол с 4-хлороацетоуксусным эфиром в среде ПФК в течение 7-8 часов при температуре кипящей водяной бани с хорошим выходом (55,7%)

был получен 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин.



Удобство данного метода заключается в том, что при разбавлении реакционной среды ледяной водой продукт реакции без каких-либо дополнительных нейтрализаций щелочами выпадает в осадок.

Строение 2 было подтверждено ИК-, Масс-, ПМР-спектроскопией и элементным анализом. В ИК-спектре присутствует полоса поглощения при 1719 см^{-1} , обусловленная валентными колебаниями C=O, что свидетельствует о наличии карбоксильной группы. Этот вывод подтверждается и литературными данными.

Данные ядерно-магнитно-резонансного спектра (ЯМР-спектра) также не противоречат предложенной структуре соединения 2. Метиленовые протоны хлорметильного фрагмента проявляются в виде синглета в области 4,4 м. д., протон находящийся в шестом положении цикла в ЯМР-спектре проявляется в виде синглета в области 6,6 м.д.

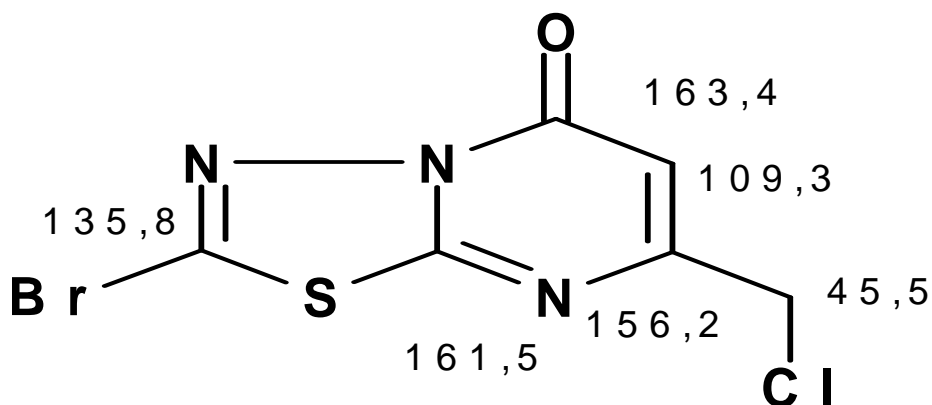
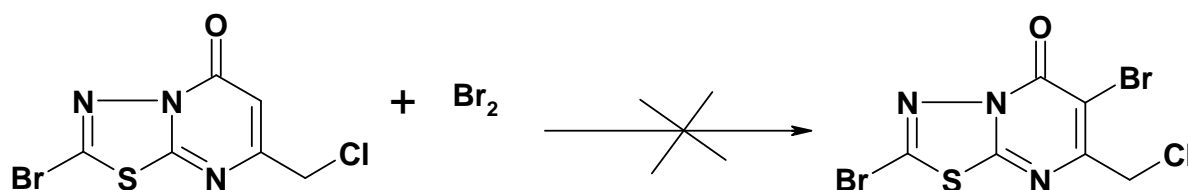


Рис 1. Данные ¹³СЯМР для 2, полученные в CDCl₃.

В ¹³СЯМР имеются следующие сигналы: сигнал атома карбона метиленового фрагмента проявляется в области сильного поля 45,5 м.д.,

соседствующий с метиленовым фрагментом атома карбона проявляется в области 156,2 м.д. Атом карбона, находящийся в шестом положении цикла проявляется в области 109,3 м.д. А сигнал атома карбона, связанный с карбонильным фрагментом, проявляется в более сильном поле, т.е. в 163,4 м.д. Атом карбона связанный с атомом брома проявляется в области 135,8 м.д., а атом карбона, связанный с атомом серы и азота, проявляется в области 161,5 м.д.

Далее нами была исследована реакция бромирования 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Как известно из литературы, производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина легко вступают в реакцию электрофильного замещения с различными электрофильными агентами по шестому положению цикла. Однако в случае бромирования 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина молекулярным бромом в среде ледяной уксусной кислоты нам не удалось получить 2,6-дибром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, а получалось соединение, которое нам не удалось идентифицировать.

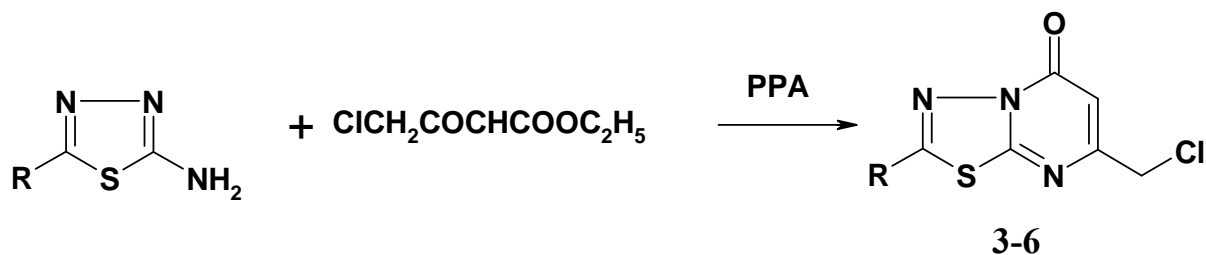


2. Синтез 2-R-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина

В литературе описано несколько методов синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Несмотря на разнообразие методов синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, наиболее распространенной является реакция присоединения производных 2-амино-1,3,4-тиадиазола к β-кетозэфирам в среде полифосфорной кислоты (ПФК).

С использованием данного метода нами был синтезирован ряд 2-R-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов. Реакцию проводили следующим образом: смесь эквимольных количеств 2-амино-5-R-1,3,4-

тиадиазола и 4-хлороацетоуксусного эфира нагревали (50⁰С) в среде H₂SO₄ на водяной бане в течение 7-8 часов. Далее, при разбавлении реакционной смеси водой, выпадает белый кристаллический осадок. В случае невыпадения осадка реакционную смесь нейтрализовали аммиаком. В результате с хорошим выходом получали 2-R-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины.

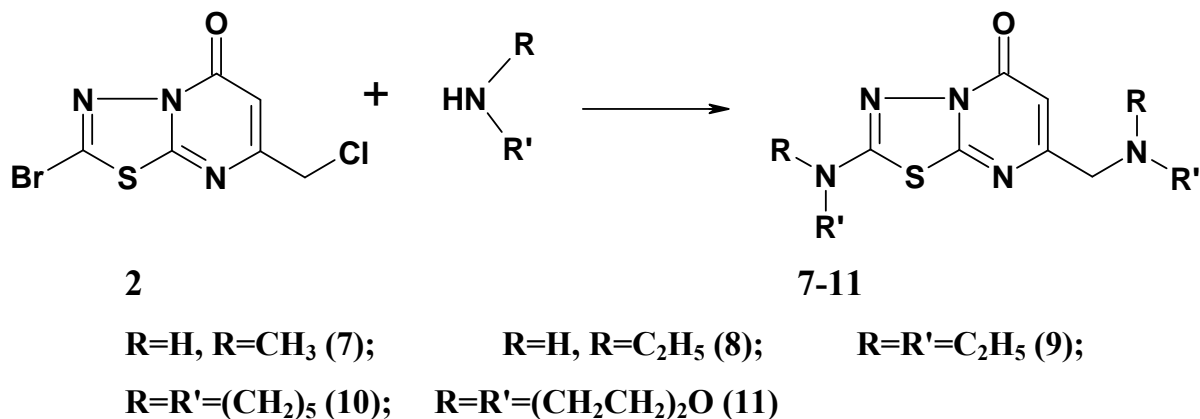


Элементный анализ и спектральные данные подтверждают предложенное строение для соединений **3-6**. В ИК-спектрах присутствует полоса поглощения в области 1710-1734 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями карбонильной группы, что свидетельствует об образовании пиримидинового фрагмента. В ПМР-спектрах этих соединений, во всех случаях, кроме сигналов протонов алкилтиоэтильного заместителя, имеются также сигналы в области 4,4-4,5 м.д., относящиеся к метильной группе в 7-ом положении, а также имеется синглет в области 6,6-6,70 м.д., относящийся к протонам 6-го положения пиримидинового цикла.

3. Синтез и свойства 2-амино-7-аминометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

Как известно из литературы, аминопроизводные тиадиазолопиримидина обладают полезными биологическими активностями.

Реакции первичных и вторичных аминов с **2** были осуществлены в спиртовом растворе при нагревании 50⁰С в течение 1-2 часов. При этом **2** полностью вступает в реакцию и после экстракции из СНCl₃ и выпаривания растворителя и кристаллизации из соответствующего растворителя были получены целевые продукты с выходом от 80-85%.



При разбавлении реакционной среды ледяной водой продукт реакции выпадает в осадок. При отфильтровывании последнего и промывке водой происходит отделение конечного продукта от гидробромида амина. Следует отметить, что в случае разбавления реакционной среды водой, амины получают в виде жидких кристаллов и почти в течение 30 дней остаются в таком состоянии, затем постепенно начинают кристаллизоваться. Все синтезированные амины являются твердыми веществами, с четкой температурой плавления, очень хорошо растворимы в метаноле, этаноле, диоксане, этилацетате и образуют кристаллы.

Состав и структура полученных соединений подтверждены элементным анализом, ПМР-, Масс- и ИК-спектроскопией.

Данные физико-химического анализа не противоречат предложенной структуре. При анализе масс-спектров соединений 2-этиламино-7-этиламинометил, 2-метиламино-7-метиламинометил, 2-диэтиламино-7-диэтиламинометил и 2-пиперидинил-1-ил-(7-пиперидинил-1илметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, кроме основной массы, были обнаружены в незначительном количестве также вторичные массы для 2-метиламино-7-метиламинометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, $M^{*+} 226,5$ m/e (100%) и двойная $2M^{*+} 452,9$ (1,1). Для 2-этиламино-7-этиламинометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина основная масса M^{*+} m/e 254.45 (100%), вторичная- $2M^{*+} 508,2$ (1,15). А 2-пиперидинил-1-ил-(7-пиперидинил-1илметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина 233.469; найдено $M^{*+} 234.47$ (100%), 2-морфалино-1-ил-(7-морфалино-1илметил-5-оксо-

5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина 237.4; найдено $M^{*+}238.47$ (100%) и $M^{*+}239.33$.

Обнаружение вторичной массы связано с тем, что на некоторое время молекулы этих соединений накладываются друг на друга и факт присутствия побочных соединений отсутствует, а увеличение массы на одну и две единицы связано с тем, что происходит захват одного и двух зарядов.

В ИК-спектрах полосы поглощения в области 1710-1715 cm^{-1} характерны для карбонильной группы. В области 1650-1620 cm^{-1} обнаруживаются характерные полосы поглощения C=N и C=O фрагментов гетероциклов.

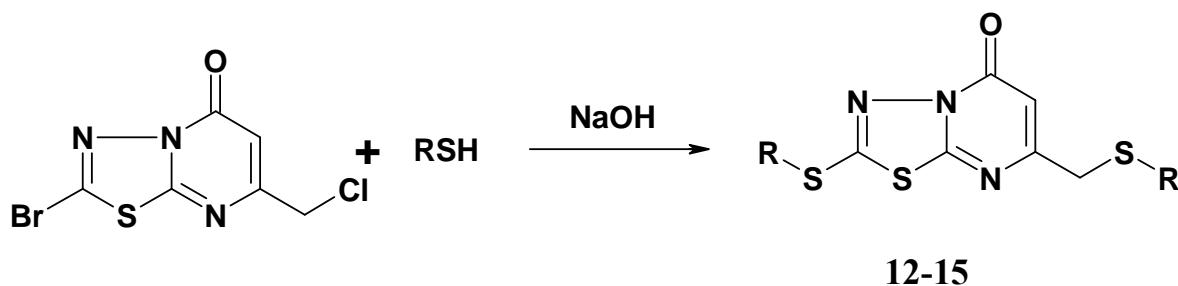
4. Синтез и свойства 2R-тио-7-R-тиометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

В литературе известно несколько методов синтеза сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Наиболее распространен метод синтеза этих соединений, основанный на взаимодействии 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола с различными галогенсодержащими органическими соединениями в присутствии щелочи и, в дальнейшем, реакции циклоприсоединения с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК при температуре 100-130°C.

Другой метод, который был разработан в лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан, заключается в реакции 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина с различными меркаптанами в присутствии щелочей. Данный метод обладает широкими синтетическими возможностями.

Учитывая широкую возможность второго метода, нами был использован данный метод в синтезе 2R-тио-7-R-тиометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов.

Реакцию осуществляли следующим образом: меркаптан перемешивали с эквимолярным количеством щелочи в водно-спиртовой среде и в эту смесь при перемешивании добавляли 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, далее реакционную среду кипятили 1-2 часа и, охлаждая, разбавляли водой. С хорошим выходом получили конечный продукт.



**R = C₆H₅- (12); -C₆H₄CH₃ (13); 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол (14);
5-амино-1,3,4-тиадиазол (15).**

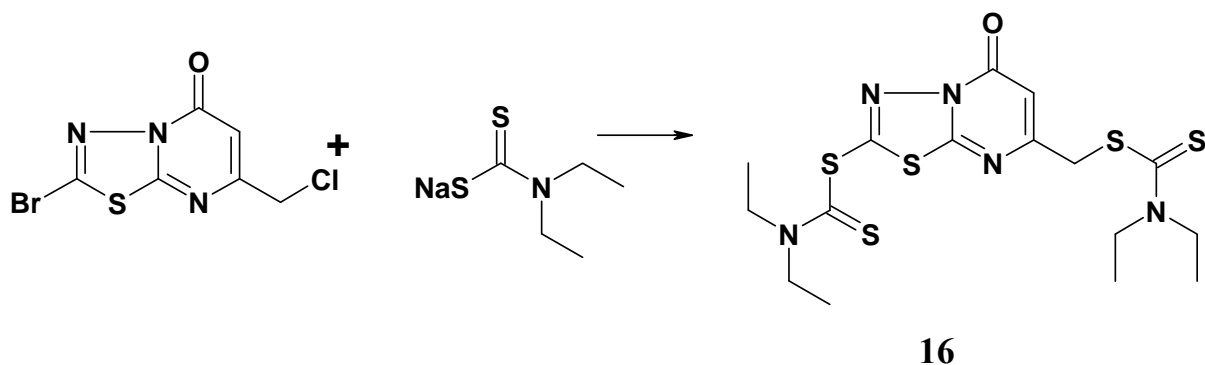
Меркаптаны, после обработки эквивалентным количеством едкого натра, образуют тиолят-анион (RS⁻), который является активной нуклеофильной частицей, хорошо вступающей в реакции нуклеофильного замещения.

Состав и структура полученных соединений подтверждены элементарным анализом, ПМР- и ИК-спектроскопией.

В ПМР-спектре соединений **12-15** имеется сигнал в виде синглета в области 4,2 - 4,5 м.д. соответствующего метиленовому фрагменту, находящемуся в седьмом положении цикла.

Эфиры дитиоугольной кислоты широко используются в органическом синтезе и, таким образом, достаточно широк спектр их полезных свойств.

При взаимодействии 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина со щелочными солями дитиокарбоновых кислот в водно-спиртовой среде в течение 2-3 часов с выходом 70-80% были получены эфиры дитиокарбаминовых кислот.

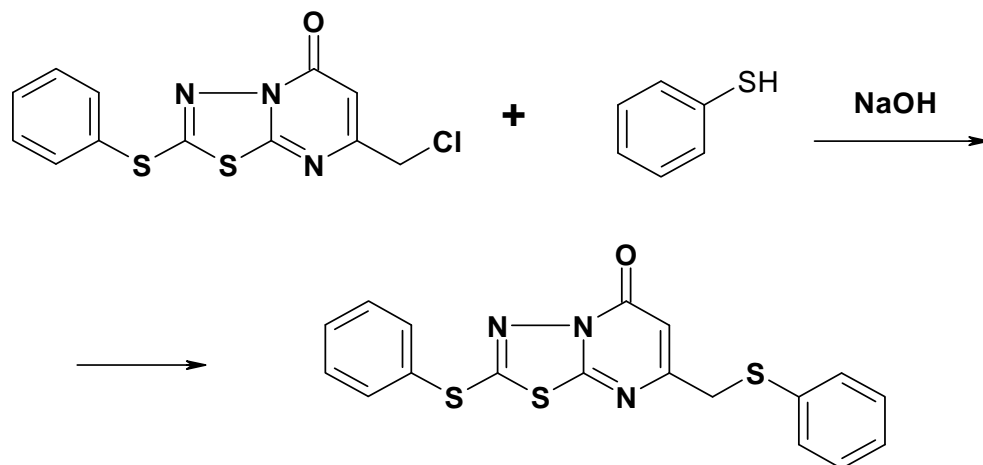


Предложенные структуры соответствуют данным ЯМР-, ИК-спектроскопии и элементарного анализа.

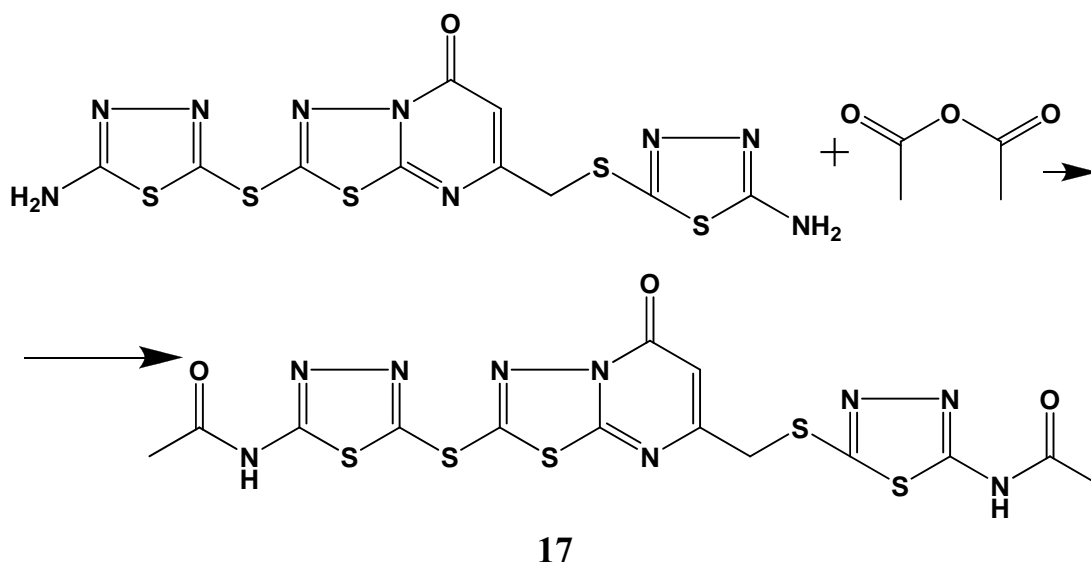
В ИК-спектрах полученных соединений **12-16** имеются полосы

поглощения карбонильных групп в области 1690-1700 cm^{-1} , имеется также полоса поглощения в области 1650 cm^{-1} , относящаяся к колебаниям C=N связи в цикле.

Соединение **12** нами также было синтезировано встречным синтезом исходя из 2-фенилтио-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и тиофенола в присутствии эквимолярного количества NaOH.

**12**

Физико-химические константы полученных двумя путями соединений **12** идентичны. Наличие аминогруппы в соединении **15** дает возможность синтезировать ряд новых соединений. Нами были проведены исследования реакции ацилирования соединения **15** в среде уксусного ангидрида. Реакция ацилирования соединения **15** с уксусным ангидридом была проведена в среде последнего при температуре 50-60⁰С в течение 2 часов. Выход целевого продукта при этом достигает 70%.



Спектральный анализ и данные элементного анализа не противоречат предложенной структуре. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонила пиридинового кольца в области 1700 см^{-1} , карбонила амидной группы в области 1670 см^{-1} , а также полосы поглощения валентных колебаний NH-группы в области около $3300\text{-}3400\text{ см}^{-1}$, что соответствует предложенной структуре соединений **12-17**.

5. Синтез 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

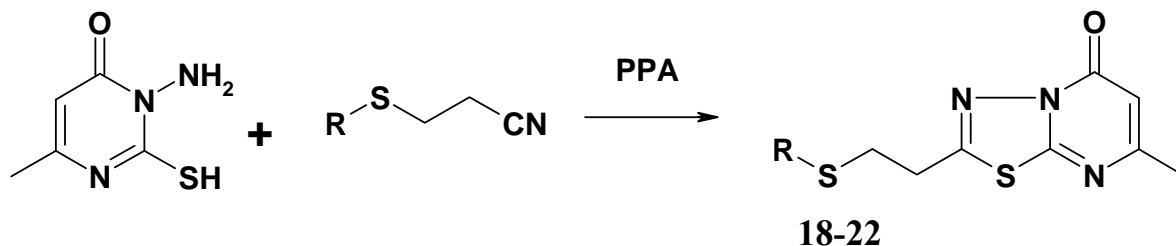
Одной из актуальной проблем современного органического синтеза является нахождение новых, упрощенных методов синтеза сложных органических молекул. Самым распространенным методом при синтезе производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина является реакция циклоприсоединения 2-амино-5R-1,3,4-тиадиазола с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК.

Другим наиболее удобным методом синтеза производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина является нитрильный синтез, исходя из нитрилсодержащих соединений как простых нитрилов, так и роданидов.

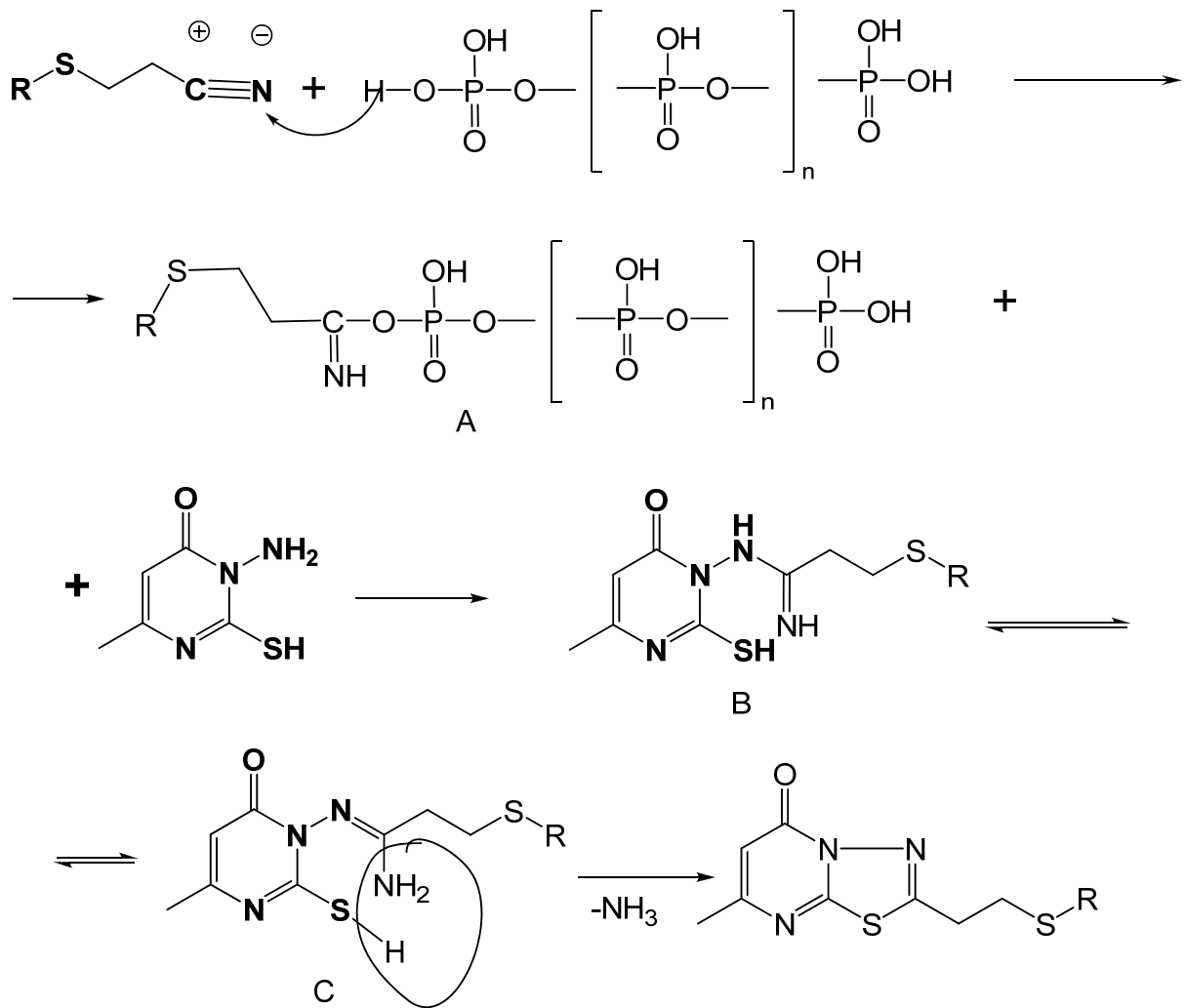
Используя нитрильный метод синтеза, нами был синтезирован ряд 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов.

Реакцию проводили таким образом: смесь эквимольных количеств 3-

амино-6-меркапто-6-метилпиримидин-4(3Н)-она и алкилтиопропионитрилов нагревали в среде ПФК на водяной бане в течение 3-4 часов. Далее, при разбавлении реакционной смеси водой, выпадает белый кристаллический осадок. В случае невыпадения осадка, реакционную смесь нейтрализовали аммиаком. В результате с хорошим выходом получали 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин.



Возможно, реакция протекает ступенчато через стадию присоединения циануксусного эфира к полифосфорной кислоте (**A**) с последующим переходом в амидразон (**B**) и его циклизацией в **B**. Превращение **B** в конечный продукт происходит с участием ацетоуксусного эфира по схеме:

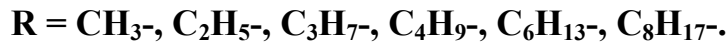
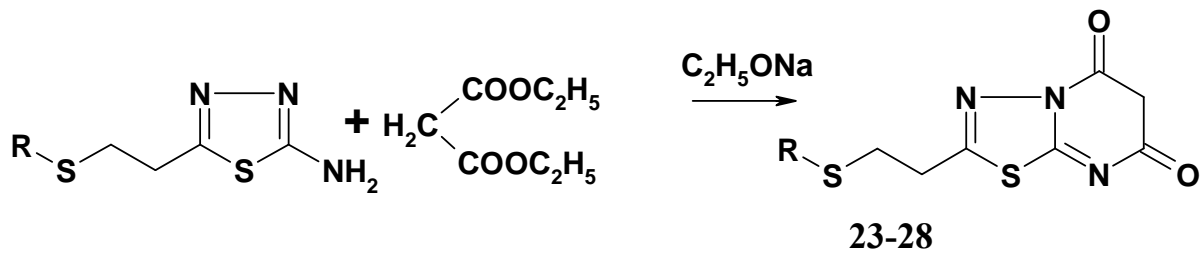


Элементный анализ и спектральные данные подтверждают предложенное строение для соединений 18-22. В ИК-спектрах присутствует полоса поглощения в области $1690\text{-}1710\text{ см}^{-1}$, обусловленная валентными колебаниями карбонильной группы, что свидетельствует об образовании пиримидинового фрагмента.

В ПМР-спектрах этих соединений во всех случаях, кроме сигналов протонов алкилтиоэтильного заместителя, имеются также сигналы в области 2,20-2,25 м.д., относящиеся к метильной группе в 7-ом положении, а также имеется синглет в области 6,25-6,30 м.д., относящийся к протонам 6-го положения пиримидинового цикла.

6. Синтез 2-алкилтиоэтил-5,7-диоксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

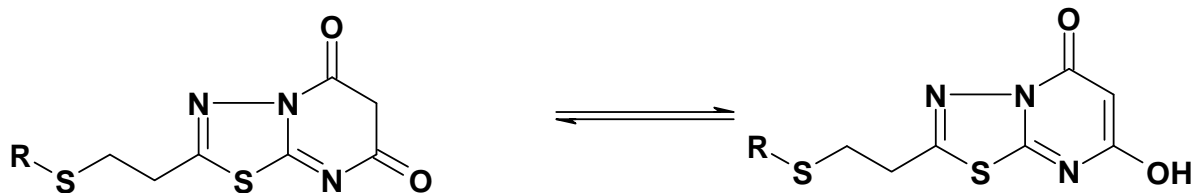
Нами было проведено исследование по подбору оптимальных условий реакции циклизации диэтилового эфира малоновой кислоты с производными 2-алкилтиоэтил-5-амино-1,3,4-тиадиазола в среде абсолютного этанола в присутствии этилата натрия при кипячении в течение трех часов. В результате нами был синтезирован 2-алкилтиоэтил-5,7-диоксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин с выходом до 80%.



Результаты физико-химических анализов не противоречат предложенной нами структуре соединений **23-28**.

Состав, структура и чистота полученных 2-алкилтиоэтил-5,7-диоксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов подтверждены элементным анализом, ИК- и ПМР-спектроскопией и ТСХ.

В ИК-спектрах полученных соединений **23-28** имеются полосы поглощения в области $1665\text{-}1670\text{ см}^{-1}$, свидетельствующие о наличии карбонильного фрагмента в молекуле, а также имеются полосы поглощения в области $3300\text{-}3310\text{ см}^{-1}$, которые свидетельствуют о наличии ОН-группы в молекуле. Данный сигнал показывает, что молекулы находятся в таутомерной форме.



7. Изыскание путей практического применения некоторых синтезированных соединений

7.1. Антимикробная активность 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина

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 соединений с усилением необходимых лечебных и ослаблением побочных действий.

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-тиадиазола были обнаружены соединения, обладающие противоопухолевой, противовоспалительной, против вируса иммунодефицита, антибактериальной и другими действиями.

Нами совместно с Институтом ветеринарии Таджикской Академии сельскохозяйственных наук, были исследованы бактерицидные свойства **11** синтезированных производных 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.

При изучении бактерицидных свойств соединения **2** в разной степени проявляли бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении взятых в эксперимент микробных культур: стафилококка (золотистого, сапрофитного и эпидермального), кишечной палочки, сальмонелл и сарцин.

ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод синтеза 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина - ключевого продукта в синтезе производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.
2. На основе реакции 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина с ароматическими и гетероциклическими меркаптанами в присутствии щелочей предложен новый способ получения сульфидных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Показано, что в этих

условиях реакция протекает с количественным выходом, а время ее проведения заметно снижается. Установлено, что в данном соединении реакция нуклеофильного замещения атома брома гетероциклами, содержащими одновременно NH- и SH-группы, протекает только за счет взаимодействия с тиолят анионом, в то время как остальные группы остаются не затронутыми. Полученные результаты показывают также, что бром в положении 2 и хлор в хлорметильном фрагменте в 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидине имеют очень высокую реакционную способность и могут легко замещаться различными нуклеофильными частицами.

3. Предложен новый способ синтеза 2-аминопроизводных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе реакции 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина с аминами, позволяющий получать различные функциональные производные.
4. Разработан метод получения 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе реакции 3-амино-6-меркапто-6-метилпиримидин-4(3Н)-она и алкилтиопропионитрила в среде полифосфорной кислоты с образованием 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, а также предложен механизм данной реакции.
5. На основе реакции 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолаи диэтилового эфира малоновой кислоты разработан эффективный способ получения диоксопроизводных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина.
6. В ходе первичного скрининга среди синтезированных соединений выявлено, что 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин проявляет антимикробную активность.

**Основные результаты диссертации отражены
в следующих публикациях:**

1. Куканиев М.А., Саид Вали Султан, Сангов З.Г., Джафари Бехзод, Ашурова З.Д., Джамshedов Дж.Н. Синтез 6-фторо-7-метил-2-(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-илсульфид)-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина-5-она//Доклады Академии наук Республики Таджикистан, 2010, т. 53, №2, с.122-125.

2. Осимов Д.М., Саид Вали Султан, Сангов З.Г., Джамshedов Дж.Н., Ашурова З.Д., Куканиев М.А. Синтез производных 2-*R*-5-имино-7-оксо-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина//Доклады Академии наук Республики Таджикистан, 2010, т. 53, №4, с.285-289.
3. Джамshedов Дж.Н., Сангов З.Г., Саид Вали Султан, Салимов Т.М., Ашурова З.Д., Куканиев М.А. Оценка функционального состояния печени после однократного введения производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина белым мышам//ж. Здравоохранение Таджикистана, 2010, №3, с.17-19.
4. Джафари Бехзод, Саид Вали Султан, Сангов З.Г., Ашурова З.Д., Джамshedов Дж.Н., Куканиев М.А. Синтез на основе 6-фторо-2-(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-илсульфид)-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина // Материалы республиканской научной конференции: «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «Году образования и технических знаний».-Душанбе(29-30.09.2010г.) НИИ ТНУ, с.35-36.
5. Саид Вали Султан, Осимов Д.М., Сангов З.Г., Куканиев М.А., Ашурова З.Д. Синтез 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидина //Материалы республиканской конференции: «Новые теоретические и прикладные исследования химии в высших учебных заведениях Республики Таджикистан».-Душанбе, ТГПУ им.С.Айни, 2010, с.76.
6. Саид Вали Султан, Куканиев М.А., Сангов З.Г., Ашурова З.Д. Синтез 2-бром-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина//Материалы республиканской научной конференции: «Химия: исследования, преподавание, технология», посвященной «Году образования и технических знаний».-Душанбе (29-30.09.2010г.) НИИ ТНУ, с.32-33.
7. Куканиев М.А., Саид Вали Султан, Джафари Бехзод, Сангов З.Г., Ашурова З.Д. Синтез этилового эфира (6-фторо-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил) уксусной кислоты// Вестник Таджикского отделения Международной академии высшей школы, 2010, №1, с.82-84.
8. Куканиев М.А., Ашурова З.Д., Сангов З.Г., Джамshedов Дж.Н., Саид Вали Султан, Хайдаров К.Х., Саторов С.С. Химия и микробиология фторпроизводных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов//Материалы научно-практической конференции сотрудников ТНИИПМ, посвященной «Году образования и технической культуры» «Современные аспекты краевой инфекционной патологии в Таджикистане».- ж. Здравоохранение Таджикистана, приложение №2, 2010, с.146-151
9. Саид Вали Султан, Куканиев М.А., Ашурова З.Д., Сангов З.Г. Синтез 2-

алкилтио-7-алкилтиометил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидина
//Материалы республиканской научной конференции: «Проблемы современной координационной химии», посвященной 60-летию чл.-корр. АН РТ, доктора химических наук, профессора Аминджанова А.А.- Душанбе (13-14.12.2011г.),НИИ ТНУ, с.98.

10. Куканиев М.А., Саид Вали Султан, Осимов Д.М., Сангов З.Г., Джафари Бехзод, Ашурова З.Д., Джамshedов Дж.Н., Хоникова С.М. Синтез производных 2-алкилтиоэтил-5,7-диоксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина//Доклады Академии наук Республики Таджикистан, 2011, т. 54, №1, с.46-48.

Разрешено к печати 19.01.2012 г.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитур Times New Roman
Заказ № 246. Тираж 100 экз.

Напечатано в типографии ООО «Хирад»
Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни - 47