

СИНТЕЗ 5-АНТИПИРИНАМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-3-ТИОНОВ (5-АНТИПИРИНАМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛИН-3-ТИОНОВ) И ЕГО РЕАКЦИЯ С ЭПИХЛОРИДРИНОМ**Хожаниязов Азамат Рuzимбаевич***Магистрант 2-го курса Ургенчского Государственного Университета, факультета естествознаний, отделений химии**E-mail: x.azamat1992@gmail.com*

Аннотация: Синтез, изучение химических, физических и биологических свойств, а также установление практической ценности новых производных антипирина (1,2-дигидро-1,5-диметил-2-фенил-3Н-пиразол-3-он) относится к перспективным и интенсивно развиваемым областям химии гетероциклических соединений. Представители ряда производных пиразолона и акридина применяются в качестве противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых и противовоспалительных средств. Следует особо выделить 5-антипиринамино-1,3,4-тиадиазол-3-тионоа (N-[4-[(2-сульфанилиден-3Н-1,3,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил]ацетамид) обладающую противовирусным, интерферониндуцирующим, противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: 5-замещенные-1,3,4-тиадиазол-2-тион, циклизация, тиосемикарбазид, оксохлорид фосфора, 5-((6-метилбензофуран-3-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, N-ацетил-сульфонилхлоридам, дикетен, феназон, Диакарб, Этазол

SYNTHESIS OF 5-ANTIPYRINAMINO-1,3,4-THIADIAZOL-3-THIONES (5-ANTIPYRINAMINO-1,3,4-THIADIAZOLIN-3-THIONES) AND ITS REACTION WITH EPICHLOROHYDRIN**Khozhanizov Azamat Ruzimbaevich***Master student of the 2nd year of Urgen State University, faculty of natural sciences, departments of chemistry*

Annotation: Synthesis, study of chemical, physical and biological properties, as well as the establishment of the practical value of new antipyrine derivatives (1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-one) are promising and intensively developed areas. chemistry of heterocyclic compounds. Representatives of a number of pyrazolone and acridine derivatives are used as antitumor, antiviral, antibacterial, antimalarial, antifungal and anti-inflammatory drugs. Special mention should be made of 5-antipyrinamino-1,3,4-thiadiazol-3-thionoa (N-[4-[(2-sulfanylidene-3H-1,3,4-

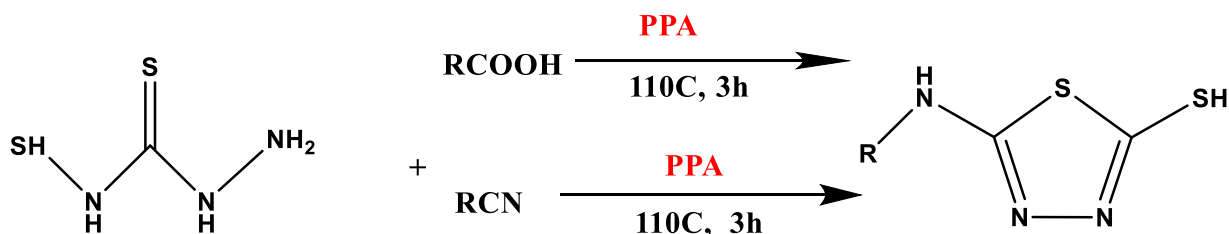
thiadiazol-5-yl)amino]phenyl]acetamide) having antiviral, interferon-inducing, anti-inflammatory action in the absence of side effects.

Keywords: 5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-thione, cyclization, thiosemicarbazide, phosphorus oxochloride, 5-((6-methylbenzofuran-3-yl)methyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine, N-acetylsulfonyl chlorides, diketene, phenazone, Diacarb, Etazol

В литературе достаточно подробно описаны различные методы синтеза производных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов. Одним из доступных способов синтеза 1,3,4-тиадиазол-2-тионов нов является реакция циклизации между тиосемикарбазидом и карбоновой кислотой, в присутствии серной кислоты, оксохлорида фосфора, полифосфорной кислоты и др. [1,2].

Хорошо зарекомендовавшим себя циклизующим агентом является полифосфорная кислота, благодаря своей хорошей растворяющей способности, а содержащиеся в ней ангидридные фрагменты связывают молекулы воды, выделяющиеся в результате реакции циклизации. ПФК в отличие от серной кислоты не является окислителем, не вступает в реакции ароматического замещения и почти не склонна к иницированию перегруппировок [3].

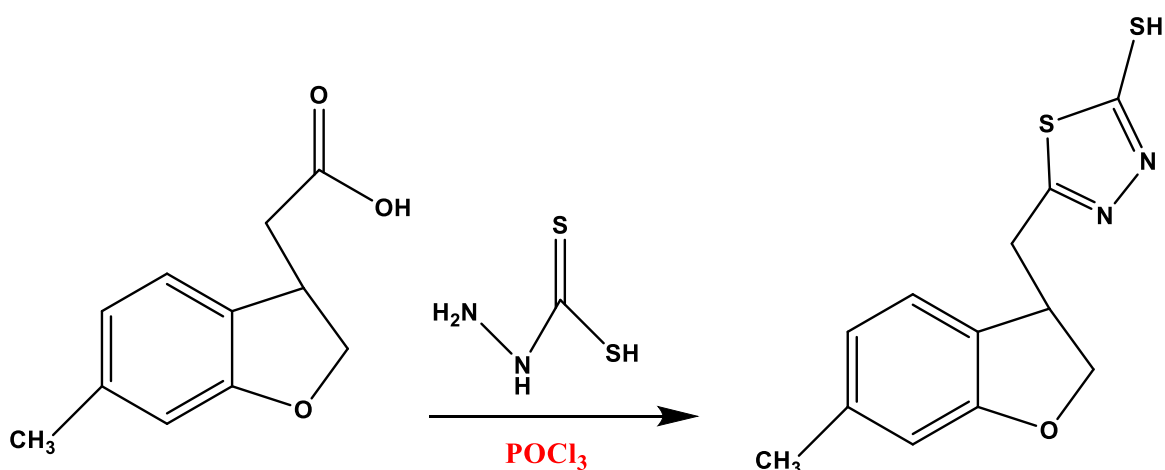
Авторы работы [4] предложили интересный метод синтеза 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, который основан на взаимодействии тиосемикарбазида с карбоновыми кислотами или их нитрилами в среде полифосфорной кислоты:



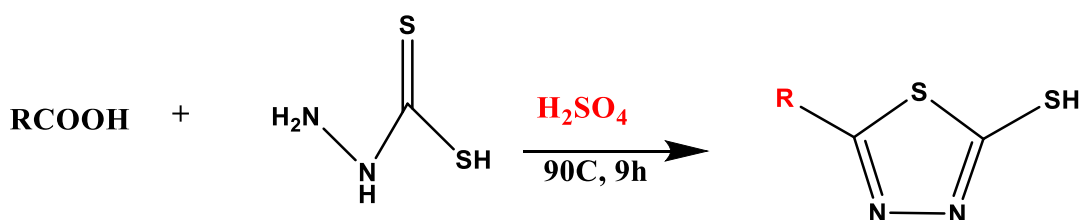
R=4-Cl-C₆H₄ SO₂ CH₂ CH₂ , (89%); R=4-Cl-C₆H₄SO₂C₂CH₂ , (95%); R=4-Br-C₆H₄SO₂ CH₂ , (78%); R=4-Br-C₆H₄SO₂CH₂ , (84%); R=4-CH₃ - C₆H₄ SCH₂ CH₂ , (88%); R=4-CH₃ -C₆H₄SCH₂CH₂ , (89%); R=4-Br-C₆H₄ SCH₂ , (76%); R=4-Br-C₆H₄SCH₂ , (86%); , R=C₆H₅CH₂ , (87%).

Для этого к полифосфорной кислоте, нагретой до 50°C, добавляли тиосемикарбазид, затем вносили карбоновую кислоту и довели температуру смеси до 110°C, выдерживая в течение 3 ч. Выход для карбоновых кислот составил около 40%, а для нитрилов вышеуказанных кислот выход увеличился до 76-95%.

Кипячением эквимольных количеств тиосемикарбазида и 2-(6-метилбензофуран-3-ил)уксусной кислоты в POCl₃ в течение 30 минут был получен соответствующий 5-((6-метилбензофуран-3-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с выходом 65% [5]:



Также, довольно часто в литературе описывают методы, в которых использовали концентрированную серную кислоту для получения 1,3,4-тиадиазоламинов. В статье [6] предложен общий способ получения 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов с использованием концентрированной серной кислоты, нагретой до 90°C:

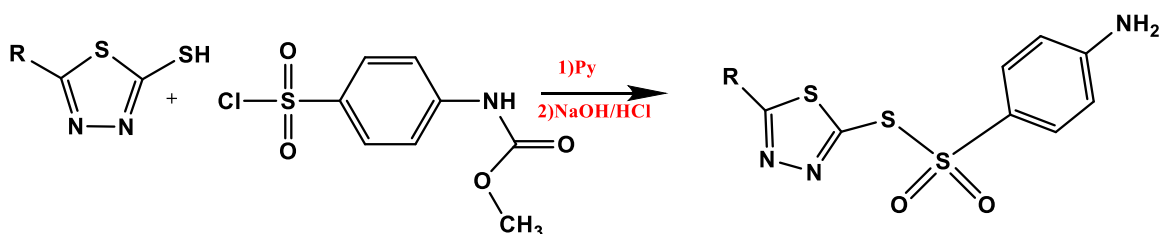


$R=nC_3H_7$, (80%); $R=nC_4H_9$, (35%); $R=nC_5H_{11}$, (52%).

1.2. Синтез ацилпроизводных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

В литературе описано большое количество функциональных производных 1,3,4-тиадиазолтионов, обладающих разнообразной биологической активностью. Введение дополнительных функциональных (ацильных, сульфамидных, уреидных, тиоуреидных и др.) групп позволяет получать соединения с широким спектром биологической активности [7,8-10].

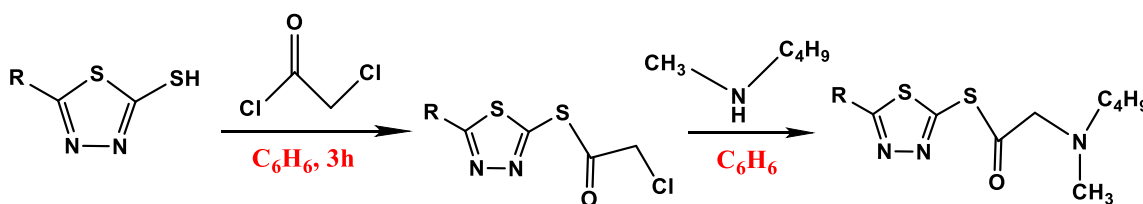
В медицинской практике хорошо зарекомендовали себя сульфаниламидные производные 1,3,4-тиадиазолтионов: сульфазтидол и сульфаметизол. Синтез соединений такого рода осуществляют при взаимодействии 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов с N-ацетилсульфонилхлоридами в безводном пиридине с последующим щелочным гидролизом полученных полупродуктов и выделяют 2-сульфаниламидо-5-замещенные-1,3,4-тиадиазолы [11-15]:



R=CH₃ , (72%); R=C₂H₅ , (69%).

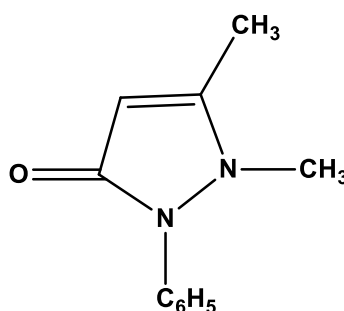
В статье [8] описан способ получения 2-хлор-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида кипячением соответствующего 5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с хлорацетил хлоридом в бензоле, в течение 3 ч.

Последующее кипячение 2-хлор-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида со вторичными аминами в бензоле в течение 3 ч, позволило получить 2-(бутил(метил)амино)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетоамиды:



R=CH₃ , (72%); R=C₂H₅ , (70%).

Антипирин- (феназон; 2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он; AntH), молекулярная масса 188,23; кристаллы горьковатого вкуса; т. пл. 113°С, т. кип. 319°С/177мм рт. ст.; d₄¹¹³ 1,088; хорошо растворим в воде, этаноле, хлороформе, ацетоне, плохо в диэтиловом эфире (1,3%), толуоле, лигроине. Получают взаимодействия diketена или этилацетоацетата с фенилгидразином и послед. метилированием продукта. Слабое однокислотное основание, pK_a 1,5 (в воде). Антипирин способен к электрофильному замещению; легко конденсируется с альдегидами с образованием диантипирилметанов Ant₂CHR; с кетонами, содержащими электронодонорные заместители, дает т. наз. антипириновые красители типа хромпиразолов; сочетается с диазосоединениями с образованием азокрасителей. Образует комплексные соединения с переходными металлами и другими элементами.

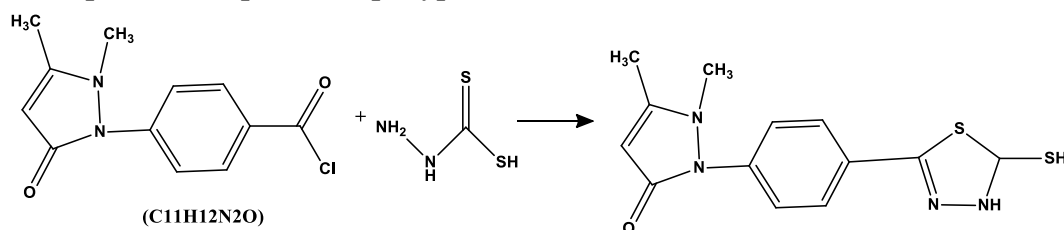


(феназон; 2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он; AntH),

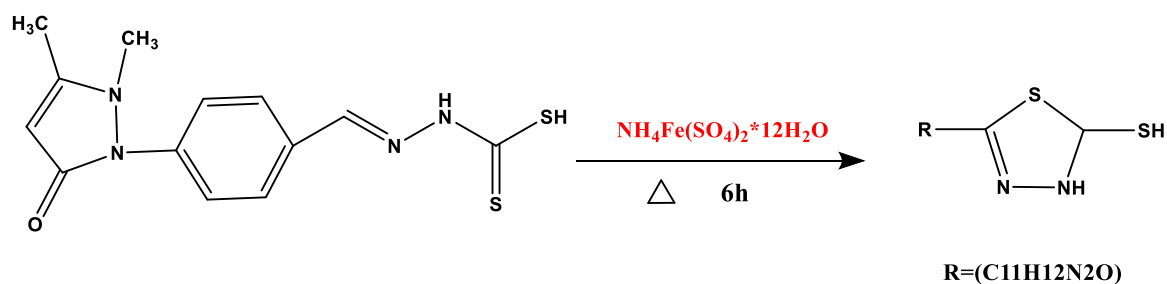
Области применения антипирина: жаропонижающее, противовоспалит. и болеутоляющее средство; для получения амидопирин, аналгина; в синтезе аналит. реагентов, в том числе хромпиразолов и диантипирилметанов;

1.3. Получение 5-антипиринамино-1,3,4-тиадиазалин-3-тионов (N-[4-[(2-сульфанилиден-3Н-1,3,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил]ацетамид)

Авторы патента [9] описывают способ синтеза - 1,3,4-тиадиазол-2-амина с помощью взаимодействия избытка 2-фенилацетилхлорида и тиосемикарбазида. Реакция проходит при температуре 100 °С в течение 2 ч:



После обработки реакционной массы 20% раствором гидроксида натрия, выход целевого продукта составил 49%. Также, 1,3,4-тиадиазолтионов получают путем окислительной циклоконденсации. В работе [10] был продемонстрирован способ получения (N-[4-[(2-сульфанилиден-3Н-1,3,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил]ацетамид) из соответствующего производных антипиринов, под действием водного раствора $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь кипятили в течение 6 ч, после охлаждения и фильтрации получали целевой продукт, с выходом 90%:



Выводы

1. Изучен препаративные методы синтеза функциональных производных 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов), выступающих в качестве универсальных полупродуктов в синтезе 10-азолилметилакридонов.

2. Изучен способ получения (N-[4-[(2-сульфанилиден-3Н-1,3,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил]ацетамид) при варьировании исходных реагентов, условий циклодегидратации, выявлено, что с наибольшим выходом цикло конденсация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

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. Физер Л. Реагенты для органического синтеза / Л. Физер, М. Физер / В 4 т., пер. с англ. М.: Мир, 1970. - Т.3. - 477 с.