

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ТОШМУРОДОВ ТУРДИБЕК ТУРСУНМУРАТОВИЧ

**5-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОН ҲОСИЛАЛАРИНИНГ
СИНТЕЗИ ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03 – Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Тошмуродов Турдибек Турсунмуратович

5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ҳосилалари синтези ва кимёвий

ўзгаришлари 3

Тошмуродов Турдибек Турсунмуратович

Синтез и химические превращения производных 5-амино-1,3,4-
тиадиазол-2-тиона

23

Turdibek Toshmurodov

Synthesis and chemical transformations of derivatives of 5-amino-1,3,4-
thiadiazole-2-thion

43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 46

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ТОШМУРОДОВ ТУРДИБЕК ТУРСУНМУРАТОВИЧ

**5-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОН ҲОСИЛАЛАРИНИНГ
СИНТЕЗИ ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2023

Филсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/K209** рақим билан рўйхатга олинган.

Диссертация **Ўсимлик** моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.uzicps.uz) ва "ZiyoNet" ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зиёев Абдуҳаким Анварович
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий охиричи:

Ходжаниязов Хамид Ўткирович
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Холиқов Турсунали Суинович
кимё фанлари доктори, доцент

Етакчи таъкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация химояси **Ўсимлик** моддалари кимёси институти хузуридаги DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «03» май соат 11⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улугбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48).

Диссертация билан **Ўсимлик** моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (28 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улугбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru)

Диссертация автореферати 2023 йил «10» апрел да тарқатилди.

(2023 йил 10 сентя даги 7 рақамли реестр баённомаси).



Ш. Ш. Сағдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
техника фанлари доктори, профессор

Н. К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, кимё фанлари номзоди,
катта илмий ходим

Э. Х. Ботиров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси
кимё фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда дунёда фармацевтик препаратларнинг асосини синтетик гетероҳалқали бирикмалар ташкил қилади. Бундай бирикмалар каторида беш аъзоли гетероҳалқали бирикмалар, хусусан 1,3,4-тиадиазоллар, уларнинг тиоаналоглари ва ҳосилаларини кўришимиз мумкин. Охириги йилларда жаҳонда гетероҳалқали бирикмалар кимёси соҳасида олиб борилаётган илмий тадқиқотлар ҳақидаги маълумотлар таҳлили таркибида тиадиазол ҳалқасини тутган фармакологик фаол препаратлар сонининг кўпайиб бораётганини кўрсатади.

Бугунги кунда гетероҳалқали бирикмаларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан биологик фаол моддаларга олиб келувчи йўналтирилган синтезларни амалга ошириш, реакцияларнинг боришига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш ва ҳосил бўлган маҳсулотларнинг тузилишини аниқлаш органик кимёнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади. Шулардан келиб чиқиб, ҳозирги вақтда замонавий органик кимё усулларини қўллаган ҳолда 1,3,4-тиадиазол-2-тионларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш ва улар асосида самарали дори воситаларини яратиш жадал суръатларда ривожланмоқда, натижада диуретик хусусиятли Ацетазоламид, антибактериал Сульфаметазол ва Цефазолин, антидепрессант Атибепрон каби препаратлар, ҳамда ялли таъсирга эга Этидибимурон ва Бутиурон гербицидлари яратилган.

Республикамиз халқ хўжалигининг барча тармоқларини ўз ичига олувчи кенг қамровли ислохотлар сўнгги йилларда катта миқёсларда амалга оширилмоқда. Бунда халқ хўжалигининг турли соҳалари, айниқса кишлок хўжалигида ва тиббиётда қўлланиладиган янги препаратларни илмий-техникавий ишланмаларни, шу жумладан, нозик органик синтез усулларини қўллаган ҳолда яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясида¹ «Илмий-тадқиқот ва инновация фаолиятини рағбатлантириш, илмий ва инновация ютуқларини амалиётга жорий этишнинг самарали механизмларини яратиш» вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионларни янги ҳосилаларининг мақсадли синтезини амалга ошириш, олинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш ва улар асосида фармакологик (микроб ва замбуругларга қарши, цитотоксик ва б.) ва пестицидлик (ўсишни ингибирловчи, инсектицид) хусусиятли препаратларни яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Мазкур диссертация иши тадқиқотлари, 2020 йил 12 августдаги “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4805 сон

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармогини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони. <https://lex.uz/docs/5834287>

қарори, 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чоратadbирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. Кимё фанлари, кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Беш аъзоли гетероциклик бирикмалар қаторига кирувчи алмашинган 1,3,4-тиадиазолларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг хусусиятларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар деярли 100 йилдан бери олиб борилмоқда. Бир қатор хорижий илмий марказларда фаолият олиб борган олимлар - S.M. Losanitch, R. Sharma, A. Almasirad, L. Popiolek, V. Petrow, A. Aliabadi, F. Clerici, Li Sha Jing, G.A. Barbosa, A.A. Othman ва бошқалар 1,3,4-тиадиазол-2-тионнинг турли ҳосилалари синтезини, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини ўрганишган. Республикамиз олимлари Х.М. Шахидоятов, Г.Г. Галустьян, Р.Ф. Амбарцумова, К. Сабилов, Ў.С. Махмудов, В.А. Сапрыкина, Б.Ташходжаев, Х.К. Полвоновлар бу йўналиш ривожига ўз ҳиссаларини қўшишган. Адабиётларда келтирилган маълумотларнинг таҳлили 5-алмашинган-1,3,4-тиадиазол-2-тионларнинг синтези ва биологик фаолликлари қисман ўрганилганлигини, шунингдек бир нечта реакцион марказга эга бўлган 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ва унинг ҳосилалари ҳақида маълумотлар камлигини кўрсатади. Юқоридаги фикрлардан келиб чиқиб, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионнинг янги истикболли ҳосилаларини синтези ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш, олинган бирикмаларни хусусиятларини тадқиқ қилиш ҳам назарий ҳам амалий жихатдан мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012-2016) ва ВА-ФА-Ф-7-006: «Сульфонилмочевиналар, триазинлар ва уларнинг гетероциклик аналоглари қаторида селектив пестицидларнинг янги авлодини синтез қилишнинг фундаментал асослари» (2017-2020) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни янги ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш ҳамда физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

-калий алкилксантогенатлар иштирокида 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион синтезининг такомиллашган усулини ишлаб чиқиш;

- алкил-, аллил-, фенацил-, бензилгалогенидлар ва хлорсирка кислотасини алкил эфирлари билан алкиллаш реакцияларини амалга ошириш, реакция йўналишига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш;

-2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг амина гуруҳи бўйича ацетилхлорид, хлорацетилхлорид ва алкилхлорформиатлар иштирокидаги реакцияларини амалга ошириш;

-гетероциклик аминларни 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазоллар билан амидоалкиллаш;

-2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни изотиоцианатлар билан реакцияларини олиб бориш;

-2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналарнинг гетероҳалқаланиш реакцияларини ўтказиш;

-2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолларни калий тиоцианат (KSCN), аммоний тиоцианат (NH₄SCN) ва тиомочевина (NH₂C(S)NH₂) билан реакцияларини амалга ошириш;

-синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини физик-тадқиқот усуллари ёрдамида аниқлаш ва улар орасидан биологик фаол моддалар излаш.

Тадқиқотнинг объекти 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ва унинг синтез қилинган янги ҳосилаларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни электрофил реагентлар билан таъсирланишидан олинган 2-алкилтио-, 2-алкилтио-5-(N-ацетил-(N-хлорацетил)амида)-1,3,4-тиадиазоллар, N-(2-алкилтио-5-ацетида)-1,3,4-тиадиазолил)-(пиперидин, морфолин, цитизинлар), 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналар ва уларни гетероҳалқаланиш реакциялари маҳсулотларини олишнинг шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез усуллари, УБ, ИҚ-, ¹H ва ¹³C ЯМР-спектроскопия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), масс-спектрометрия, юпка қатламли хроматография (ЮҚХ) ва *in vitro* биологик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни турли электрофил агентлар билан ўзаро таъсирлашиши тизимли равишда тадқиқ қилинган ва реакциялар боришига таъсир қилувчи асосий омиллар аниқланган;

5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни алкилгалогенидлар билан селектив алкиллаш амалга оширилган ва фақат S-алкил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

илк бор молекуласида тиазолидин-4-он, 3-фенилтиазолидин-4-он ва 3,4-дифенилтиазол-2(3H)-имин фрагментларини сақловчи 1,3,4-тиадиазол-2-тионнинг истикболли янги бициклик ҳосилалари синтез қилинган;

илк бор 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевинанинг малон

кислотаси билан таъсирдан янги аннелирланган 1,3,4-тиадиазолопиримидин ҳосил бўлиши аниқланган ва реакциянинг тахминий механизми тавсия этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

молекуласида реакция фаол амина-гуруҳи сақлаган 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ва 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни синтез қилишнинг самарали усуллари яратилган;

таркибида кимёвий фаол (хлорацетил, тиомочевина) фрагментлар ва фармакофор гетероҳалкалар (тиазолидин-4-он, цитизин) тутган бирикмалар олишнинг қулай усуллари ишлаб чиқилган;

янги гетероҳалкали бирикмалар олишда муҳим синтон бўлган 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналарни синтез қилишнинг мақбул усуллари яратилган;

2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазоллар асосида янги бигетероҳалкали бирикмалар олишнинг қулай гетероҳалқаланиш усуллари ишлаб чиқилган;

синтез қилинган бирикмалар орасида инсектицид, цитотоксик ҳамда микробларга қарши танлаб таъсир этувчи моддалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий УБ-, ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматографик (ЮҚХ, колонкали), биологик (*in vitro*) тадқиқот усуллари қўллаш, ҳамда олинган натижаларни салоҳияти юқори бўлган журналларда эълон қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор тизимли тарзда 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари мақсадли равишда амалга оширилган ва жараёнларнинг боришига таъсир этувчи омиллар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти 67 та бирикманинг синтез қилинганлиги ва улардан 47 тасининг янги эканлиги, 12 та бирикманинг РТТ натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилганлиги, амалий аҳамиятга эга ацетил-, хлорацетил-, мочевина, тиазолидин-4-он, 3-фенилтиазолидин-4-он, 3,4-дифенилтиазол-2(3Н)-имин, тиазол фрагментли ва бициклик ҳосилаларни олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилганлиги, синтез қилинган бирикмалар орасида инсектицидлик, цитотоксик ва яллигланишга қарши фаолликка эга моддалар аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотларнинг жорий қилиниши. 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ҳосилалари синтези ва уларнинг кейинги модификацияларининг самарали усуллари тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

2-этилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-пропилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-бутилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-амилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-гексилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол ва пропил-, изобутил-(5-(бензилтио))-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматларнинг рентген тузилиш таҳлили

натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, CCDC, 1476419, 1476420, 1515377, 1515378, 1984013, 1984018, 1984019, 1984021, 2118098, 2118099, 2206065, 2206066). Натижада бу маълумотлар ўхшаш гетероциклик моддаларнинг тузилишини аниқлаш имконини берган;

5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионнинг синтез қилинган бир қатор янги ҳосилалари 2017-2020 йиллар давомида бажарилган *ФА-Ф-6-009* рақамли: «Табиий бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуругларга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш» илмий лойиҳасида моддаларнинг микробларга қарши фаоллигини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2021 йил 28 октябрдаги № 4/1255-2975 маълумотномаси). Натижада ўрганилган моддалар орасидан граммусбат - *Staphylococcus aureus* ва *Bacillus subtilis* бактерияларига нисбатан ингибиторлик таъсирга эга 1,3,4-тиадиазолларни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та, жумладан 7 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола республика, 4 та мақола хорижий ва халқаро журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

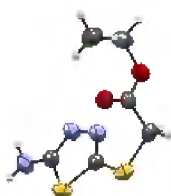
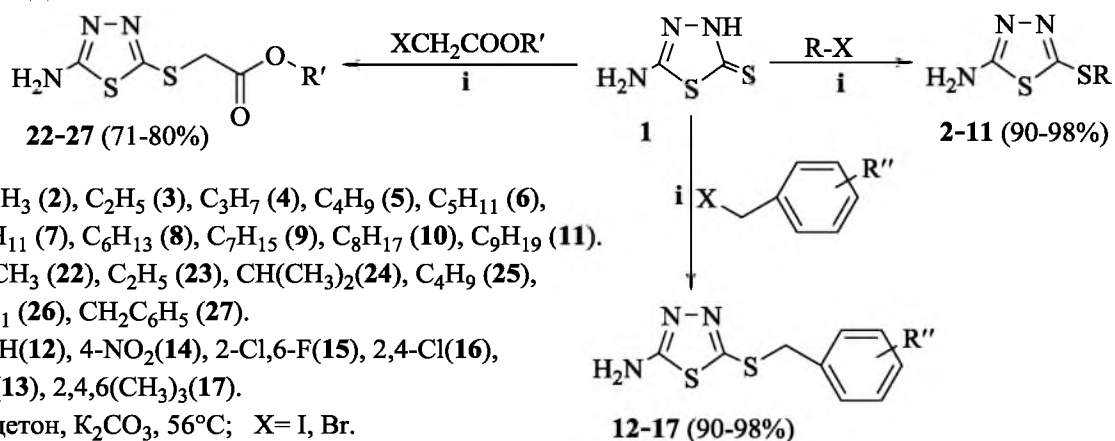
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

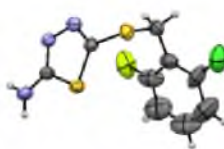
Диссертациянинг «**5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ҳосилалари синтези ва кимёвий ўзгаришларига оид адабиёт маълумотлари шарҳи**» деб номланган **биринчи бобида** мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги

белгилаб берилган. Диссертациянинг «5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион хосилалари синтези ва кимёвий ўзгаришлари» номли иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион синтези ва алкилгалогенидлар билан алкиллаш. 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион (1) молекуласида тиоамид гуруҳининг (-NH-C=S) экзоциклик S, эндоциклик N атомларини, ҳамда бешинчи ҳолатдаги amino гуруҳнинг мавжудлиги, ушбу реакцион марказларда турли электрофил реагентлар билан ҳосилалар олишга имкон беради. 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион (1) синтези ананавий қўлланиладиган зарарли углерод дисульфиддан фаркли равишда, ишлатилиши қулай бўлган, сувда эрувчан калий алкилксантогенатлар (алкил = этил, бутил) билан юқори унумларда (85-92%) амалга оширилди. Алкилловчи агентларнинг табиатини реакция йўналишига, унумига таъсирини ва синтез қилинган алкилҳосилаларнинг (2-17, 22-27) тузилиши ҳамда физик кимёвий хоссаларини аниқлаш мақсадида 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни (1) гомологик қатор (C₁-C₉) алкилгалогенидлар, алмашинган бензилгалогенидлар ва монохлорсирка кислотасининг (МХСК) алкил эфирлари билан реакциялари ацетонда (K₂CO₃ иштирокида) эритувчининг қайнаш ҳароратида реагентларнинг эквимольяр нисбатларида ўрганилди:



1-Расм. 23-Бирикманинг кристалдаги тузилиши



2-Расм. 15-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.

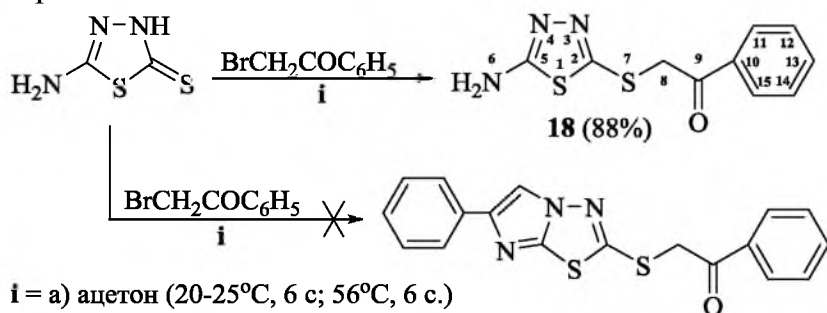


3-Расм. 3-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.

Реакциялар амбифункционал NH-C=S гуруҳининг нуклеофиллиги юқори бўлган олтингугурт атоми бўйича селектив равишда бориб, фақат S-ҳосилалар - 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни 2-17, 22-27 юқори унумларда (90-98%) олиниши билан боради. Бунда ҳосил бўлиши мумкун бўлган гетероҳалқанинг эндоциклик азот атоми N-3 ёки экзоциклик amino гуруҳи бўйича ҳосилалар олиниши аниқланмади. 2-17, 22-27 Бирикмаларнинг ИҚ-

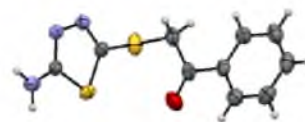
спектрларида тиокарбонил гуруҳининг (C=S) ютилиш частоталарини 1476-1488 см⁻¹ йўқлиги, NH₂ гуруҳнинг бошлангич тион (1, 3248 см⁻¹) ютилиш частоталарига яқин соҳаларда (3261-3309 см⁻¹) намоён бўлиши, ¹H ЯМР спектрларида S-CH₂ протонларининг **2-11** бирикмаларда 3.01-3.08 м.у. соҳада триплет, **12-17** - 4.24-4.35 м.у. ва **22-27** ларда - 3.83-3.92 м.у. соҳаларда синглет сигналларининг борлиги, УБ-спектрларида 281-285 нм соҳалардаги ютилиш максимумлари, ҳамда 3 та модда монокристалининг рентген тузилиш таҳлили (РТТ) натижалари (1-3 расмлар) S-алкил ҳосилаларнинг тузилишини тасдиқлайди. Гомологик қатор (C₁-C₉) алкилгалогенидлар углерод занжири узайиб бориши билан маҳсулотларнинг унуми ошиб бориши кузатилди.

5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионнинг фенацил бромид билан реакциялари. Тиадиазолтионни (1) фенацил бромид (BrCH₂COC₆H₅) билан алкиллаш реакциялари 1:1 ва 1:2 нисбатларда ацетон, этанол ва диоксанда хона ҳамда эритувчиларнинг қайнаш ҳароратларида 6 соат давомида олиб борилди:



- i = а) ацетон (20-25°C, 6 с; 56°C, 6 с.)
 б) этанол (20-25°C, 6 с; 78°C, 6 с.)
 с) диоксан (20-25°C, 6 с; 101°C, 6 с.)

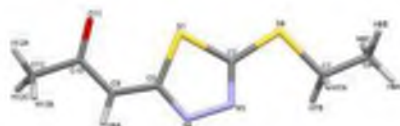
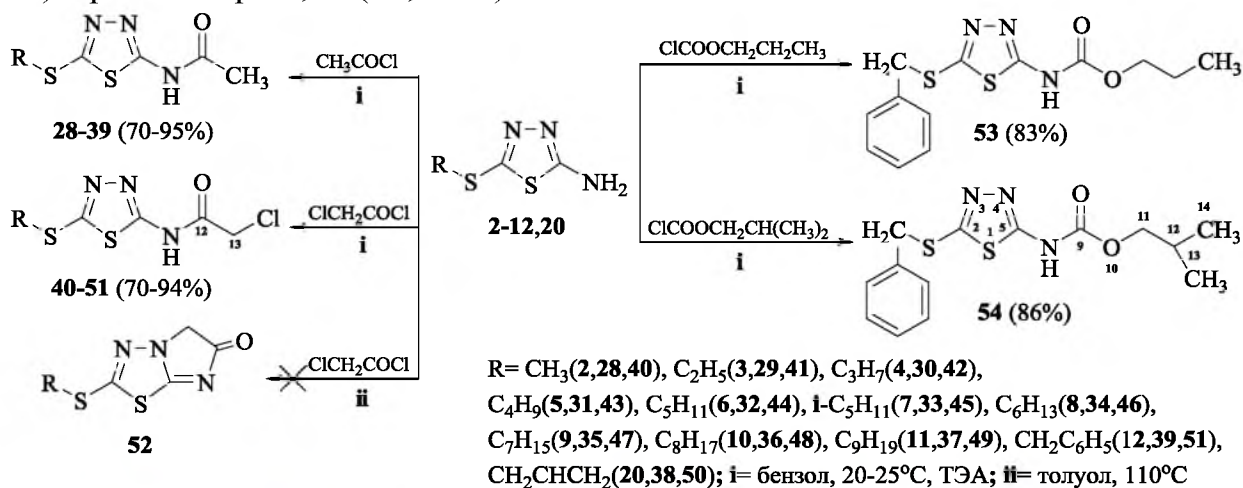
4-Расм. 18- Бирикманинг кристалдаги тузилиши.



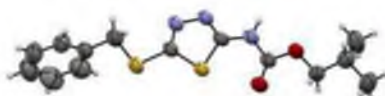
Барча реакция шароитларида R_f қиймати ва суюқланиш ҳарорати бир хил бўлган оқ кукунсимон бирикмалар ажратиб олинди. Бунда ацетондаги унумлар нисбатан юқори (77-88%), этанолда (74-84%) ва диоксанда эса реагентларнинг нисбати 1:1 бўлганда хона ҳароратида 36%, эритувчининг қайнаш (101°C) ҳароратида 50% эканлиги аниқланди. Диоксанда 1:2 нисбатда 101°C ҳароратда олиб борилган реакция маҳсулоти ажратиб олинмади (реакцион аралашма смолаланиб қолди). Олинган **18** бирикманинг ИҚ-спектрида 1694 см⁻¹ соҳада C=O гуруҳининг янги ютилиш чизикларини пайдо бўлиши, ҳамда 3259 см⁻¹ соҳада эса NH₂ гуруҳига тегишли ютилиш чизикларини сақланиб қолгани кузатилди. Шу бирикманинг ¹H ЯМР спектрида 4.78 м.у. соҳада S-CH₂ протонларининг синглет сигнали, 7.28 м.у. да NH₂ гуруҳига тегишли кенг синглет, фенил гуруҳи протонларига тегишли 7.52 м.у. (2H, т, J=8, ArH-12,14), 7.64 (1H, т, J=7.4, ArH-13), 7.97 (2H, дд, J=1.2, 8.2, ArH-15,11) сигналлар мавжудлиги ва тегишли углерод атомларининг ¹³C ЯМР спектр маълумотлари: 42.13 м.у. (C-8), 129.05 (C-12,14), 129.36 (C-11,15), 134.29 (C-13), 135.70 (C-10), 149.77 (C-2), 170.35 (C-5), 193.95 (C-9), ҳамда РТТ натижалари (4-расм) билан биргаликда синтез қилинган маҳсулот 2-фенацилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **18** эканлигини тасдиқлайди. Шундай қилиб, ўрганилган реакция шароитларида (ацетон,

этанол, диоксан эритувчиларида 20-25, 56, 78, 101°C хароратларда) фақат S-маҳсулот олинди ва бунда гетероҳалқаланиш содир бўлмаслиги аниқланиб, кутилган циклик **19** бирикма ҳосил бўлиши кузатилмади.

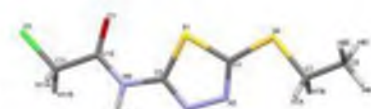
2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни ацетилхлорид, хлор-ацетилхлорид ва хлорчумоли кислотасининг алкил эфирлари билан ациллаш. 2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг функционал амино гуруҳи бўйича янги ҳосилаларни синтез қилиш мақсадида ацетилхлорид (АХ), хлорацетилхлорид (ХАХ) ва хлорчумоли кислотасининг алкил (пропил, *изо*-бутил) эфирлари билан ациллаш реакциялари ўрганилди. 2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни **2-12**, **20** ацилловчи агентлар (АА) билан реакциялари қулай ва препаратив аҳамиятга эга усулда хона хароратида, сувсиз бензолда **2-12**, **20**:АА:ТЭА - 1:1.1:1.5 моль нисбатларда олиб борилди. Натижада мақсад қилинган 2-алкилтио-5-(N-ацетиламидо)-1,3,4-тиадиазоллар **28-39** (76-95%), 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламидо)-1,3,4-тиадиазоллар **40-51** (70-93%), ҳамда алкил(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматлар **53,54** (83, 86%) синтез қилиб олинди:



5-Расм. 29-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.



6 Расм. 54-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.

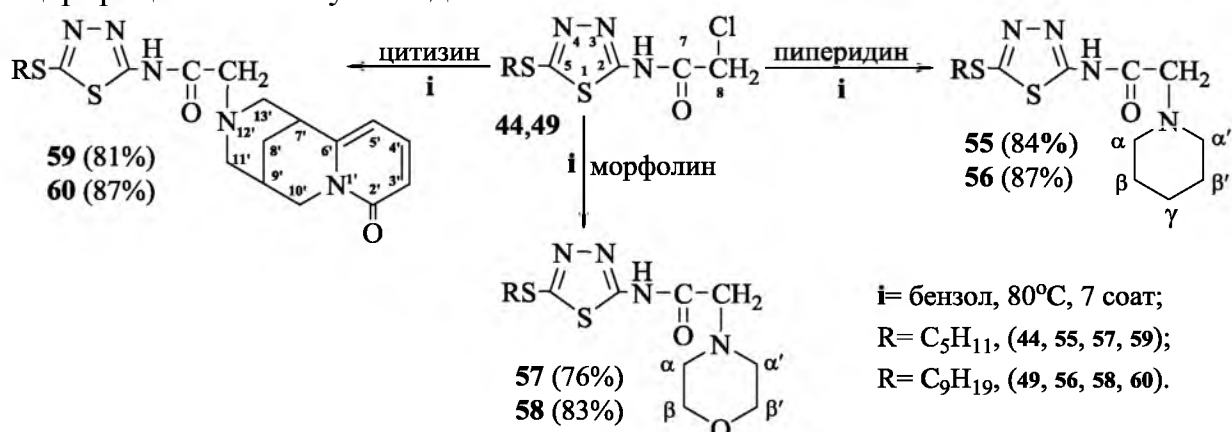


7 Расм. 41-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.

2-Алкилтио-5-(N-ацетиламидо)-1,3,4-тиадиазоллар **28-39**, 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламидо)-1,3,4-тиадиазоллар **40-51** ва алкил-(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматларнинг **53,54** ¹H ЯМР спектрларида амидо гуруҳ (NH-(C=O)-) протонлари сигналлари кенг синглет кўринишида мос равишда 11.33-11.71, 12.51-12.94 ҳамда 12.01-12.02 м.у. ларда намоён бўлади. Бу сигналларни дастлабки моддаларнинг **2-12**, **20** алмашинмаган NH₂ гуруҳининг кучлироқ соҳадаги 5.27-5.78 м.у. кимёвий силжиш қийматларидан фарқ қилиши, ациллаш реакциялари мана шу гуруҳ иштирокида кетганлигини кўрсатади. **28-39** бирикмаларнинг ацетил гуруҳи (CH₃CO-) протонлари сигналлари 2.22-2.28 м.у. ва **40-51** бирикмаларнинг ClCH₂- фрагменти протонлари сигналлари 4.22-4.38

м.у. соҳаларда синглет кўринишида кузатилади. ИҚ-спектрларда NH-C=O гуруҳининг N-ацетил **28-39** бирикмаларида (C=O) 1682-1694, (NH) 1558-1575 см^{-1} , N-хлорацетил **40-51** бирикмаларда (C=O) 1700-1709 см^{-1} , (NH) 1576-1585 см^{-1} ва **53,54** карбонатлар учун эса (C=O) 1715-1723 см^{-1} , (NH) 1560-1567 см^{-1} даги ютилиш чизиклари ациллаш реакцияларининг амина гуруҳга кетганлигини тасдиқлайди. **40-51** хосилаларнинг ^{13}C ЯМР спектрларида $\text{ClCH}_2\text{C=O}$ хлорацетил гуруҳидаги CH_2 углерод атоми (C-13) кучли 42.29 м.у. ва C=O углерод атоми (C-12) кучсиз соҳада - 165.12 м.у. да сигналлар беради. **53,54** бирикмаларнинг C=O гуруҳи углерод атоми (C-9) сигнали ҳам кучсиз соҳада, 161.70 м.у. да кузатилади. Шунингдек, **28-51** бирикмаларнинг масс-спектр m/z қийматлари ва РТТ натижалари (5-7 расмлар) уларнинг тузилишини тўлиқ исботлайди. Шунини таъкидлаш керакки, ХАХ билан ациллашни анча қаттиқ шароитда (толуол, 110 °С қайнатиш, 8 соат) олиб борилганда тахмин қилинган бициклик гетероцикл **52** модда эмас, балки 1,3,4-тиадиазол гетерохалқасида N-хлорацетамид фрагменти тутган 1,3,4-тиадиазол (**51**) 80% унум билан хосил бўлиши аниқланди.

Гетероциклик аминларни 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазоллар билан амидоалкиллаш реакциялари. Янги гетероциклик бирикмалар синтез қилиш мақсадида 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолларни **44,49** гетероциклик аминлар (пиперидин, морфолин, сукцинимид, табиий алкалоидлар анабазин ва цитизин) билан реакциялари ўрганилди. Бунда амидоалкиллашнинг энг қулай усули реакцияларни 2:1 нисбатда (HCl акцептори аминнинг ортикча миқдори) абсолют бензолда 7 соат давомида қайнатиш эканлиги топилди. Яхши унумлар (76-87 %) билан фақат пиперидин, морфолин ва цитизин фрагментларини саклаган янги ҳосилалар - N-(2-амил(нонил)тио-5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазолил)-пиперидин, морфолин ва цитизинлар **55-60** синтез қилинди, бунда узунроқ C занжирига эга хлорацетамид (**49**) мисолида олинган бирикмаларнинг **56,58,60** унуми юқорилик эканлиги кузатилди:

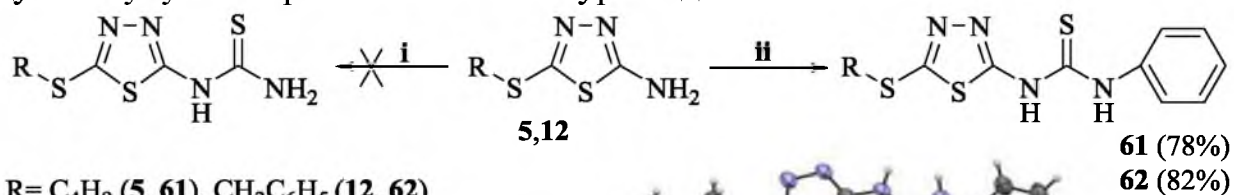


55,57,59 Бирикмаларнинг ИҚ-спектрларда амид карбонили (-NH-CO-CH₂-) 1694-1703 см^{-1} , NH- гуруҳи ютилиш частоталари 3154-3167 см^{-1} соҳада кузатилса, шу гуруҳлар **56, 58, 60** бирикмаларда мос равишда 1690-1700 см^{-1} ва 3133-3157 см^{-1} соҳаларда намоён бўлади. N-(2-Амилтио-5-ацетамидо-1,3,4-

тиадиазолил)-цитизин **59** ва N-(2-нонилтио-5-ацетиамидо-1,3,4-тиадиазолил)-цитизин **60** да 1647-1650 см⁻¹ ва 796-798 см⁻¹ соҳаларда дастлабки **44**, **49** моддалар спектрида бўлмаган цитизин фрагментининг α -пиридон ҳалқасига тегишли ютилиш чизиклари кузатилди. ¹H ЯМР спектрларида **55-60** моддалар таркибидаги NH гуруҳи протони синглет кўринишида 8.63-10.32 м.у. оралиғида намоён бўлди. **57** ва **58** моддаларнинг морфолин ҳалқаси протонлари 3.34-3.94 м.у. соҳаларда резонанс сигналлар берди. Бунда α, α' углерод атомларидаги протонлар азот атоми таъсирида нисбатан кучсизроқ бўлган 3.88-3.94 м.у. да, молекуланинг морфолин қисмидаги кислород атоми ёнидаги β, β' углеродлардаги протонлар эса кучлироқ 3.34-3.38 м.у. соҳасида намоён бўлди. **55** ва **56** бирикмалардаги пиперидин фрагменти β, β' углерод протонлари 1.78-1.81 м.у., α, α' углероддаги протонлар 3.39-3.41 м.у. да, ҳамда γ ҳолатдаги углерод протонлари эса 1.58-1.61 м.у. соҳаларда кузатилди. ¹H ЯМР спектрларида N-(2-амил-, нонилтио-5-ацетиамидо-1,3,4-тиадиазолил)-цитизинлар **59**, **60** молекуласидаги цитизин фрагменти протонлари ва цитизиндаги N-12' азоти билан боғловчи “кўприк” кўринишидаги N-CH₂-CO фрагменти метилен гуруҳи протонларининг сигналлари мавжуд. Ушбу гуруҳнинг протонлари сигналлари **44** ва **49** дастлабки моддаларда синглет кўринишида бўлган бўлса, цитизинли **59**, **60** ҳосилаларда дублет дублет кўринишидаги сигналларга ўзгариб, мос равишда 4.36-4.38 м.у. дан янада кучлироқ 3.25-3.27 м.у. соҳаларга силжиганини кўриш мумкин. Цитизин фрагментидаги бошқа протонлар (H3'- H13') цитизинга ҳос бўлган соҳаларда, 1.79-7.25 м.у. намоён бўлади. Олинган **55-60** бирикмаларнинг тузилишини ¹³C ЯМР спектр маълумотлари ҳам тасдиқлайди. Дастлабки **44** ва **49** бирикмалардаги C-8 (C7-CH₂-) углероди сигнали 42.27-42.30 м.у. дан хлор атомини амин (RR'N-CH₂-) фрагментига алмашганидан сўнг **55-60** моддаларда анчагина кучсизроқ 57.93-63.23 м.у. соҳага силжиган. Шундай қилиб, гетероциклик аминларни хлорацетиламидлар **44,49** билан амидоалкиллаш натижасида илгари адабиётларда ёритилмаган таркибида 1,3,4-тиадиазол-2-тион гетероҳалқаси ва морфолин, пиперидин ҳамда цитизин алкалоиди фрагментларини тутган янги **55-60** бирикмалар олинди.

2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг изотиоцианатлар билан реакциялари. Биз тиомочевина фрагменти тутган 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ҳосилаларини синтез қилиш ва уларнинг кейинги модификациясини ўрганиш мақсадида 2-бутилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **5** ва 2-бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазоллар **12** мисолида изотиоцианатлар (PhNCS, KNCS, NH₄NCS) билан реакцияларини турли эритувчиларда KOH, TЭА ва K₂CO₃ иштирокида ўргандик. Реакция натижасида фақатгина фенилизотиоцианат билан кўзланган маҳсулотлар 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевина **61** ҳамда 2-бензилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналар **62** диметилформаидда KOH иштирокида ҳона ҳароратида (20-25°C) 5 соат давомида олиб борилган тажрибаларда яхши унумлар (78%, 82%) билан олишга эришилди. Бу натижаларнинг

адабиётларда келтирилган унумлардан (50-63%) анча юқорилиги ушбу усул кўллаш учун самарали эканлигини кўрсатади:



R= C₄H₉ (**5**, **61**), CH₂C₆H₅ (**12**, **62**)

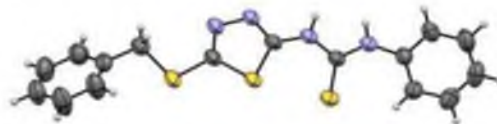
i= KNCS, NH₄NCS, PhNCS

a) C₂H₅OH, 20-25°C, 78°C;

b) DMFA, KOH, 20-25°C, 153°C;

c) диоксан, 20-25°C, 101°C

ii= PhNCS DMFA, KOH, 20-25°C

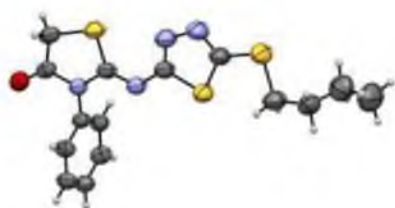
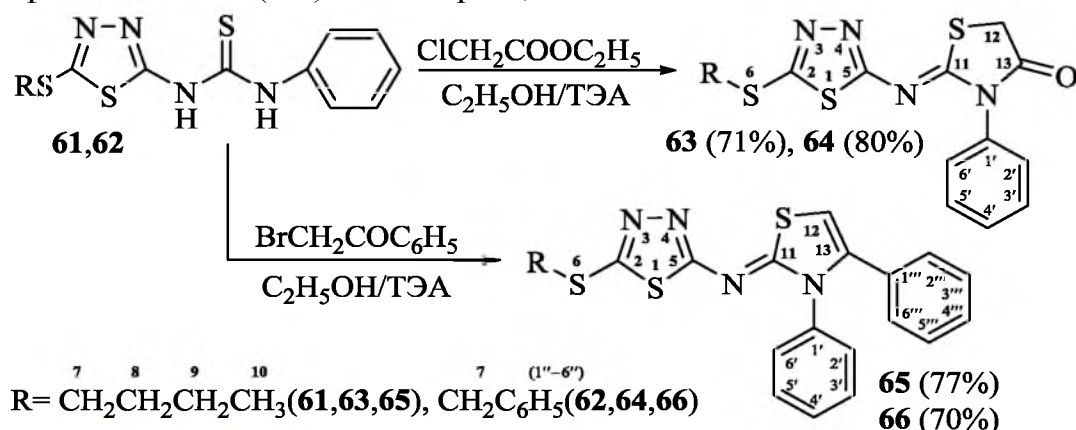


8 Расм. 62-Бирикманинг кристалдаги тузилиши.

Шуни таъкидлаш керакки, KNCS ва NH₄NCS билан ҳамма реакция шароитларида ҳосилалар олинмади. Синтез қилиб олинган **61**, **62** бирикмаларнинг ИҚ-спектрларида тиомочевина қолдигидаги иккита NH ва C=S гуруҳларига тегишли ютилиш соҳаларини мос равишда 3190-3195 см⁻¹, 3324-3325 см⁻¹ ва 1241-1243 см⁻¹ да мавжуд эканлигини кўришимиз мумкин. ¹H ЯМР спектрларида алмашинмаган NH₂ протонлари сигналлари ўрнига (5.60 м.у.) мочевина гуруҳига тегишли бўлган иккита NH протонлари сигналлари синглет кўринишида **61** бирикмада 10.42, 13.72 м.у. соҳаларда кузатилса, **62** моддада ушбу протонлар бирмунча кучлироқ соҳада – 7.07, 10.20 м.у. ларда кузатилади. Шу билан бирга **61,62** моддаларда дастлабки **5,12** бирикмаларда бўлмаган фенилтиомочевина бўлагининг фенил ҳалқаси протонлари ҳам ароматик бирикмаларга ҳос бўлган соҳаларда 7.11-7.65 м.у. тегишли сигналлар бериши, ¹³C ЯМР спектрларида тегишли C атомлари сигналларининг мавжудлиги ҳамда масс спектр ва РТТ таҳлили (8-расм) маълумотлари фенилтиомочевина фрагментли **61,62** ҳосилаларнинг тузилишини тўлиқ тасдиқлайди.

2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол ҳосилаларининг гетероҳалқаланиш реакциялари. 2-Алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналарнинг хлорсирка кислотаси этил эфири ва фенацил бромид билан гетероҳалқаланиш реакциялари. Маълумки, таркибида тиазолидин-4-он ва тиазол гетероцикларини тутган кўплаб бирикмалар турли фармакологик фаолликларни намоён қилади. Шунингдек, бундай бирикмалар таркибида фаол -CH=, CH₂- ва C=O гуруҳларини мавжудлиги улар каби моддаларни синтез қилиш ва улар билан тадқиқотлар олиб бориш кизиқарли эканлигини билдиради. Тадқиқотлар 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналарни **61,62** хлорсирка кислотаси этил эфири ҳамда фенацил бромид билан реакциялари реагентларнинг эквимольяр миқдорларини этанолда хона ва эритувчининг қайнаш ҳароратида ТЭА иштирокида ва триэтиламинсиз 6 соат давомида олиб борилди. Натижада фақат ТЭА билан хона ҳароратида 15-20% ва эритувчининг қайнаш ҳароратида мос равишда 71,80% ҳамда 77,70% унумларда ҳалқаланиш

реакцияси махсулотлари, янги 5-((2-алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино-3-фенилтиазолидин-4-онлар **63**, **64** ва N-(5-(алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дифенилтиазол-2(3Н)-иминлар **65**, **66** синтез қилиб олинди:

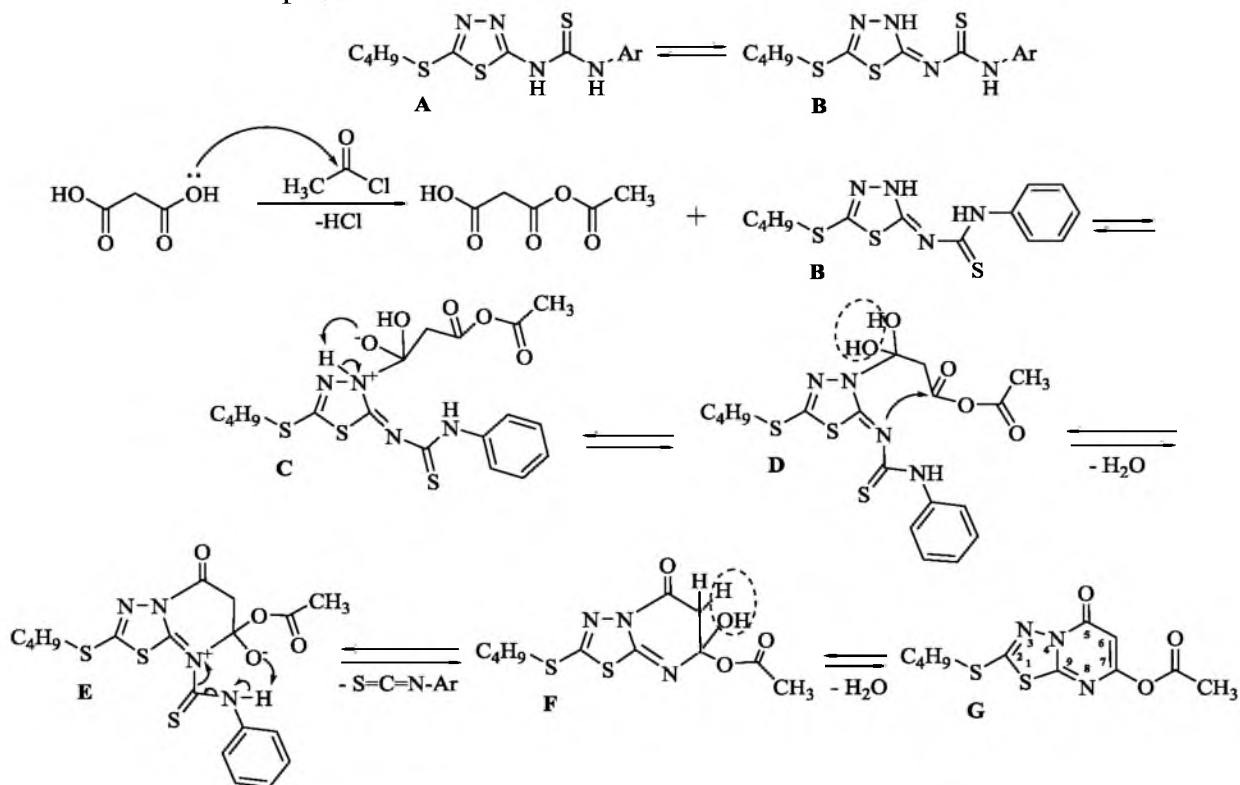


9 Расм. 63-Бирикманинг кристалдаги тузилиши

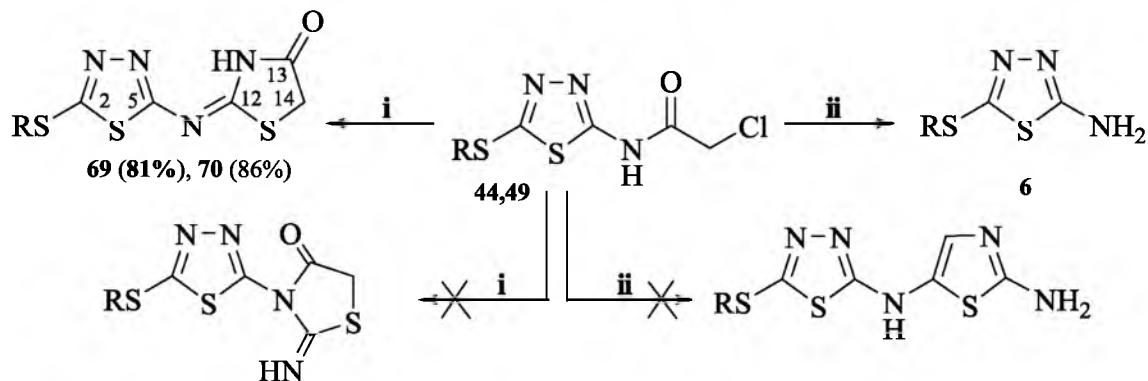
Ҳалқаланиш махсулотининг (**63**) ИҚ-спектрида, дастлабки **61** бирикманинг фенилтиомочевина ($\text{NHCSNHC}_6\text{H}_5$) фрагментига тегишли бўлган $3190\text{-}3325\text{ cm}^{-1}$ ва $1241\text{-}1243\text{ cm}^{-1}$ соҳалардаги ютилиш чизиклари йўқолиб, CH_2 гуруҳига тегишли ютилиш $2930\text{-}2957\text{ cm}^{-1}$ да, 1731 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$ гуруҳига ва 1555 cm^{-1} $-\text{N}=\text{C}$ гуруҳларига мос келадиган янги ютилиш чизиклари пайдо бўлди. Ушбу **63** бирикманинг ^1H ЯМР спектрида 4.07 м.у. да **61** бирикмада мавжуд бўлмаган янги метилен гуруҳининг протонига тегишли синглет сигнали кузатилди. Шунингдек, **63** бирикманинг ^{13}C ЯМР - $13.69(\text{C-}10)$, $22.01(\text{C-}9)$, $31.31(\text{C-}8)$, $33.41(\text{C-}7)$, $34.27(\text{C-}12)$, $128.15(\text{C-}2',6')$, $129.44(\text{C-}4')$, $125.55(\text{C-}3',5')$, $162.77(\text{C-}2)$, $163.82(\text{C-}11)$, $170.05(\text{C-}13)$, $171.74(\text{C-}5)$ ва масс спектри натижалари ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_3$, $365\text{ } m/z$ (M^+)) ҳамда РТТ маълумотлари (9-расм) унинг таклиф қилинаётган структурасига тўлиқ мос келади. Олинган **65** бирикманинг ИҚ-спектрида янги $-\text{N}=\text{C}$ гуруҳига тегишли бўлган ютилиш 1509 cm^{-1} соҳада кузатилди. ^1H ЯМР спектрида эса дастлабки модданинг **61** мочевина фрагменти протон сигналлари йўқолиб янги тиазол халқасидаги метин гуруҳига ($-\text{CH}=\text{N}$) тегишли протоннинг 6.52 м.у. да синглет сигнали пайдо бўлди. Дифенилтиазол халқасидаги иккита фенил гуруҳларининг 10 та протонлари $7.06\text{-}7.37$ м.у. соҳаларида мультиплет ва S-бутил гуруҳининг протонлари 0.92 (3Н, т, $J=7.3$, $-\text{CH}_3$), 1.44 (2Н, секстет, $J=7.4$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (2Н, квинтет, $J=7.3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.23 (2Н, т, $J=7.3$, S-CH_2) кўринишида кузатилди. **65** бирикманинг ^{13}C ЯМР спектрида унинг тузилишига мос келадиган барча углерод атомларининг сигналлари борлиги тасдиқланди: $13.70(\text{C-}10)$, $22.00(\text{C-}9)$, $31.52(\text{C-}8)$, $33.56(\text{C-}7)$, $104.55(\text{C-}12)$, $128.43(6',2')$, $128.51(6'',2'')$, $128.85(4',4'')$, $128.96(5',5'')$, $129.06(3',3'')$, $130.84(\text{C-}1'')$, $137.24(\text{C-}1')$, $139.68(\text{C-}13)$, $158.53(\text{C-}11)$, $162.90(\text{C-}2)$,

борлиги аниқланди. Бу маълумотлар ^{13}C ЯМР спектри бўйича ҳам ўз тасдиғини топди - **68** бирикма таркибида бўлиши мумкин бўлган алициклик углерод атомини 42 м.у. соҳада, фенил гуруҳининг углеродлари 120-140 м.у. соҳада ва 178 м.у. соҳада $\text{C}=\text{S}$ гуруҳининг углерод сигналлари кузатилмади. Аксинча, **67** модда спектрида ҳалқадаги $\text{C}=\text{N}$ гуруҳи углерод (C-6) сигнали 98.41 м.у. да ва 21.80 м.у. да ацетил гуруҳининг CH_3 даги (C-12) углерод атоми сигнали қайд қилинди. Кўрсатиб ўтилган углерод атомлари сигналларидан ташқари **67** модда спектрида $\text{S}-\text{C}_4\text{H}_9$ углеродлари - 13.89 м.у. (C-17), 21.27 (C-16), 30.87 (C-15), 33.26 (C-14), тиадиазол ҳалқасидаги углеродлар - 156.33 (C-2), 160.33 (C-9), пиримидин ҳалқасидаги углеродлар - 161.48 (C-7), 162.31 (C-5) ва ацетат фрагментидаги тўртламчи углерод атоми - 167.21 (C-11) м.у. ларда мавжуд. ^1H ва ^{13}C ЯМР спектр маълумотлари билан бирга **67** модда ИҚ-спектридаги 1471 см^{-1} соҳадаги $\text{CH}=\text{C}$ гуруҳига, 1519 см^{-1} соҳадаги $-\text{N}=\text{C}$ гуруҳига, 1708 см^{-1} ва 1769 см^{-1} даги $\text{C}=\text{O}$ гуруҳларига тегишли ютилиш сигналлари ҳамда унинг масс спектрида тегишли молекуляр ионга хос фрагментнинг ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, m/z 300 (M^+)) ҳосил бўлиши бирикмани 2-(бутилтио)-5-оксо-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-илацетат **67** деб номлашга асос бўлди.

Шундай қилиб, 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевинани **61** малон кислотасининг тенг миқдори билан реакцияси (ацетил хлорид, 51-52 °С, 3 соат) натижасида, илмий адабиётларда ёритилмаган, асоси 1,3,4-тиадиазолпиримидин конденсирланган гетероҳалқали янги бирикма - 2-(бутилтио)-5-оксо-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-илацетат **67** яхши унум (73%) билан олинди ва уни ҳосил бўлишининг тахминий механизми таклиф қилинди:



2-Алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолларнинг KSCN, NH₄SCN ва NH₂C(S)NH₂ билан реакциялари 2-Алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол ҳосилаларининг кимёвий ўзгаришларини ўрганишни давом эттириб 2-амил(нонил)тио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазоллар мисолида **44,49** аммоний тиоцианат (NH₄SCN), калий тиоцианат (KSCN) ва тиомочевина (NH₂C(S)NH₂) билан реакциялари ўтказилди:



i = KSCN, NH₄SCN, a) спирт (78°C), b) ацетон (56°C), c) ДМФА (90-100°C)

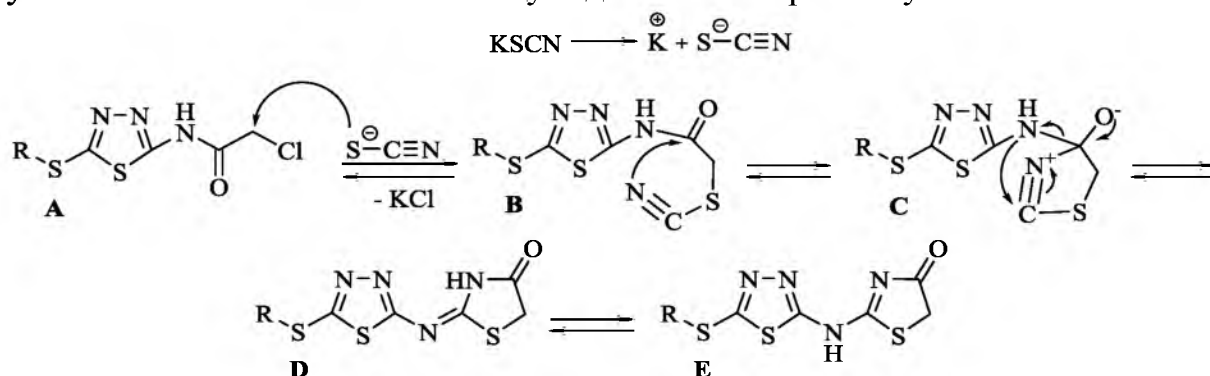
ii = CS(NH₂)₂, Na₂CO₃, CH₃OH (65°C)

R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (**6,44,69**), CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (**49,70**)

Реакциялар 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазоллар **44, 49** ва NH₄SCN, KSCN ларнинг эквимольяр миқдорларини этил спирти ва ацетоннинг қайнаш ҳароратларида, ҳамда ДМФА да 95-100 °C ҳароратда 3-соат давомида қиздириш билан олиб борилди. Бунда NH₄SCN ва KSCN билан олинган реакция маҳсулотининг энг юқори унумларига этанолда қайнатишда (87% ва 81%) эришилди, ацетонда унумлар мос равишда 78% ва 74% ташкил килди. ДМФА да ўтказилган тажрибаларда фақат ЮҚХ орқали янги маҳсулот ҳосил бўлгани аниқланди.

Синтез қилинган **69** бирикманинг ИҚ-спектрида 3170 см⁻¹ да NH гуруҳига, 2955 см⁻¹ CH₂, 1735 см⁻¹ C=O ва 1590 см⁻¹ соҳаларда ҳалқадаги C=N гуруҳлари ютилишлари кузатилди. ¹H ЯМР спектрида **69** модда учун дастлабки бўлган **44** бирикмадаги -C(O)-CH₂ фрагмент протонлари синглет сигнали 4.38 м.у. дан кучлироқ соҳага - 3.98 м.у. га ва NH гуруҳи протонларининг кенг синглет кўринишидаги сигналлари мос равишда 12.91 м.у. дан 12.17 м.у. га силжиган. ¹³C ЯМР спектрда **44** бирикманинг -C(O)-CH₂ фрагменти метилен углероди (C-14) сигнали 42.30 м.у. дан нисбатан кучлироқ - 35.94 м.у. соҳага силжиганини, ҳамда C=O гуруҳи сигнали аксинча 165.14 м.у. дан кучсизроқ 173.88 м.у. га (C-13) ўзгаргани кузатилди. Булардан ташқари ушбу спектрда **44** моддада мавжуд бўлмаган янги тўртламчи углерод (C-12) атоми сигнали 165.53 м.у. да борлиги аниқланди. **69** Бирикманинг спектрал (ИҚ-, ¹³C ва ¹H ЯМР) маълумотлари, ҳамда масс спектри (C₁₀H₁₄N₄OS₃, m/z 303(M⁺)) натижалари янги 2-((5-амилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино)тиазолидин-4-он **69** бирикманинг тузилишини тўлиқ тасдиқлайди. Шундай қилиб, 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-

тиадиазолларнинг NH_4SCN ва KSCN билан реакциялари натижасида гетероҳалқаланиш содир бўлиб, бунда таркибида 1,3,4-тиадиазол ва кейинги кимёвий ўзгаришларни ўтказиш имконини берувчи тиазолидин-4-он гетероҳалқаси тутувчи янги бигетероциклик бирикмаларни - 2-((5-алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино)тиазолидин-4-онларни синтез қилишнинг қулай усули топилди. Синтез қилиб олинган **69** ва **70** бирикмаларнинг ҳосил бўлиши тахминий механизмини қуйидагича тасвирлаш мумкин:



Шуни таъкидлаш керакки 2-амилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолнинг **44** тиомочевина ($\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$) билан метанолда Na_2CO_3 иштирокидаги реакциясида кутилган гетероҳалқаланиш содир бўлмасдан, аксинча, дастлабки алкил маҳсулот - 2-амилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **6** ҳосил бўлди.

Диссертациянинг “Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаолликлари” бобида олинган бирикмаларнинг биологик фаолликларини ўрганиш натижалари келтирилган. Биотестлар ўсимлик моддалари кимёси институти Органик синтез ва ўсимликларни химоя қилиш бўлими ва Молекуляр генетика лабораториясида амалга оширилди.

Фунгицидлик, ўстирувчилик ва ингибирловчи фаолликлар. Олинган бирикмаларнинг **2-11** фунгицидлик *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз), *Fusarium oxysporum* (фузариум) фаоллиги лаборатория шароитидаги бирламчи скрининги уларни анча суст фунгицидлик хусусиятига эга эканлигини кўрсатди. Ўстирувчилик ва ингибирловчи фаолликлар **2-11**, **23**, **25-27** бирикмалар мисолида бирикмаларнинг 1.0, 0.1, 0.01, 0.001 % ли эритмаларида ўрганилди (эталон Гранстар 75%, сувда эрувчи гранула). Ҳар икки тест ўсимликларида (бугдой - бир паллали ва бодринг - икки паллали) **2**, **23**, **25-27** бирикмалар 1.0, 0.1% концентрацияларда ингибирлаш фаолликка эга эканлиги аниқланди.

Инсектицидлик фаоллиги. Синтез қилиб олинган 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни алкил ҳосилалари (**T 1-11**) яшил олма шираси (*Aphis pomi*) ва тўрт нуктали донхўр (*Callosobruchus maculatus*) мевали дарахтлар зараркундаларига нисбатан инсектицидлик фаолликлари 0.1%, 0.01%, 0.001% концентрацияларда текширилди (эталон - карбафос). **T-1** бирикманинг биологик самарадорлиги ҳар 3 хил концентрацияда энг юқори (100%) эканлиги аниқланди, **T-2** бирикманинг фаоллиги эса ушбу

концентрацияларда мос равишда 100, 90 ва 80% ни ташкил қилди. Бу маълумотлар синовларнинг кейинги босқичи, ёпик тупрок (теплица) шароитида ҳам тасдиқланди. Олинган натижалар ушбу йўналишдаги тадқиқотларни давом эттириш истикболли эканлигини кўрсатади.

Микроб ва замбуруғларга қарши фаоллик. S-алкилхосилалардан бензил ҳалқасида ўринбосар тутмаган 2-бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **12**, 2,6-ҳолатларда хлор ва фтор атомларини тутган хосилалар фақат грамманфий *Escherichia coli* га қарши кучсиз (6-7 мм) фаоллик намоён қилди. [5-Амино-(1,3,4-тиадиазол)-2-илтио] сирка кислотаси алкил эфирлари (**23-27**) фақат грамманфий *Escherichia coli* га қарши кучсиз (6-7мм) фаоллик намоён қилган бўлса, бутил (**25**) ҳамда амил (**26**) эфирлари граммусбат *Bacillus subtilis* бактериясига қарши кучлироқ, мос равишда 8-10 мм фаолликни намоён қилади. 2-Алкилтио-5-(N-ацетил(хлорацетил)амидо)-1,3,4-тиадиазоллардан N-ацетил гуруҳи тутган **28-38** хосилалари ўрганилаётган тестларнинг ҳеч бирига қарши фаоллик кўрсатмади, N-ацетил гуруҳини N-хлорацетил гуруҳга алмаштириш (**40-50** бирикмалар) натижаларнинг кескин ўзгаришига олиб келди. Бунда 2-метилтио-5-(N-хлорацетил)-амино-1,3,4-тиадиазолнинг **40** ингибирлаш зонаси граммусбат *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* бактерияларда 13-14 мм, грамманфий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* бактерияларда мос равишда 10-11 ва 12-13 мм, *Candida albicans* замбуруғ штаммига қарши эса 8-9 мм ни ташкил қилди. Лекин, S-алкил занжири узунлиги ортиб борганда фаоллик граммусбат *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* бактерияларда бутил радикалигача 6-8 мм гача камайиб, кейинги алкил радикалларида фаолликнинг умуман йўқолганини кузатиш мумкин.

Цитотоксик фаоллик. Синтез қилинган бирикмалардан бир нечтаси бачадон бўйни карциномаси (**HeLa**) ва қизил ўнгач аденокарциномаси (**HEp-2**) каби саратон хужайраларига нисбатан фаоллиги замонавий *in vitro* усулида синовдан ўтказилди. Олинган натижалар 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион **1**, 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазоллар **2-11**, 2-алмашинган бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазоллар **12-17**, 2-алкилтио-5-(N-ацетилаמידо)-1,3,4-тиадиазоллар **28-39** тест саратон хужайраларига нисбатан фаоллик кўрсатмади. Лекин, Cl атоми сақлаган 2-алкилтио-5-(N-хлорацетилаמידо)-1,3,4-тиадиазолларда **40-51** S-алкил гуруҳидаги алкил радикалининг ҳажмига қараб **HeLa** ва **HEp-2** хужайраларига нисбатан фаоллик намоён бўлиши аниқланди. Бунда S-алкил радикалининг узайиб бориши билан фаолликнинг ортиб боришини ва энг юқори натижалар (IC_{50} , μM) C_4H_9 ҳамда C_5H_{11} гуруҳи тутган бирикмаларда мос равишда **43** учун 42.9 ± 5.0 , 71.5 ± 2.9 ва **44** бирикма учун 37.9 ± 2.1 , 56.6 ± 2.0 эканлиги кузатилди. Бу кўрсаткичлар эталон препарат цисплатиннинг натижаларига (38 ± 2.5 , 68.6 ± 3.4) яқин ёки бирмунча юқорироқ. Ҳар икки хужайрага нисбатан фаоллик алкил радикалини бутилдан кейин узайиб боргани сари ҳамда ароматик бензил радикалига алмашганида камайиб борганлиги кузатилди. Олинган натижалар асосида 2-

алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазоллардаги S-алкил радикалининг ҳажмига қараб фаолликнинг ўзгариши бўйича “тузилиш-фаоллик” ўзаро боғлиқлик қатори топилди.

Яллигланишга қарши фаолликни лаборатория шароитида протеиназани ингибирлаш тестларида амалга оширилди. Бунда 46, 49 бирикмалар, жумладан, янги 65 ва 69 бигетероциклик бирикмалар 100 мкМ концентрацияда қийслаш препарати диклофенак кўрсаткичларига тенг ёки ундан юқори натижалар бергани аниқланди ва бу натижалар келажакда ушбу тадқиқотларни давом эттиришга асос бўлади.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** тажрибавий қисм, кимёвий ўзгаришларни олиб бориш услублари ва синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий тавсифлари келтирилган.

Хулосалар

1. Илк бор 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион ҳосилаларининг самарали синтези, уларни селектив алкиллаш, ациллаш ва гетероҳалкалаш реакциялари тизимли равишда олиб борилиб 67 та (47 та янги) бирикма синтез қилинган ва тузилиши замонавий физик тадқиқот усуллари билан тўлиқ исботланган.

2. 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионни алкилгалогенидлар билан алкиллаш реакциялари региоселектив тарзда кетиши ва S-алкил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган.

3. Илк мартаба 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевиналар асосида реакция қобилияти юқори функционал гуруҳлар (CH_2 -, $-\text{CH}=\text{}$, $\text{C}=\text{O}$) сақлаган истиқболли янги 1,3,4-тиадиазоллар олишнинг мақбул шароитлари топилган.

4. 2-Алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолларни аммоний ва калийтиоционатлар билан гетероҳалкаланиш реакциялари натижасида молекуласида фармакофор тиазолидин-4-он ҳалқаси тутган янги бигетероциклик бирикмалар синтез қилишнинг қулай усуллари аниқланган.

5. Илк бор 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевина, малон кислота ва ацетил хлорид иштирокида янги, аннелирланган тиадиазолопиримидинларнинг кўп компонентли бир реакторли синтез усули ишлаб чиқилган ва реакциянинг тахминий механизми тавсия қилинган.

6. Олинган янги бирикмалар орасидан инсектицидлик, цитотоксик, яллигланишга ва микробларга қарши сезиларли фаолликка эга моддалар топилган ва “тузилиш-биологик фаоллик” ўзаро боғлиқлик қонуниятлари аниқланган.

7. Ишлаб чиқилган синтез ва модификация усуллари, реакция механизмлари, шунингдек, халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган 12 та бирикманинг рентген тузилиш тахлили (РТТ) натижалари органик кимё фанида гетероциклик бирикмаларнинг тузилишини ўрганишда назарий ва амалий аҳамиятга эга.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ
ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ТОШМУРОДОВ ТУРДИБЕК ТУРСУНМУРАТОВИЧ

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
5-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/K209.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Зиёев Абдухаким Авварович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Ходжаниязов Хамид Уткирович
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Холиков Турсунали Сууюнович
доктор химических наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт


Защита диссертации состоится «3 мая» 2023 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSC 02/30.01.2020 К/Т 104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail: plantinst@icps.org.uz, ixiv@mail.ru.

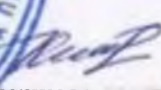
С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № 28) (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

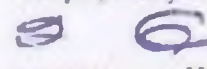
Автореферат диссертации разослан «20 апреля» 2023 года.

(реестр протокола рассылки 7 от 20.04. 2023 года).



 М. М. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор технических наук,
профессор

 Н. К. Хидирова
Учредитель Сектора Научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

 Г. Х. Ботиров
Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор химических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире основу фармацевтических препаратов составляют синтетические гетероциклические соединения, в число которых входят пятичленные гетероциклические соединения, в частности 1,3,4-тиадиазолы, их тиоаналоги и производные. Анализ данных научных исследований, проводимых в последнее время в мире по химии гетероциклических соединений, показывает на рост количества фармакологически активных препаратов, содержащих в своем составе тиадиазольный цикл.

Проведение целенаправленных синтезов гетероциклических соединений с электрофильными и нуклеофильными реагентами, приводящих к веществам с биологической активностью, изучение факторов, влияющих на протекание реакций, и строения полученных производных, является в данное время одной из актуальных задач органической химии. Исходя из этого, в настоящее время высокими темпами развивается синтез и создание высокоэффективных лекарственных средств на основе новых производных 1,3,4-тиадиазол-2-тионов с применением способов современной органической химии. В результате этого созданы такие препараты как диуретического свойства Ацетазоламид, антибиотики Сульфаметазол и Цефазолин, антидепрессант Атибепрон, а также гербициды сплошного действия Этидибимурон и Бутиурон.

В последние годы в больших объемах осуществляются широкомасштабные реформы, охватывающие все отрасли народного хозяйства нашей Республики. При этом достигаются важные результаты по созданию препаратов, применяемых в разных отраслях народного хозяйства, особенно в сельском хозяйстве и медицине с использованием научно-исследовательских разработок, в том числе методов тонкой органической химии. В Стратегии развития Нового Узбекистана¹ намечены задачи по «стимулированию научно-исследовательской и инновационной деятельности, созданию эффективных механизмов внедрения научных и инновационных достижений». При реализации этих задач важное значение имеют выполнение целенаправленных синтезов новых производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, определение биологической активности полученных соединений и создание на их основе препаратов с фармакологическими (противомикробными, противогрибковыми, цитотоксическими и др.) и пестицидными (ингибирующими рост растения, инсектицидными) свойствами.

Исследования данной диссертационной работы в определенной степени направлены на выполнение задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан: ПП-4805 от 12 августа 2020 г. «О мерах по повышению качества непрерывного образования и научной эффективности в области химии и биологии», Указа Президента Республики

¹ Указе Президента РУз от 21 января 2022 года № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022-2026 годах»

Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года, «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах» а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования по синтезу и изучению свойств новых производных замещенных 1,3,4-тиадиазолов, являющихся пятичленными гетероциклическими соединениями, ведутся в течение почти 100 лет. В ряде зарубежных научных центров S.M. Losanitch, R. Sharma, A. Almasirad, L. Popiolek, V. Petrow, A. Aliabadi, F Clerici, Li Sha Jing, G.A. Barbosa, A.A. Othman и другие изучали синтез различных производных 1,3,4-тиадиазол-2-тиона, их физико-химические и биологические свойства. Ученые нашей республики Х. М. Шахидоятов, Г.Г. Галустьян, Р.Ф. Амбарцумова, К. Сабиров, У.С. Махмудов, В.А. Сапрыкина, Б.Ташходжаев, Х.К. Полвонов внесли свой вклад в развитие этого направления. Анализ представленных в литературе данных показывает, что синтез и биологическая активность 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов изучены частично, а также мало сведений об имеющем несколько реакционных центров 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и его производных. Исходя из вышеизложенного, проведение синтеза, химических превращений и изучение свойств новых перспективных производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона является целесообразным как из теоретической, так и практической точки зрения.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках проектов ФА-Ф7-Т207 «Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений» (2012–2016гг.) и ВА-ФА-Ф-7-006 «Фундаментальные основы синтеза нового поколения селективных пестицидов в ряду сульфонилмочевин, триазинов и их гетероциклических аналогов» (2017-2020) по плану научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ.

Целью исследования является синтез и проведение химических превращений новых производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, а также определение их физико-химических свойств и биологической активности.

Задачи исследования:

- разработка усовершенствованного метода синтеза 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с алкилксантогенатами калия;

- осуществление реакций алкилирования с алкил-, аллил-, фенацил-, бензилгалогенидами и алкиловыми эфирами хлоруксусной кислоты, выявление основных факторов влияющих на направление реакций;
- проведение реакций по амино группе 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с участием ацетилхлорида, хлорацетилхлорида и алкилхлорформиатов;
- амидоалкилирование гетероциклических аминов с 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолами;
- проведение реакций 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с изотиоцианатами;
- осуществление реакций гетероциклизации 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин;
- проведение реакций 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолов с калий тиоцианатом (KSCN), аммоний тиоцианатом (NH₄SCN) и тиомочевинной (NH₂C(S)NH₂);
- установление строения синтезированных соединений физическими методами исследований и поиск среди них биологически активных веществ.

Объектами исследования являются 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион и его синтезированные новые производные.

Предметом исследования являются 2-алкилтио-, 2-алкилтио-5-(N-ацетил-(N-хлорацетил)амида)-1,3,4-тиадиазолы, N-(2-алкилтио-5-ацетида)-1,3,4-тиадиазолил)-(пиперидин, морфолин, цитизины), 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевины, полученные взаимодействием 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с электрофильными реагентами, и условия синтеза их производных реакциями гетероциклизации, определение физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Методы тонкой органической химии, ИК-, УФ-, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ (РСА), масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография (ТСХ) и *in vitro* биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

- впервые систематически изучено взаимодействие 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с различными электрофильными агентами и выявлены основные факторы, влияющие на протекание реакций;
- осуществлено селективное алкилирование 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона алкилгалогенидами и установлено образование только S-алкилпроизводных;
- впервые синтезированы новые перспективные бициклические производные 1,3,4-тиадиазол-2-тиона, имеющие в своей молекуле тиазолидин-4-он, 3-фенилтиазаолидин-4-он и 3,4-дифенилтиазаол-2(3H)-иминные фрагменты;
- впервые установлено образование нового аннелированного 1,3,4-тиадиазолопиримидина при взаимодействии 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-

фенилтиомочевинины с малоновой кислотой и предложен предполагаемый механизм реакции.

Практические результаты исследования:

созданы эффективные методы синтеза 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов, содержащих в своей молекуле реакционноспособную амино группу;

разработаны удобные методы получения соединений имеющих химически активные фрагменты (хлорацетил, тиомочевина) и фармакофорные гетероциклы (тиазолидин-4-он, цитизин);

созданы оптимальные способы синтеза 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин, являющихся важными синтонами при получении новых гетероциклических соединений;

на основе 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов разработаны удобные методы гетероциклизации для получения новых бигетероциклических соединений;

среди синтезированных соединений выявлены вещества с инсектицидной и цитотоксической активностью, а также с избирательным антимикробным действием.

Достоверность результатов исследования достигнута применением современных методов исследований: УФ-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (ТСХ, колоночная) и биологических методов (*in vitro*), а также опубликованием полученных данных в реферируемых журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что впервые систематически осуществлены реакции 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона электрофильными и нуклеофильными реагентами и были выявлены факторы, влияющие на ход процессов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в синтезе 67 соединений, 47 из которых новые, введении результатов РСА 12 соединений в международную базу Кембриджского центра структурных данных, разработке эффективных методов получения практически значимых производных с фрагментами ацетила-, хлорацетила-, мочевины, тиазолидин-4-она, 3-фенилтиазолидин-4-она, 3,4-дифенилтиазол-2(3H)-имина, тиазола и бициклических производных, а также выявлении среди синтезированных соединений веществ с инсектицидной, цитотоксической и противовоспалительной активностью.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по синтезу производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона и исследования эффективных методов их последующих модификаций:

введены в международную базу Кембриджского центра структурных данных результаты рентгеноструктурного анализа 2-этилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола, 2-пропилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола, 2-бутилтио-5-амино-1,3,4-

тиадиазола, 2-амилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола, 2-гексилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола и пропил-, изобутил-(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамата (The Cambridge Structural Database, CCDC, 1476419, 1476420, 1515377, 1515378, 1984013, 1984018, 1984019, 1984021, 2118098, 2118099, 2206065, 2206066). В результате эти данные дали возможность установления структур аналогичных гетероциклических соединений;

ряд новых синтезированных производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона использованы в научном проекте *ФА-Ф-6-009*: «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активности природных соединений и их синтетических производных» для определения антимикробной активности веществ (Справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-2975 от 28 октября 2021 года). В результате среди изученных веществ выявлены 1,3,4-тиадиазолы обладающие ингибирующим действием по отношению к грамположительным бактериям - *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были доложены и обсуждены на 14 конференциях, в том числе 7 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 23 научных работ, из них 5 статей в республиканских и 4 в зарубежных и международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных результатов диссертации на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

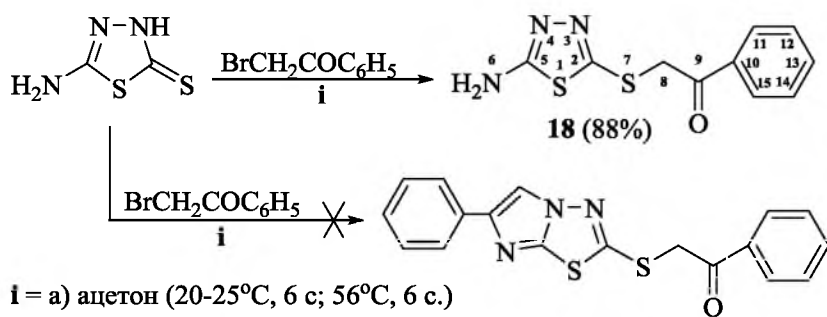
Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Обзор литературных данных по синтезу и химическим превращениям производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона» приводится обзор местных и зарубежных литературных данных по теме работы, которые обобщены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа литературных данных определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

группы (C=S) при 1476-1488 см⁻¹, проявление поглощений NH₂ группы в близких пределах 3261-3309 см⁻¹ как у исходного тиона **1** (3248 см⁻¹), наличие в ¹H ЯМР спектрах соединений **2-11** триплетных сигналов протонов S-CH₂ в районе 3.01-3.92 м.д., синглетных сигналов при 4.24-4.35 м.д. для **12-17** и для **22-27** при 3.83-3.92 м.д., максимумы поглощения при 281-285 нм в УФ-спектрах, а также результаты рентгеноструктурного анализа (РСА) 3 соединений (1-3 рисунки) подтверждают структуру S-алкил производных. Наблюдается повышение выхода продуктов по мере удлинения углеродной цепи гомологического ряда (C₁-C₉) алкилгалогенидов.

Реакции 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с фенацил бромидом.

Реакции алкилирования тиадиазолтиона (**1**) с фенацил бромидом (BrCH₂COC₆H₅) проводились в соотношении 1:1 и 1:2 в ацетоне, этаноле и диоксане при комнатной, а также при температуре кипения растворителей в течение 6 часов:



- i** = а) ацетон (20-25°C, 6 с; 56°C, 6 с.)
 б) этанол (20-25°C, 6 с; 78°C, 6 с.)
 в) диоксан (20-25°C, 6 с; 101°C, 6 с.)

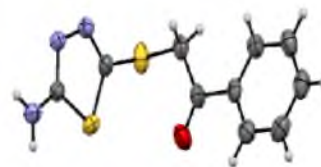


Рис. 4 Структура соединения **18** в кристалле.

Во всех реакционных условиях были получены соединения в виде белого порошка с одинаковыми значениями R_f и температуры плавления. При этом было установлено, что выходы в ацетоне были относительно выше (77-88%), в этаноле (74-84%) и в диоксане при соотношении реагентов 1:1 при комнатной температуре 36%, при температуре (101°C) кипения растворителя составило 50%. Продукт реакции, проведенной в диоксане при 101°C в соотношении 1:2 не выделен (реакционная смесь осмолилась). В ИК-спектре полученного соединения **18** наблюдается появление новой полосы поглощения C=O группы при 1694 см⁻¹, а также сохранение полосы поглощения, соответствующей NH₂ группе при 3259 см⁻¹. Наличие в ¹H ЯМР спектре данного вещества синглетного сигнала протонов S-CH₂ при 4.78 м.д., уширенного синглета при 7.28 м.д. NH₂ группы, сигналов протонов фенильной группы при 7.52 м.д. (2H, т, J=8, ArH-12,14), 7.64 (1H, т, J=7.4, ArH-13), 7.97 (2H, дд, J=1.2, 8.2, ArH-15,11) и данные соответствующих углеродных атомов в ¹³C ЯМР спектре - 42.13 м.д. (C-8), 129.05 (C-12,14), 129.36 (C-11,15), 134.29 (C-13), 135.70 (C-10), 149.77 (C-2), 170.35 (C-5), 193.95 (C-9), а также результаты РСА (4-рисунок) подтверждают, что синтезированный продукт является 2-фенацилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолом

18. Таким образом в изученных реакционных условиях (растворители ацетон, этанол, диоксан при 20-25, 56, 78, 101°C) получены только S-продукты, установлено, что при этом не происходит гетероциклизация с образованием ожидаемого циклического продукта 19.

Ацилирование 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с ацетилхлоридом, хлорацетилхлоридом и алкиловыми эфирами хлормуравьиной кислоты. С целью синтеза новых производных по функциональной амино группе 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов изучены реакции ацилирования с ацетилхлоридом (АХ), хлорацетилхлоридом (ХАХ) и алкиловыми (пропил, изо-бутил) эфирами хлормуравьиной кислоты. Реакции 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов **2-12**, **20** с ацилирующими агентами (АА) проводились удобным и имеющим препаративное значение методом в безводном бензоле, при комнатной температуре в мольных соотношениях **2-12**, **20**:АА:ТЭА - 1:1.1:1.5. В результате были синтезированы целевые 2-алкилтио-5-(N-ацетиламино)-1,3,4-тиадиазолы **28-39** (76-95%), 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолы **40-51** (70-93%), а также алкил(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматы **53,54** (83, 86%):

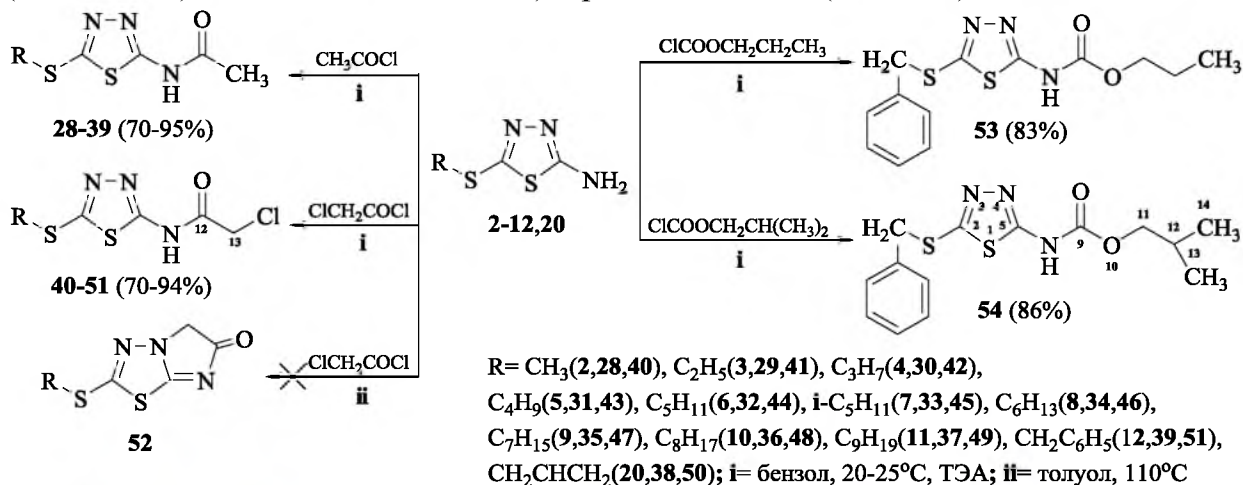


Рис. 5 Структура

соединения **29** в кристалле.

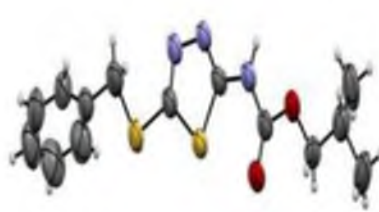


Рис. 6 Структура

соединения **54** в кристалле.

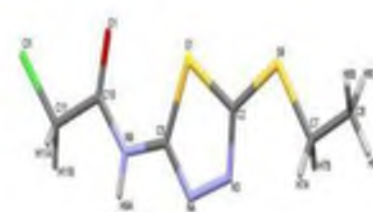


Рис.7 Структура

соединения **41** в кристалле.

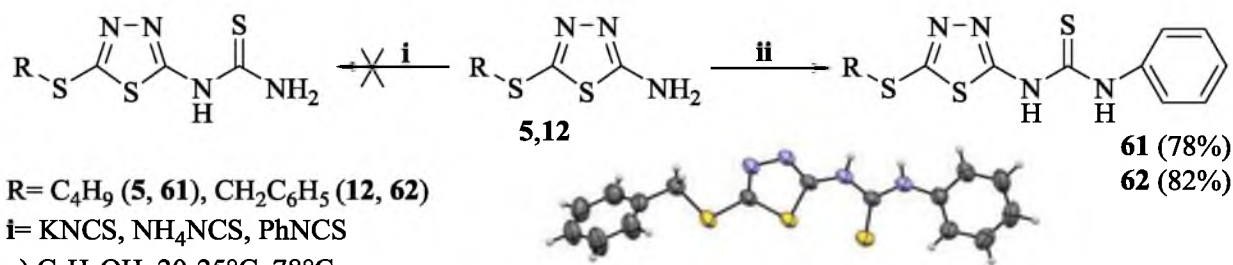
В ¹H ЯМР спектрах 2-алкилтио-5-(N-ацетиламино)-1,3,4-тиадиазолов **28-39**, 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолов **40-51** и алкил(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматов **53,54** сигналы протонов амидо группы (NH-(C=O)-) проявляются в виде уширенного синглета при 11.33-11.71, 12.51-12.94, а также 12.01-12.02 м.д. соответственно. Отличие этих сигналов от показателей химического сдвига незамещенной NH₂ группы исходных соединений **2-12**, **20** проявляющейся в более сильном поле (5.27-

В ИК-спектрах соединений **55,57,59** наблюдаются частоты поглощений амидного карбонила (-NH-CO-CH₂-) при 1694-1703 см⁻¹, NH- группы при 3154-3167 см⁻¹, тогда как поглощения этих групп в соединениях **56,58,60** проявляются в пределах 1690-1700 см⁻¹ и 3133-3157 см⁻¹ соответственно. В соединениях N-(2-амилтио-5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазолил)-цитизин **59** и N-(2-нонилтио-5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазолил)-цитизин **60** наблюдаются полосы поглощения α-пиридонного цикла фрагмента цитизина при 1647-1650 см⁻¹ и 796-798 см⁻¹, отсутствующие в спектрах исходных соединений **44,49**. Протон NH группы соединений **55-60** в ¹H ЯМР-спектрах проявляется в виде синглета в пределах 8.63-10.32 м.д. Протоны морфолинного цикла соединений **57** и **58** дают резонансные сигналы при 3.34-3.94 м.д. При этом протоны α,α' углеродных атомов за счет влияния атома азота проявляются в более слабом 3.88-3.94 м.д. поле, а протоны при β,β' углеродах, расположенные рядом с атомом кислорода морфолинового фрагмента молекулы, в более сильном поле 3.34-3.38. м.д. Протоны при β,β' углерода пиперидинного фрагмента соединений **55** и **56** наблюдаются в пределах 1.78-1.81 м.д., протоны α,α' углерода 3.39-3.41 м.д., а также протоны в положении γ при 1.58-1.61 м.д. В ¹H ЯМР спектрах соединений N-(2-амил-, нонилтио-5-ацетамидо-1,3,4-тиадиазолил)-цитизины **59, 60** имеются сигналы протонов фрагмента цитизина и протонов метиленовой группы N-CH₂-CO находящийся в виде связывающего мостика с азотом N-12' цитизина. Если сигналы протонов данной группы в исходных соединениях **44** и **49** наблюдаются в виде синглета, а в цитизиновых производных **59,60** они меняются на сигналы в виде дублет дублет и смещаются соответственно из 4.36-4.38 м.д. в более сильное поле при 3.25-3.27 м.д. Другие протоны (H3'- H13') цитизинового фрагмента проявляются в пределах 1.79-7.25 м.д. характерных для цитизина. Строение полученных соединений **55-60** также подтверждают данные ¹³C ЯМР спектров. Сигнал углерода C-8 (C7-CH₂-) при 42.27-42.30 м.д. в исходных веществах **44** и **49** после обмена атома хлора на фрагмент амина (RR'N-CH₂-) в соединениях **55-60** смещен существенно на более слабое поле - 57.93-63.23 м.д. Таким образом, в результате амидоалкиллирования гетероциклических аминов хлорацетиламидами **44,49** получены новые, ранее не описанные в литературе соединения **55-60**, имеющие в своей молекуле гетероцикл 1,3,4-тиадиазол-2-тион и фрагменты пиперидина, морфолина, а также природного алкалоида цитизина.

Реакции 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с изотиоционатами.

С целью синтеза и изучения дальнейших модификаций производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, содержащих тиомочевинный фрагмент, мы

проводили реакции с изотиоцианатами (PhNCS, KNCS, NH₄NCS) в разных растворителях при участии KOH, ТЭА и K₂CO₃ на примере 2-бутилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола **5** и 2-бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов **12**:



R= C₄H₉ (**5**, **61**), CH₂C₆H₅ (**12**, **62**)

i= KNCS, NH₄NCS, PhNCS

a) C₂H₅OH, 20-25°C, 78°C;

b) DMFA, KOH, 20-25°C, 153°C;

c) диоксан, 20-25°C, 101°C

ii= PhNCS DMFA, KOH, 20-25°C

Рис.8 Структура соединения **62** в кристалле.

В результате реакций были получены с хорошими выходами (78%, 82%) целевые продукты только с фенилизотиоцианатом - 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевина **61**, а также 2-бензилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевина **62** в опытах проведенных в диметилформамиде с участием KOH при комнатной температуре (20-25°C) в течение 5 часов. Полученные результаты существенно выше выходов (50-63%), приведенных в литературе, что показывает об эффективности данного метода. Следует отметить, что во всех реакционных условиях производные с KNCS и NH₄NCS не были получены. В ИК-спектрах синтезированных соединений **61**, **62** можно наблюдать наличие полос поглощения двух NH и C=S групп тиомочевинного остатка соответственно при 3190-3195 см⁻¹, 3324-3325 см⁻¹ и 1241-1243 см⁻¹. В ¹H ЯМР спектрах соединения **61** синглетные сигналы протонов двух NH мочевинной группы наблюдаются при 10.42 и 13.72 м.д. вместо сигналов (5.60 м.д.) протонов незамещенного NH₂, тогда как эти же протоны в соединении **62** проявляются в несколько сильном поле - 7.07 и 10.20 м.д. Вместе с этим наличие в соединениях **61,62** сигналов при 7.11-7.65 м.д. протонов фенильного кольца фенилтиомочевины, отсутствующего в исходных соединениях **5,12** в свойственных пределах для ароматических веществ, сигналы соответствующих углеродных атомов в ¹³C ЯМР спектрах, а также результаты масс спектров и РСА (рисунки-8) полностью подтверждают строение производных **61,62** с фрагментом фенилтиомочевины.

Реакции гетероциклизации производных 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов. Реакции гетероциклизации 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты и фенацил бромидом. Как известно, многие соединения, содержащие в своём составе тиазолидин-4-он и тиазольные гетероциклы, проявляют различные фармакологические активности. Вместе с этим, наличие в молекуле подобных соединений активных -CH=, CH₂- и C=O групп показывают большой интерес для синтеза подобных веществ и проведения исследований с ними. Эксперименты проводились с реакциями 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-

5-фенилтиомочевины **61,62**, этилового эфира хлоруксусной кислоты, а также фенацил бромида в эквимольных количествах реагентов в этаноле при комнатной и температуре кипения растворителя с участием ТЭА и без триэтиламина в течение 6 часов. В результате синтезированы продукты реакции циклизации, новые 5-((2-алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино-3-фенилтиазолидин-4-оны **63,64** и N-(5-(алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,4-дифенилтиазол-2(3H)-имины **65,66** только с ТЭА - 15-20% при комнатной температуре, а при температуре кипения растворителя 71, 80% и 77, 70% соответственно:

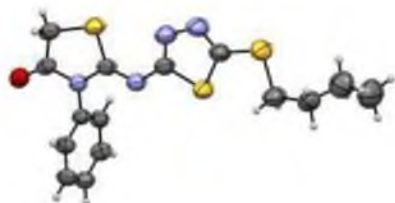
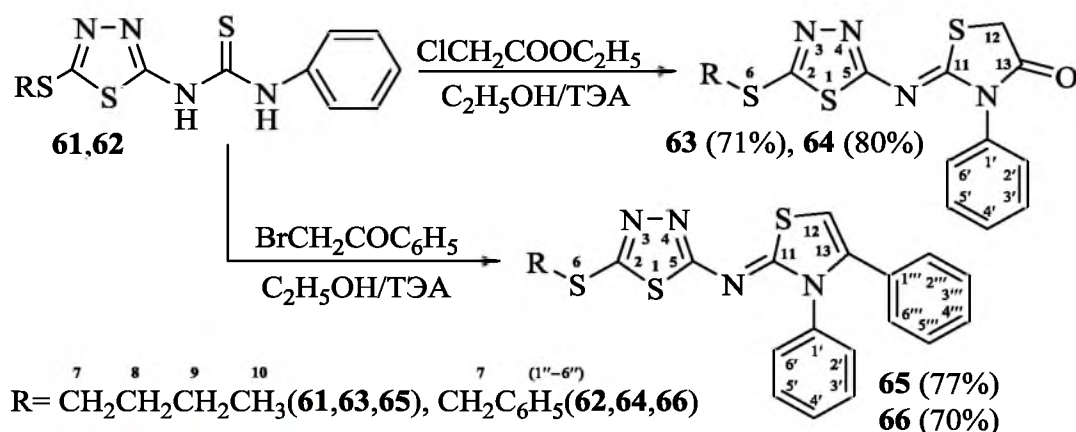


Рис. 9 Структура соединения **63** в кристалле.

В ИК-спектре продукта циклизации (**63**) исчезают полосы поглощения фрагмента фенилтиомочевины ($\text{NHCSNHC}_6\text{H}_5$) исходного соединения **61** при $3190\text{-}3325\text{ см}^{-1}$ и $1241\text{-}1243\text{ см}^{-1}$, появляются новые полосы поглощения при $2930\text{-}2957\text{ см}^{-1}$ соответствующие CH_2 , 1731 см^{-1} для $\text{C}=\text{O}$ и 1555 см^{-1} $-\text{N}=\text{C}$ группам. В ^1H ЯМР спектре этого же **63** соединения при 4.07 м.д. наблюдается синглетный сигнал протонов новой метиленовой группы неимевшегося в соединении **61**. Результаты ^{13}C ЯМР - 13.69(C-10), 22.01(C-9), 31.31(C-8), 33.41(C-7), 34.27(C-12), 128.15(C-2',6'), 129.44(C-4'), 125.55(C-3',5'), 162.77(C-2), 163.82(C-11), 170.05(C-13), 171.74(C-5) м.д. и масс спектров ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_3$, 365 m/z (M^+)), а также данные РСА (9-рисунок) полностью соответствуют предлагаемой структуре. Полоса поглощения новой $-\text{N}=\text{C}$ группы при 1509 см^{-1} наблюдается в ИК-спектре полученного соединения **65**. А в ^1H ЯМР спектре исчезают сигналы протонов фрагмента мочевины исходного соединения **61**, появляются синглетные сигналы метинной группы ($-\text{CH}=\text{}$) нового тиазольного кольца при 6.52 м.д.. Наблюдаются мультиплетные сигналы 10 ти протонов двух фенильных групп дифенилтиазольного кольца в пределах 7.06-7.37 м.д. и в виде 0.92 м.д. (3H , т, $J=7.3$, $-\text{CH}_3$), 1.44 (2H , секстет, $J=7.4$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 (2H , квинтет, $J=7.3$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.23 (2H, т, $J=7.3$, S- CH_2) протоны S-бутильной группы. В ^{13}C ЯМР спектре соединения **65** наблюдаются сигналы всех углеродных атомов соответствующих его структуре: 13.70(C-10), 22.00(C-9), 31.52(C-8), 33.56(C-7), 104.55(C-12), 128.43(6',2'), 128.51(6'',2''), 128.85(4',4''), 128.96(5',5''), 129.06(3',3''), 130.84(C-1''), 137.24(C-1'), 139.68(C-13), 158.53(C-11), 162.90(C-2), 172.10(C-5). Сигналы углерода C-12 в виде CH_2 тиазолидинного кольца соединения **63** проявляются в сильном поле при 34.27 м.д., тогда как в соединении **65** сигналы этого же углеродного атома при переходе в форму $-\text{CH}=\text{C}=\text{N}-$ существенно смещаются в слабое поле - 104.55 м.д. В отличие от этого в случае соединения **63** сигнал атома C-13 в виде $\text{C}=\text{O}$ наблюдается при более слабых пределах 170.04 м.д., а в соединении **65** сигналы этого углерода в виде $\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ смещены в относительно сильное поле - 139.68 м.д. Таким образом, выявлены оптимальные условия ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, ТЭА, 78°C) получения новых бигетероциклических соединений **63-66**, содержащих в своём составе функциональные группы (CH_2- , $\text{CH}=\text{C}=\text{N}-$, $\text{C}=\text{O}$), удобные для проведения последующих модификаций и их строения полностью охарактеризованы спектральными методами.

Реакции гетероциклизации 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин с малоновой кислотой. Исходя из наличия в составе 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин **61,62** группы $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{NH}-\text{Ph}$, на основе этих веществ для получения новых бигетероциклических соединений с 3-фенил-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионным гетероциклом были изучены их реакции с малоновой кислотой:

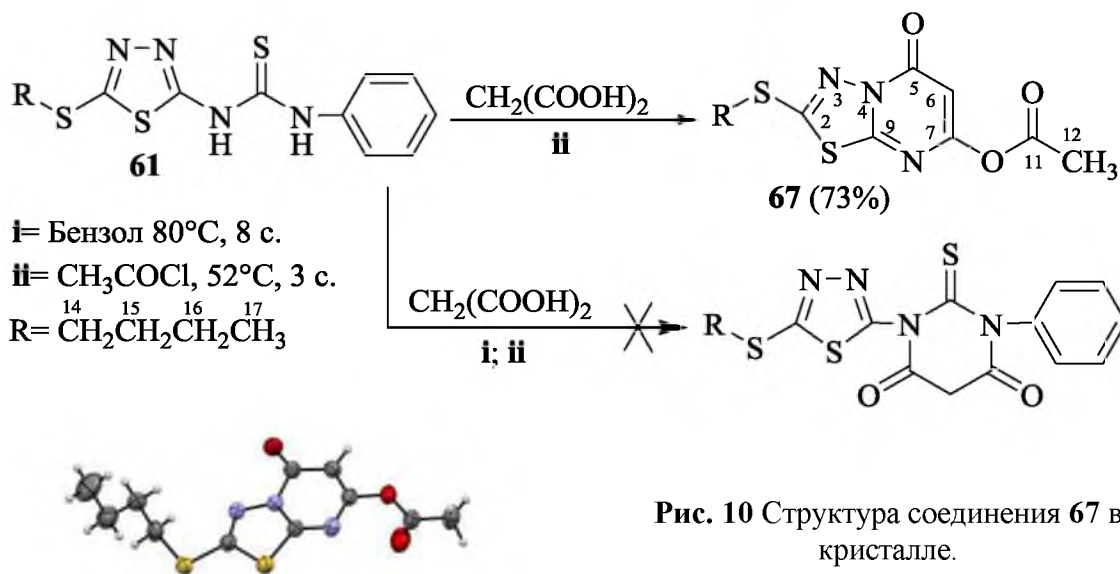
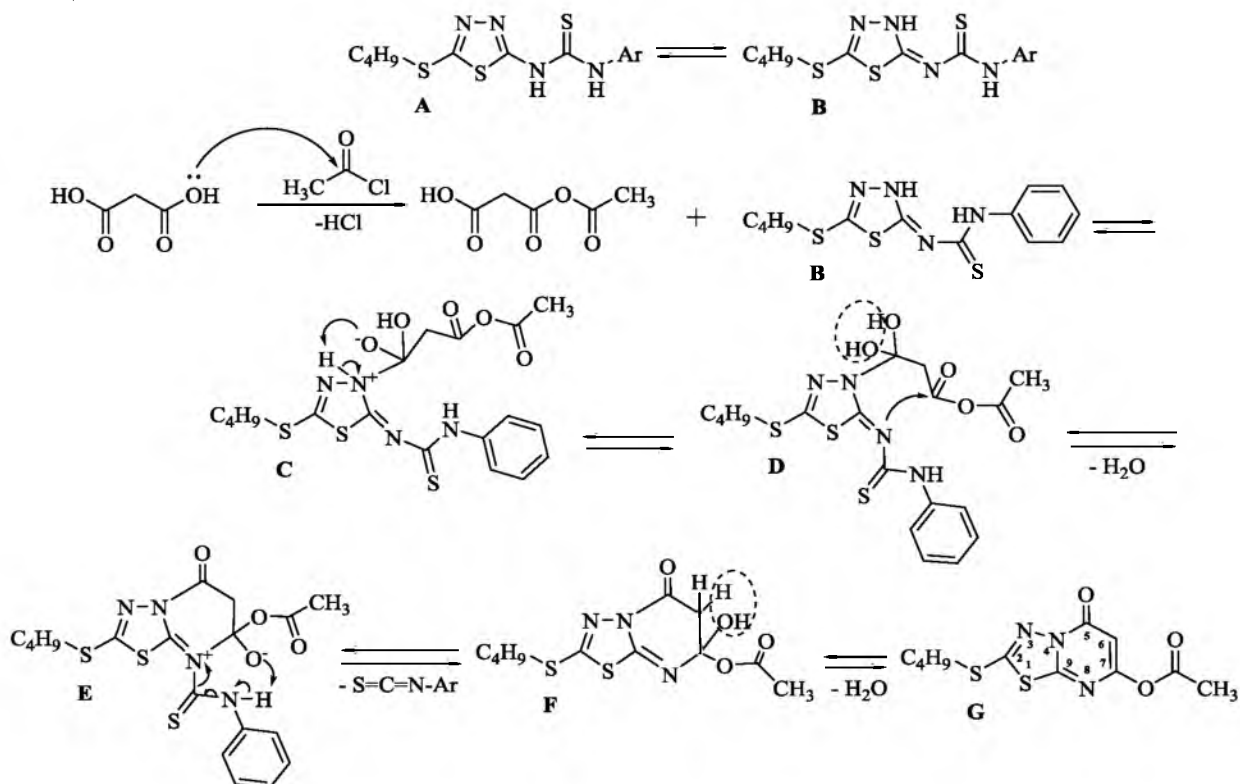


Рис. 10 Структура соединения **67** в кристалле.

Реакции проводились на примере 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин **61** кипячением равных его количеств и малоновой кислоты в бензоле (80°C , 8 ч.) и ацетилхлориде ($51-52^\circ\text{C}$, 3 ч.). При этом, только из опыта, проведенного в ацетилхлориде, было выделено с выходом 73% соединение в виде бледно жёлтых кристаллов с температурой плавления $176-177^\circ\text{C}$ (этанол) и значением $R_f=0.51$ (эти показатели для вещества **61** $200-201^\circ\text{C}$, $R_f=0.72$). ^1H

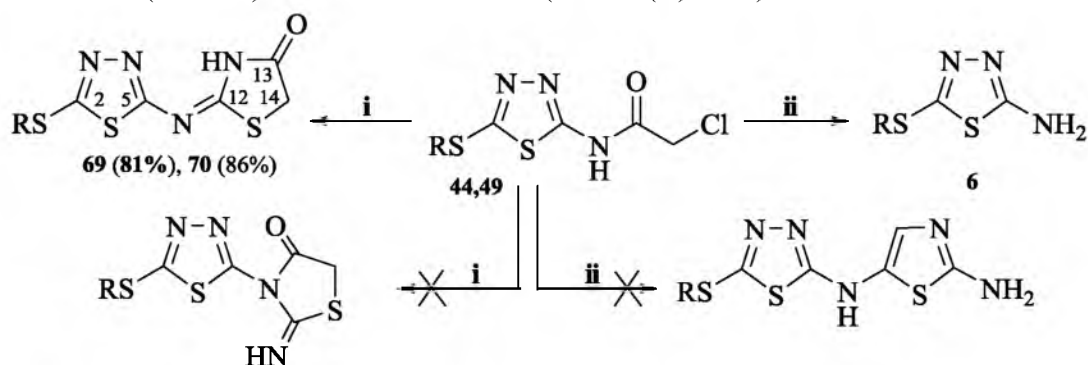
ЯМР спектр вещества **67** показал отсутствие сигналов протонов метиленовых и фенильных групп фрагмента 3-фенил-2-тиоксодигидропиримидин-4,6(1H,5H)-диона, образование которого ожидалось при циклизации группы NH-C(S)-NH-Ph вещества **61**. Но в этом спектре были установлены при 2.25 м.д. трех протонные и при 6.04 м.д. однопротонные синглетные сигналы, соответствующие CH₃ и CH группам. Эти сведения нашли своё подтверждение и по ¹³C ЯМР спектру - не были обнаружены в составе соединения **68** возможные сигналы алициклического углеродного атома при 42 м.д. углеродов фенильной группы в пределах 120-140 м.д. и углерода C=S группы при 178 м.д. Но в отличие от этого в спектре соединения **67** фиксировались сигналы углерода (C-6) в C=N группе кольца при 98.41 м.д. и при 21.80 м.д. для углеродного атома (C-12) в CH₃ ацетильной группы. Кроме сигналов указанных углеродных атомов в спектре вещества **67** имеются углероды S-C₄H₉ - при 13.89 м.д. (C-17), 21.27 (C-16), 30.87 (C-15), 33.26 (C-14), углероды в тиadiaзольном кольце - 156.33 м.д. (C-2), 160.33 (C-9), углероды в пиримидиновом кольце - 161.48 м.д. (C-7), 162.31 (C-5) и четвертичный углеродный атом в ацетатном фрагменте - 167.21 (C-11) м.д. Наличие в ИК-спектре соединения **67** сигналов поглощения CH=C группы при 1471 см⁻¹, -N=C 1519 см⁻¹, двух C=O групп при 1708 см⁻¹ и 1769 см⁻¹, а также образование в масс спектре молекулярного иона соответствующего фрагмента (C₁₁H₁₃N₃O₃S₂, m/z 300 (M⁺)) в совокупности с данными ¹H и ¹³C ЯМР спектров даёт основание для определения этого вещества как 2-(бутилтио)-5-оксо-5H-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-илацетат **67**.



Таким образом, в результате реакции (ацетил хлорид, 51-52 °С, 3 ч.) равных количеств 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевины **61** и малоновой

кислоты получено с хорошим (73%) выходом неопианное в научной литературе новое соединение, основу которого составляет конденсированный 1,3,4-тиадиазолопиримидинный гетероцикл - 2-(бутилтио)-5-оксо-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-илацетат **67** и предложен предполагаемый механизм его образования.

Реакции 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолов с KSCN, NH₄SCN и NH₂C(S)NH₂. Продолжая изучения химических превращений 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов на примере 2-амил(нонил)тио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолов **44,49** были осуществлены реакции с аммоний тиоцианатом (NH₄SCN), калий тиоцианатом (KSCN) и тиомочевинной (NH₂C(S)NH₂):



i = KSCN, NH₄SCN, a) спирт (78°C), b) ацетон (56°C), c) ДМФА (90-100°C)

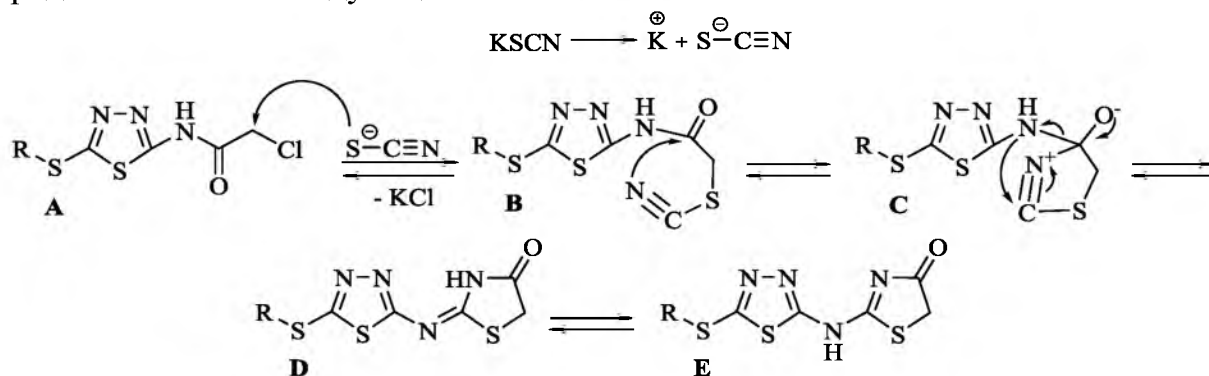
ii = CS(NH₂)₂, Na₂CO₃, CH₃OH (65°C)

R = CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (**6,44,69**), CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (**49,70**)

Реакции проводились нагреванием эквимольных количеств 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолов **44,49** и NH₄SCN, KSCN при температуре кипения этилового спирта и ацетона, а также в ДМФА при 95-100 °С в течение 3 часов. При этом самые высокие (87% и 81%) выходы продукта реакции с NH₄SCN и KSCN достигнуты при кипячении в этаноле, в ацетоне выходы составляли 78% и 74% соответственно. В опытах, проведенных в ДМФА, новый продукт обнаружен только ТСХ.

В ИК-спектре синтезированного соединения **69** наблюдаются поглощения при 3170 см⁻¹ NH группы, 2955 см⁻¹ - CH₂, 1735 см⁻¹ - C=O и при 1590 см⁻¹ C=N в цикле. В ¹H ЯМР спектре синглетные сигналы протонов фрагмента -C(O)-CH₂ вещества **69** являющегося исходным для соединения **44** смещены с 4.38 м.д. в более сильную область - 3.98 м.д. и сигналы протонов NH группы в виде уширенного синглета соответственно с 12.91 м.д. в 12.17 м.д. Наблюдается смещение в ¹³C ЯМР спектре сигнала метиленного углерода (C-14) фрагмента -C(O)-CH₂ соединения **44** с 42.30 м.д. в более сильное поле, и наоборот сигнала C=O (C-13) с 165.14 м.д. в более слабое поле 173.88 м.д. Помимо этого в этом спектре обнаружен сигнал отсутствующего в веществе **44** нового четвертичного атома углерода (C-12) при 165.53 м.д. Спектральные (ИК-, ¹³C и ¹H ЯМР) данные и результаты масс

спектра ($C_{10}H_{14}N_4OS_3$, m/z 303(M^+)) полностью подтверждают строение нового 2-((5-амилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино)тиазолидин-4-она **69**. Таким образом, в результате реакций 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламидо)-1,3,4-тиадиазолов с NH_4SCN и $KSCN$ происходит гетероциклизация, что позволило найти удобный способ синтеза новых бигетероциклических соединений - 2-(5- алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил(имино)тиазолидин-4-онов, содержащих 1,3,4-тиадиазол и тиазолидин-4-он, дающий возможность проведения последующих химических превращений. Предполагаемый механизм синтезированных соединений **69** и **70** можно представить нижеследующие:



Следует отметить, что в реакции 2-амилтио-5-(N-хлорацетиламидо)-1,3,4-тиадиазола **44** с тиомочевинной ($NH_2C(S)NH_2$) в метаноле с участием Na_2CO_3 не происходит ожидаемая гетероциклизация, вместо этого получается исходный алкильный продукт - 2-амилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **6**.

В главе диссертации “**Биологическая активность синтезированных соединений**” приведены результаты изучения биологической активности полученных соединений. Биотесты выполнены в Отделе органического синтеза и защиты растений и в лаборатории Молекулярной генетики Института химии растительных веществ.

Фунгицидная, ростостимулирующая и ингибирующая активность. Первичный скрининг в лабораторных условиях полученных соединений **2-11** показал их низкую фунгицидную активность в отношении *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз) и *Fusarium oxysporum* (фузариум). Ростостимулирующая и ингибирующая активности изучены на примере соединений **2-11**, **23**, **25-27** в 1.0, 0.1, 0.01, 0.001 % -ных концентрациях веществ (эталон Гранстар 75%, в.г). Было установлено, что соединения **2**, **23**, **25-27** в концентрациях 1.0, 0.1% обладают ингибирующей активностью в обоих тестовых растениях (пшеница - однодольное и огурец - двудольное).

Инсектицидная активность. Инсектицидная активность синтезированных алкил производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона (**Г 1-11**) исследована по отношению к вредителям фруктовых деревьев - яблоневого тли (*Aphis pomi*) и четырёхпятнистой зерновки (*Callosobruchus maculatus*) в концентрациях 0.1%, 0.01%, 0.001% (эталон - карбафос). Установлено, что

биологическая эффективность соединения **T-1** в каждой концентрации была самой высокой (100%), активность соединения **T-2** в этих концентрациях составляло 100, 90 и 80% соответственно. Эти данные также подтверждены следующими этапами испытаний в условиях закрытого грунта (теплица). Полученные результаты показывают о перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Противомикробная и противогрибковая активность. Из S-алкилпроизводных не замещенный в бензилном кольце 2-бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол **12** и производные имеющие в 2,6-положениях атомы хлора и фтора показали слабую (6-7 мм) активность только против грамотрицательной *Escherichia coli*. Алкиловые эфиры [5-Амино-(1,3,4-тиадиазол)-2-илтио] уксусной кислоты (**23-27**) проявляют слабую (6-7мм) активность только против грамотрицательной *Escherichia coli*, а бутиловый (**25**) и амиловые (**26**) эфиры проявляют более сильную (8-10 мм) активность против грамположительной бактерии *Bacillus subtilis*. Производные 2-алкилтио-5-(N-ацетил(хлорацетил)амидо)-1,3,4-тиадиазолов, содержащие N-ацетильную группу **28-38**, не проявляли активности ни в одном из исследованных тестов, замена N-ацетильной группы на N-хлорацетильную группу (соединения **40-50**) привела к резкому изменению результатов. При этом зона ингибирования 2-метилтио-5-(N-хлорацетил)-амино-1,3,4-тиадиазола **40** составляет 13-14 мм для грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, для грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* соответственно 10-11 мм и 12-13 мм, а против штамма *Candida albicans* - 8-9 мм. Однако, при увеличении длины S-алкильной цепи активность к грамположительным бактериям *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* снижается до бутильного радикала до 6-8 мм, причем в следующих алкильных радикалах можно наблюдать полную потерю активности.

Цитотоксическая активность. Некоторые из синтезированных соединений были испытаны на активность в отношении раковых клеток, таких как карцинома шейки матки (**HeLa**) и аденокарцинома гортани (**HEp-2**), с использованием современного метода *in vitro*. В полученных результатах 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион **1**, 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолы **2-11**, 2-замещенные бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолы **12-17**, 2-алкилтио-5-(N-ацетиламино)-1,3,4-тиадиазолы **28-39** не проявляли активности в отношении тестируемых раковых клеток. Однако было обнаружено, что в 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламино)-1,3,4-тиадиазолах **40-51**, содержащие атом Cl, в зависимости от размера алкильного радикала в S-алкильной группе проявляется активность в отношении клеток **HeLa** и **HEp-2**. При этом наблюдается увеличение активности с удлинением S-алкильного радикала и самые высокие результаты выявленные (IC₅₀, μM) у соединений, содержащих C₄H₉ и C₅H₁₁ группы, составляли 42,9±5,0, 71,5±2,9 для соединения **43** и 37,9±2,1, 56,6±2,0 для соединения **44** соответственно. Эти показатели близки или несколько превышают результаты (38±2,5, 68,6±3,4) препарата сравнения цисплатина.

Наблюдалось снижение активности в отношении обеих клеток по мере удлинения алкильного радикала после бутильного, а также замены на ароматический бензильный радикал. На основании полученных результатов был найден ряд взаимосвязи «структура-активность» в зависимости от размера S-алкильного радикала в 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолах.

Противовоспалительную активность оценивали в лабораторных условиях на тестах ингибирования протеиназы. При этом было установлено, что соединения **46**, **49**, включая новые бигетероциклические соединения **65** и **69** в концентрации 100 мкМ, показывали результаты равные или превосходящие результаты препарата сравнения диклофенака и эти результаты дают основание для продолжения данных исследований в будущем.

В четвертой главе диссертации приведена экспериментальная часть, методики проведения химических превращений и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведен систематический синтез производных 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, их селективное алкилирование, ацилирование и гетероциклизация с получением **67** соединений (47 новых), строение которых полностью доказано современными физическими методами исследований.

2. Выявлено, что алкилирование 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с алкилгалогенидами проходит региоселективно и образуются S-алкилпроизводные.

3. Впервые выявлены оптимальные условия получения новых перспективных 1,3,4-тиадиазолов, содержащих реакционноспособные (CH_2 -, $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$) группы на основе 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин.

4. Выявлены удобные методы синтеза новых бигетероциклических соединений, содержащих в своей молекуле фармакофорный тиазолидин-4-онный цикл реакцией гетероциклизации 2-алкилтио-5-(N-хлорацетиламида)-1,3,4-тиадиазолов с аммоний и калийтиоционатами.

5. Впервые разработан многокомпонентный одnoreакторный метод синтеза новых аннелированных тиадиазолопиримидинов взаимодействием 2-бутилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевины, малоновой кислоты и ацетил хлорида, предложен предполагаемый механизм реакции.

6. Среди синтезированных новых соединений обнаружены вещества, обладающие инсектицидной, цитотоксической, противовоспалительной и противомикробной активностью, и выявлена закономерность «строение-биологическая активность».

7. Разработанные методы синтеза и модификаций, механизмы реакций, а также результаты рентгеноструктурного анализа (РСА) 12 соединений, включенных в Международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, имеют теоретическое и практическое значение при изучении строения гетероциклических соединений в органической химии.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

TOSHMURODOV TURDIBEK TURSUNMURATOVICH

**SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF DERIVATIVES
5-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLE-2-THIONE**

02.00.03 - Organic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent - 2023

The title of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2019.2.Phl/K209.

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziyo.net)

Scientific supervisor: Ziyev Abdulkhakim
Candidate of Chemical Sciences

Official opponents: Khudjayiyuzov Khamid
Doctor of Chemical Sciences

Kholikov Tursunali
Doctor of Chemical Sciences

Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institut

Defense will take place on 3 may 2023 year 14⁰⁰ at the meeting of the Scientific council DSc. 02/30.01.2020/K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: Tashkent 100170, M. Ulugbek street 77. Phone: +99871 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number 21) (Address: Tashkent 100170, M. Ulugbek street 77. Phone: +99871 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru)

Abstract of the dissertation is distributed on 20. april 2023

(protocol at the register No 7 dated 20.04.2023)



Sh.Sh. Sagdullaev

Chairman of Scientific Council on awarding of scientific degrees, doctor of technical sciences, professor

N.K. Khidirova

Scientific Secretary of Scientific Council on awarding of scientific degrees, candidate of chemical sciences, senior researcher

E.Kh. Botirov

Chairman of Scientific seminar under Scientific Council on awarding of scientific degrees, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is the synthesis and conduct of chemical transformations of new derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione, as well as the determination of their physicochemical properties and biological activity.

The objects of research are 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione and its synthesized new derivatives.

The scientific novelty of the research is as follows:

- for the first time systematically studied the interaction of 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione with various electrophilic agents and identified the main factors affecting the course of reactions;

- selective alkylation of 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione with alkyl halides was carried out and the formation of only S-alkyl derivatives was established;

- for the first time new promising bicyclic derivatives of 1,3,4-thiadiazol-2-thione having in their molecule thiazolidin-4-one, 3-phenyl-thiazolidin-4-one and 3,4-diphenylthiazol-2(3H)-imine fragments were synthesized;

- for the first time the formation of a new annealed 1,3,4-thiadiazolopyrimidine was established during the interaction of 2-butylthio-1,3,4-thiadiazol-5-phenylthiourea with malonic acid and a reaction mechanism was proposed.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the synthesis of 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione derivatives and the study of effective methods for their subsequent modifications:

the results of X-ray diffraction analysis of 2-ethylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-propylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-butylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-amylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-hexylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-heptylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-octylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-butylthio-5-(N-acetylamido)-1,3,4-thiadiazole, 2-benzylthio-5-amino-1,3,4-thiadiazole, 2-(2-chloro-6-fluorobenzylthio)-5-amino-1,3,4-thiadiazole, propyl-(5-(benzylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamate and isobutyl-(5-(benzylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)carbamate entered into the Cambridge Structural Database (CCDC 1476419, 1476420, 1515377, 1515378, 1984013, 1984018, 1984019, 1984021, 2118098, 2118099, 2206065, 2206066). As a result, these data made it possible to establish the structures of analogous heterocyclic compounds;

a number of new derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thione were used in the scientific project FA-F-6-009: "Study of the cytotoxic, antibacterial, antifungal and antioxidant activity of natural compounds and their synthetic derivatives" to determine their antimicrobial activity (Reference No. 4/1255-2975 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated October 28, 2021). As a result, among the studied substances the 1,3,4-thiadiazoles were identified, which have an inhibitory effect on gram-positive bacteria - *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 120 pages.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
I бўлим (часть I; part I)

1. T.T. Toshmurodov, A.A. Ziyaev, B. Z. Elmurodov, D.S. Ismailova, E.R. Kurbanova. Highly Selective Synthesis and Fungicidal Activity of the Novel 2-Alkylthio-5-Amino-1,3,4-Thiadiazoles // Journal of Chemistry and Chemical Sciences - 2016. - Vol.6(3), - p.199-204, №5 GIF(0.676), №23 SJIF(2.996)
2. U.S. Makhmudov, T.T. Toshmurodov, A.A. Ziyaev, K.K. Turgunov, B.Zh. Elmurodov, B. Tashkhodjaev. Structural Investigation of 5-amino-1,3,4-thiadiazoles containing different alkyl groups. // Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology (JMEST). - 2017. - 4(1). - p. 6488-6490.
3. T.T. Toshmurodov, U.S. Makhmudov, B.Zh. Elmurodov, A.A. Ziyaev R.J. Kunafiev, A.O. Buranov. Selective Synthesis and Structural Behavior of 2-Butylthio-5-Amino- and 5-Acetylamino-1,3,4-Thiadiazoles. // Journal of Chemistry and Chemical Sciences, - 2017, - 7(3), - p.205-212. №5 GIF(0.676), №23 SJIF(2.996)
4. T.T. Toshmurodov, U.S. Makhmudov, A.A. Ziyaev, B.Zh. Elmurodov. Synthesis and crystal structures of 2-alkylthio-5-acetamido-1,3,4-thiadiazoles // Узбекский Биологический Журнал, - 2017, - №4, - 29-32 (03.00.00., №5)
5. У.С. Махмудов, Т.Т. Тошмуродов, А.А. Зияев Изучение кристаллических структур 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов // Узб. Хим. Журнал. - 2020, - №3, - с. 42-47(02.00.00., №6)
6. А.А. Зияев, Т.Т. Тошмуродов, С.А. Сасмаков, У.С. Махмудов, Ш.С. Азимова. Синтез и антимикробная активность 2-замещенных бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов // Узб. Хим. Журнал. - 2021, №3, с. 54-69(02.00.00., №6)
7. Turdibek Toshmurodov, Abdukhakim Ziyaev, Sobirdjan Sasmakov, Jaloliddin Abdurakhmanov, Mavluda Ziyaeva, Dilnoza Ismailova and Shakhnoz Azimova. Amidoalkylation of heterocyclic amines by N-[5-(alkylsulfanyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2'-chloroacetamide and antimicrobial activity of derivatives // Current Chemistry Letters - 2021, - Vol.10, - p. 427-434 (SCOPUS- IF 1.3)
8. У.С. Махмудов, Т.Т. Тошмуродов, А.А. Зияев, Б. Ташходжаев. Кристаллические структуры 2-фенилтио-, 2-фтор-6-хлорфенилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов // Доклады Академии Наук РУз. - 2021г., - № 5, - с. 31-35(02.00.00., №8)
9. А.А. Зияев, Т.Т. Тошмуродов, К.К. Тургунов, У.С. Махмудов, У.Б. Хамидова, М.Р. Умарова. Синтез, кристаллическая структура и цитотоксическая активность новых алкил-(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбаматов // Узб. Хим. Журнал. - 2022, - №5, - 72-78 (02.00.00., №6)

II бўлим (часть II; part II)

1. Тошмурадов Т.Т., Зияев А.А., Исмаилова Д.С. Ацилирование 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов // International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Москва, Россия, 18-23 октября, 2015г.
2. А.А.Зияев, Д.С.Исмаилова, Т.Т.Тошмурадов, Х.М.Шахидояттов 5-Замещенные-1,3,4-окса(тиа)диазолы: синтез, химические превращения и биологическая активность // International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Москва, Россия, 18-23 октября, 2015 г. с. 146.
3. Т.Т.Toshmurodov, U.S.Makhmudov, A.A.Ziyayev, B.Zh.Elmuradov Synthesis and crystal structures of 2-alkylthio-5-acetamido- and chloroacetamido-1,3,4-thiadiazoles // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, September 7-8, 2017 Tashkent, Uzbekistan. P.267.
4. Т.Т.Toshmurodov Synthesis and amination of 2-alkylthio-5-chloroacetyl-amino-1,3,4-thiadiazoles // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, September 7-8, 2017 Tashkent, Uzbekistan. P. 139.
5. Т.Т.Тошмуродов. 2-Алмашинганбензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазоллар синтези // "Фан ва таълимни ривожлантиришда ёшларнинг ўрни" Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 75 йиллик юбилейига бағишланган Республика миқёсидаги илмий ва илмий - техник конференция материаллари. 2018 йил 23 ноябрь, -110-111 б.
6. Т.Т.Toshmurodov, A.A. Ziyayev, D.S. Ismailova Synthesis of N-(2-alkylthio-5-acetyl-amido-1,3,4-thiadiazole)cytosines // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16-19, 2019, Shanghai, p. 217.
7. Т.Т.Тошмуродов., А.А. Зияев 5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-тион алкил эфирлари синтези // Научно-практ. конф. молодых ученых посвященная 110-летию академика С.Ю. Юнусова. «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент, 2019 г. С.25.
8. Тошмуродов Т.Т., Зияев А.А., Махмудов У.С. Синтез и кристаллическая структура 2-фенацилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазола // «Замонавий кимёнинг долзарб муаммолари» Республика миқёсидаги илмий-амалий анжуман, 2020 йил 4-5 декабр, Бухоро, 413-414 б.
9. Тошмуродов Т.Т., Зияев А.А. Синтез новых 2-алкилтио-1,3,4-тиадиазол-5-фенилтиомочевин // "Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари" Халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани. Тошкент 2021 йил 10-11 март, 583 б.
10. Тошмуродов Т.Т., Зияев А.А. Синтез новых тиазолидин-4-он производных 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» Москва, 12-23 апреля 2021г. С. 733.

11. T.T. Toshmurodov, A.A. Ziyaev Synthesis of new (5-alkylsulphanyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-(3,4-diphenyl-3H-thiazol-2-ylidene)-amines // 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, October 7-8, 2021 Tashkent, Uzbekistan. p.69.

12. Умарова М.Р., Тошмуродов Т.Т., Хамидова У.Б., Терентьева Е.О., Кабирова З., Хашимова З.С., Зияев А.А., Азимова Ш.С. Изучение взаимосвязи между структурой новых производных 5-амино-1,3,4-тиадиазолтиона и их цитотоксичностью // Биофизика ва биокимё муаммолари-2022 илмий конференция материаллари, Тошкент, 20 май 2022 й. 172 б.

13. Khamidova U.B., Umarova M.R., Tashmurodov T.T., Iskandarova N.B., Khashimova G.Ya., Terenteva E.O., Azimova Sh.S. 5-Amino-1,3,4-thiadiazolthion derivatives as potential anti-cancer agent // "Actual problems of the chemistry of natural compounds» Scientific conference of young scientists. Dedicated to the memory of Academician Sabir Yunusovich Yunusov Tashkent, 17 march 2022. P.8

14. Тошмуродов Т.Т., Зияев А.А., Тургунов К.К., Махмудов У.С., Хамидова У.Б., Умарова М.Р. Алкил(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-карбаматлар синтези, кристал тузилиши ва цитотоксик фаоллиги // “Кимёнинг ривожда фундаментал, амалий тадқиқотлар ва уларнинг истиқболлари” Республика илмий-амалий конференцияси. Тошкент 2022 йил 22-23 сентябр, 181-183 б.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Қоғоз бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»

Гарнитурда рақамли усулда чоп этилди.

Шартли босма табағи 3.0

Адади ____ нусха. Буюртма №

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси

Ўсимлик моддалари кимёси институти

Мабаа бўлимида чоп этилди.

Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77

