

## СИНТЕЗ 5-АНТИПИРИНАМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-3-ТИОНОВ (5 АНТИПИРИНАМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗАЛИН-3-ТИОНОВ) И ЕГО РЕАКЦИЯ С ЭПИХЛОРГИДРИНОМ

**ХОЖАНИЯЗОВ АЗАМАТ РУЗИМБАЕВИЧ**

*Ассистент Ургенчского филиала Ташкенского медицинского академии*

*E-mail: [x.azamat1992@gmail.com](mailto:x.azamat1992@gmail.com)*

**АТАДЖАНОВА ЗАМИРА ЮСУПОВНА**

*Ассистент кафедры фармации ТМА Ургенчского филиала*

*Логин: [zamira06111979@gmail.com](mailto:zamira06111979@gmail.com)*

**БАЛТАЕВА МУХАББАТ МАТНАЗАРОВНА**

*Доцент, кандидат химических наук кафедры химии факультета естественных и сельскохозяйственных наук Ургенчского государственного университета*

**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.

**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.

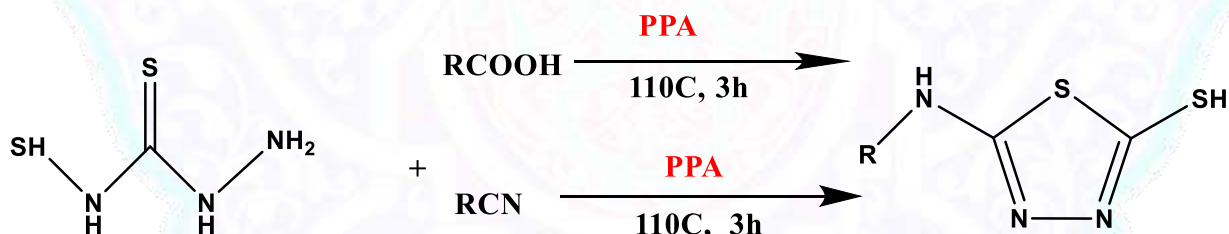
**Ключевые слова:** 5-замещенные-1,3,4-тиадиазол-2-тион, циклизация, тиосемикарбазид, оксохлорид фосфора, 5-((6-метилбензофуран-3-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, N-ацетил-сульфонилхлоридам, дикетен, феназон, Диакарб, Этазол

**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 циклизирующим 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 инициированию перегруппировок [3].

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

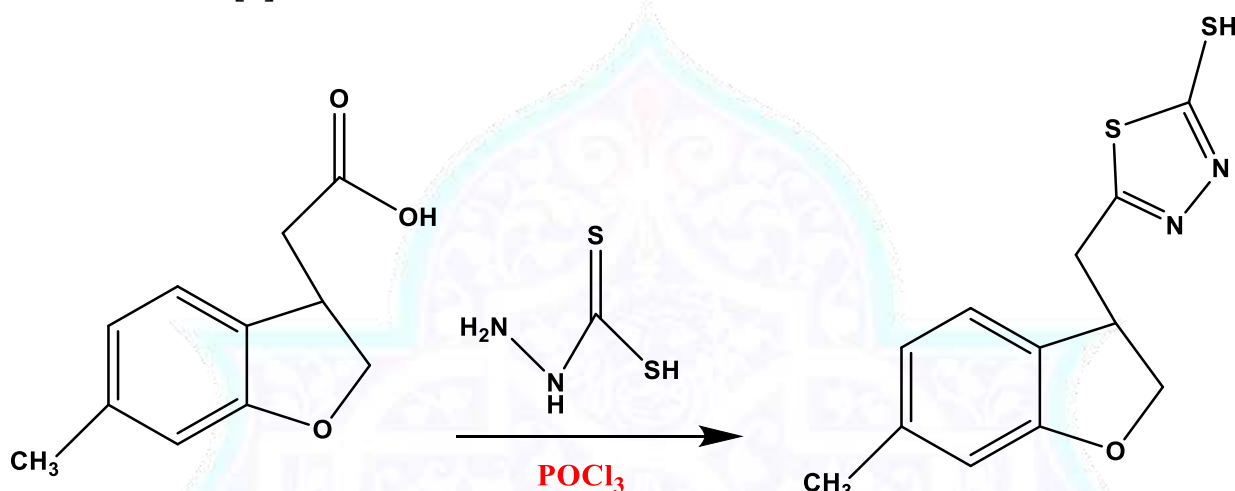


**R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> SO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> , (89%); R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> , (95%); R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> , (78%); R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> , (84%); R=4-CH<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> , (88%); R=4-CH<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> , (89%); R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> SCH<sub>2</sub> , (76%); R=4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub> , (86%); , R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> , (87%).**

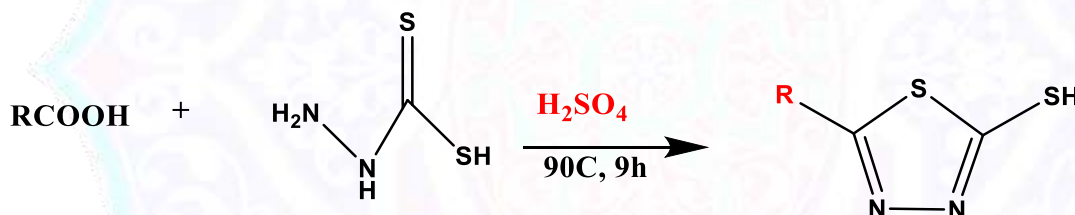
Для этого к полифосфорной кислоте, нагретой до 50°C, добавляли тиосемикарбазид, затем вносили карбоновую кислоту и довели температуру смеси до 110°C, выдерживая в течение 3 ч. Выход для карбоновых кислот составил около 40%, а для нитрилов вышеуказанных кислот выход увеличился до 76-95%.

Кипячением эквимольных количеств тиосемикарбазид и 2-(6-метилбензофуран-3-ил)уксусной кислоты в POCl<sub>3</sub> 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:

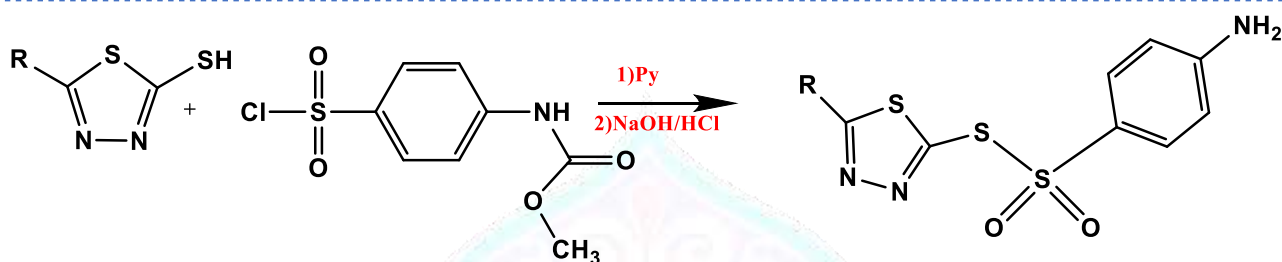


$R=nC_3H_7$ , (80%);  $R=nC_4H_9$ , (35%);  $R=nC_5H_{11}$ , (52%).

## 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].

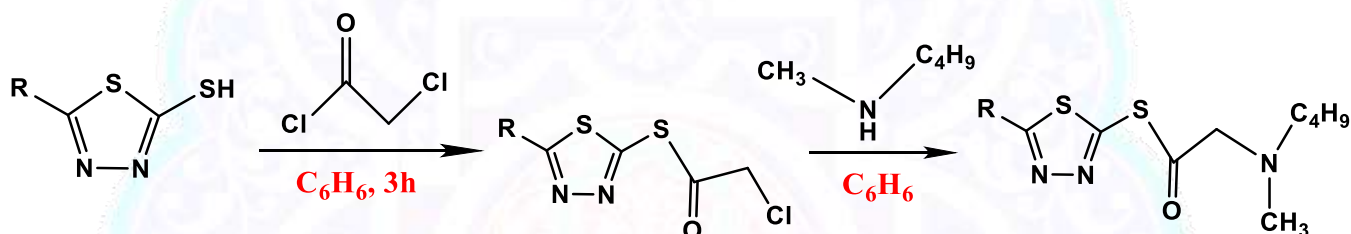
В медицинской практике хорошо зарекомендовали себя сульфаниламидные производные 1,3,4-тиадиазолтионов: сульфазтидол и сульфаметизол. Синтез соединений такого рода осуществляют при взаимодействии 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов с N-ацетилсульфонилхлоридами в безводном пиридине с последующим щелочным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



$R=CH_3$ , (72%);  $R=C_2H_5$ , (69%).

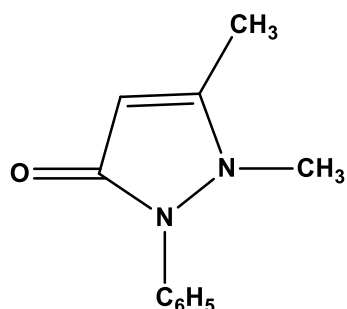
В статье [8] описан способ получения 2-хлор-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида кипячением соответствующего 5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с хлорацетил хлоридом в бензоле, в течение 3 ч.

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:



$R=CH_3$ , (72%);  $R=C_2H_5$ , (70%).

**Антипирин-** (феназон; 2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он; AntH), молекулярная масса 188,23; кристаллы горьковатого вкуса; т. пл. 113°C, т. кип. 319°C/177мм рт. ст.;  $d_4^{113}$  1,088; хорошо растворим в воде, этаноле, хлороформе, ацетоне, плохо в диэтиловом эфире (1,3%), толуоле, лигроине. Получают взаимодействия дикетена 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  $Ant_2CHR$ ; с кетонами, содержащими электронодонорные заместители, дает т. наз. антипириновые красители типа хромпиразолов; сочетается с диазосоединениями с образованием азокрасителей. Образует комплексные соединения спереходными металлами и другими элементами.

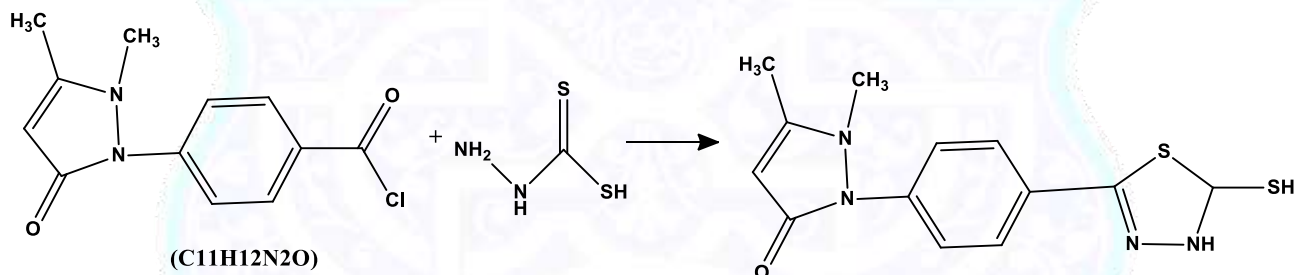


**(феназон; 2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он; AntH),**

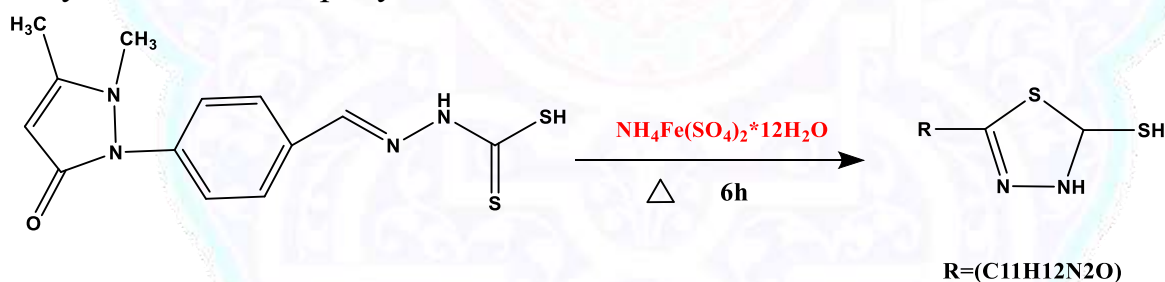
Области применения антипирина: жаропонижающее, противовоспалит. и болеутоляющее средство; для получения амидопирина, анальгина; в синтезе аналит. реагентов, в том числе хромпиразолов и диантипирилметанов;

**1.3. Получение 5-антипиринамино-1,3,4-тиадиазалин-3-тионов (N-[4-[(2-сульфанилиден-3H-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-3H-1,3,4-тиадиазол-5-ил)амино]фенил]ацетамид) из соответствующих 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-3H-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.,
2. 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.
3. Газиева Г.А., Кравченко А.Н. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений // Успехи химии. 2012. Т. 81. №6. С. 494-523.
4. Физер Л. Реагенты для органического синтеза / Л. Физер, М.
5. Физер / В 4 т., пер. с англ. М.: Мир, 1970. - Т.3. - 477 с.