

Ўзбекистон Республикаси
Олий ва Ўрта махсус таълим вазирлиги
Ал-Хоразмий номидаги Урганч давлат
Университети

Кимё-технология факультети
“Умумий кимё” кафедраси

АБДУЛЛАЕВА РАЙХОН

БИТИРУВ МАЛАКАВИЙ ИШ

**Мавзу: “2-(3-Хлор-2-гидросипропил)тио-5-алмашган
амино-1,3,4-тиадиазолларни бензоиллаш”**

Илмий раҳбар:

к.ф.н. Полвонов Х.Қ.

Кафедра мудири:

доц.Эшчанов Э.У.

Урганч-2008

МУНДАРИЖА

	КИРИШ.....
1-БЎЛИМ.	АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....
	ЦИКЛИК ТИОАМИДЛАРНИ АЛКИЛЛАШ ВА АЦИЛЛАШ.....
1.1.	5-Алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг хлорметилоксиран билан реакциялари.....
1.2.	5-Алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни феноксиметилоксиран билан реакциялари
1.3.	Тиоамидларнинг кислота хлорангидридлари, альдегид ва кетонлар билан реакциялари
1.4.	5-Метиламино(морфолино-, анилино-, <i>n</i> -толуидино-)- 1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни алкиллаш.....
1.5.	5-Алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг ацетилхлорид билан реакциялари.....
2-БЎЛИМ.	(3-Хлор-2-гидроксипропил) тио-5-амино-1,3,4- тиадиазолларни бензоиллаш реакциялари (олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси).....
3-БЎЛИМ.	ТАЖРИБАЛАР ҚИСМИ.....
	ХУЛОСАЛАР.....
	ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....

Кириш

Мавзунинг долзарблиги. Ҳозирги вақтда гетероциклик бирикмалар кимёси органик кимёнинг йирик соҳасига айланган бўлиб, унинг илмий ва амалий аҳамияти йил сайин ошиб бормоқда.

Таутомер гетероциклик бирикмалар қаторига мансуб бўлган 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар кимёвий нуқтаи назардан кизиқарлидир, чунки улар молекуласидаги амбидент анион ҳосил қилувчи $^{-}\text{NH}-\text{C}=\text{S}$ тиоамид гуруҳи бор бўлиб, у электрофил реагентлар билан реакцияларида азот ёки олтингугурт атоми бўйича ҳосилалар бериши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади. Амбифункционал 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг баъзи алкиллаш маҳсулотларининг ацетиллаш реакцияларини мукаммал ўрганиш, бу электрофил алмашиниш реакцияларида реагент табиатининг, эритувчиларнинг реакция йўналишига ва маҳсулот унумига таъсирини тадқиқ қилишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

-реакция йўналиши ва маҳсулот унумига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш;

-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг хлорметилоксиран алкиллаш реакцияларини ўрганиш;

-2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг бензоилхлоридлар билан ациллаш реакцияларини ўрганиш;

-синтез қилинган моддаларнинг айрим кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш;

-олинган бирикмалар орасида биологик фаол моддалар излаш;

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг хлорметилоксиран билан реакцияларини ўрганиш натижалари;

-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни ацетиллаш реакциялари натижалари;

-синтез қилинган бирикмалар асосида баъзи мақсадли кимёвий ўзгаришлари натижалари;

Ишнинг янгилиги. Амбифункционал 2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг ацетиллаш реакциялари, уларнинг йўналишига таъсир этувчи омиллар, реакция қонуниятлари систематик равишда ўрганилди.

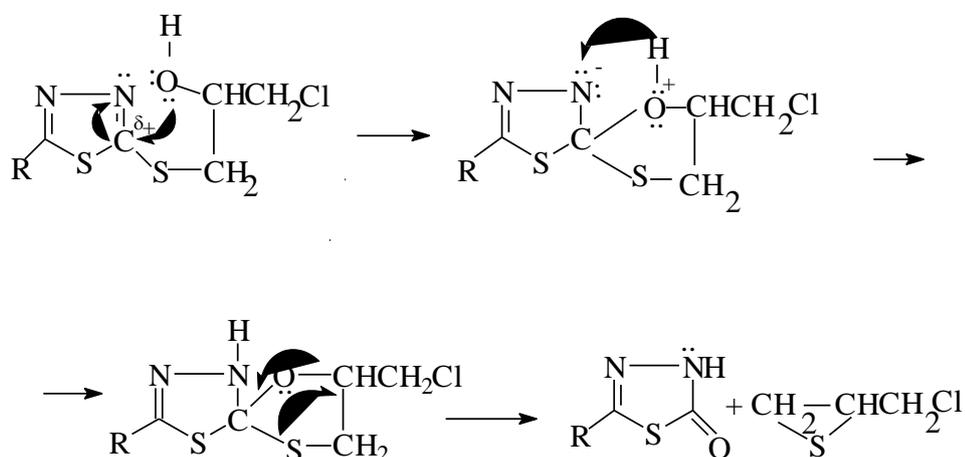
Биринчи марта 2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг бензоиллаш реакциялари ўрганилди.

Синтез қилинган моддаларнинг биринчи марта ациллаш реакциялари ўрганилди.

аниқланган.

Реакция маҳсулотлари унумига реагентлар нисбатини миқдорининг таъсирини ўрганиш мақсадида хлорметилоксиран миқдорини икки баробар ортиқча олиб, тионлар билан 5 соат давомида 78 °С да қиздирилганда асосий маҳсулотларнинг (XVII-XX) унуми камайиб, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-онларнинг (XXI-XXIV) улуши ошди. Тионларнинг оксоанологлари ҳосил бўлишига хлорметилоксираннинг ортиқча миқдорини реакциянинг асосий маҳсулоти S-ҳосилалар билан қайта таъсирлашиб, тегишли оралик оксатиолан ҳосил қилиши, бу ҳалқанинг ҳарорат таъсирида C-S боғини узилиши сабаб бўлиб, натижасида 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-онлар (XXI-XXIV) ҳосил бўлиши кўрсатилган.

Тиоамидларнинг тегишли оксоанологларга айланишига фақат оксиранлар эмас, балки бошқа омиллар ҳам таъсир этиши олдин бензоксазолин-2-тион мисолида ҳам кўрсатилган [1]. Бизнинг тасавурумизча реакция жараёнида 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-онлар ва хлорметилтиираннинг ҳосил бўлишини қуйидаги схема бўйича тасвирлаш мумкин:

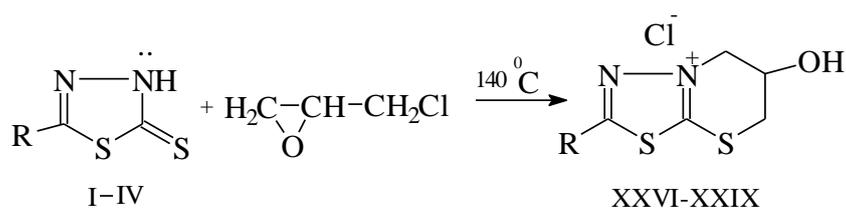


Бошланғич тионларнинг хлорметилоксиран билан реакциялари протонсиз кутбли эритувчи ацетонитрилда олиб борилганда қўшимча маҳсулотларнинг (XXI-XXIV) унуми этанолда олиб борилган реакцияга нисбатан паст бўлиб, асосий маҳсулот сифатида тегишли S-ҳосилалар нисбатан юқори унум билан ажратиб олинган.

I ва II тионларнинг хлорметилоксиран билан реакция маҳсулотлари (XVII, XVIII) унуми паст, чунки бу маҳсулотлар реакция шароитида смолаланиши натижасида юқори молекуляр полимер характерга эга бирикмаларга айланиши кузатилди. Бундай натижа хлорметилоксираннинг асослилик хоссалари кучли бўлган субстратлар билан реакцияларида ҳам қайд қилинган [2].

Синтез қилинган 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолларнинг (XVII-XX) УВ- спектрларида ютилиш чизиқларининг максимумлари 250-280 ва 307-310 нм соҳада кузатилади. Уларнинг ИҚ- спектрларида -ОН гуруҳининг валент тебранишларига хос ютилиш чизиғи 3350-3400 см⁻¹ соҳага тўғри келади, бу эса гидроксил гуруҳининг молекулалараро ассоциат ҳосил қилишидан далолат беради. Уларнинг ПМР- спектрларида -S-CH₂ гуруҳ протонларининг сигнали 3,77-3,85 м.у., CH₂-Cl гуруҳ протонлари мультиплети эса 3,55-3,62 м.у. да кузатилади [3].

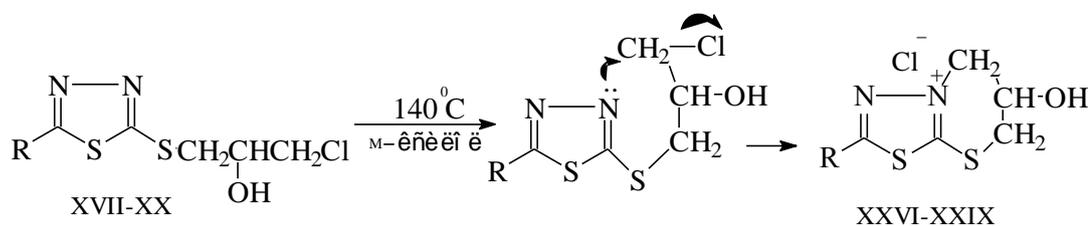
Реакция йўналишига ҳарорат таъсирини ўрганиш мақсадида тионларнинг хлорметилоксиран билан ўзаро таъсирини 140⁰С да ксиллда 3 соат давомида олиб борилган. Натижада ҳалқали 5-алмашган амино-3,4-дигидро-2Н-тиазино [4,5-b]-тиадиазолил хлорид тузлари (XXVI-XXIX) олинган:



I, XXVI R=CH₃NH; II, XXVII R=O(CH₂CH₂)₂N;
 III, XXVIII R=C₆H₅NH; IV, XXIX R=4-CH₃C₆H₄NH

Юқори ҳароратда бундай ҳалқали аммоний тузларнинг ҳосил бўлиши дастлабки ҳосил бўлган тегишли 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолларнинг (XVII-XX) ички молекуляр алкиллаш- ҳалқаланиш реакцияси натижасида содир бўлаган. Бунга амбифункционал тиоамид гуруҳ тутган бензтиазолин-2-тионнинг хлорметилоксиран билан ҳосил қилган маҳсулоти 2-(2-гидрокси-3-

хлорпропил)тиобензтиазолнинг ички молекуляр халқаланиши натижасида тегишли тўртламчи аммонийли тузларга айланиши адабиётларда [4,5] келтириб ўтилган. Бундай халқали аммонийли тузларнинг ҳосил бўлишини изоҳлаш 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар асосида синтез қилинган S-бирикмаларни хоссаларини, бензтиазолин-2-тион асосида олинган бирикмалар билан солиштириш нуқтаи назардан қизиқарлидир ва у халқали тузларнинг қандай ҳосил бўлишини тушунтиришга ёрдам беради. 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолларнинг (XVII-XX) *m*-ксиллда эритувчининг қайнаш ҳароратида маълум вақт ушлаб турганда халқали тўртламчи аммонийли тузларга (XXVI-XXIX) осонгина ўтишини аниқлаган [3]:



XVII, XXVI R=CH₃NH; XVIII, XXVII R=O(CH₂CH₂)₂N;

XIX, XXVIII R=C₆H₅NH; XX, XXIX R=4-CH₃C₆H₄NH

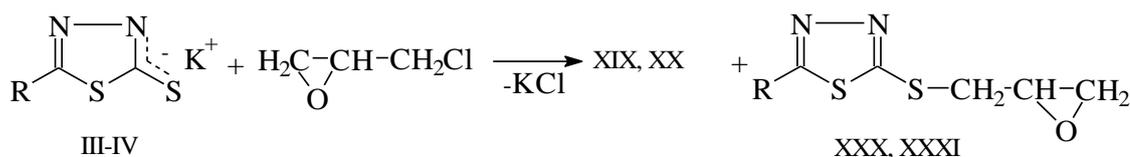
Шундай қилиб, олинган халқали тўртламчи аммонийли тузлар 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг осон кутбланувчан олтингугурт атоми билан хлорметилоксираннинг оксиран халқаси узилиши ҳисобига ҳосил бўлган дастлабки S-хлоргидринларнинг халқаланиш маҳсулотлари эканлиги аниқланган.

Тўртламчи тузларнинг (XXVI-XXIX) УБ-спектрларида ютилиш чизиқларининг иккита максимуми 259 нм ва 332 нм да кузатилади.

Шуни таъкидлаш лозимки, тионлар этанолда, ацетонитрилда ҳатто ксиллда ҳам 140 °С да хлорметилоксиран билан 5-ҳолатдаги аминогуруҳ ҳисобига маҳсулотлар бермайди. Бизнинг фикримизча реакция шароитида аминогуруҳга хлорметилоксирандаги оксиран халқаси ҳужуми ёки хлор ажралиши ҳисобига нуклеофил алмашиниш реакцияси содир бўлиши фазовий қийинчилик туфайли амалга ошмайди.

Амбидент аниони табиатини хлорметилоксиран билан реакциясида

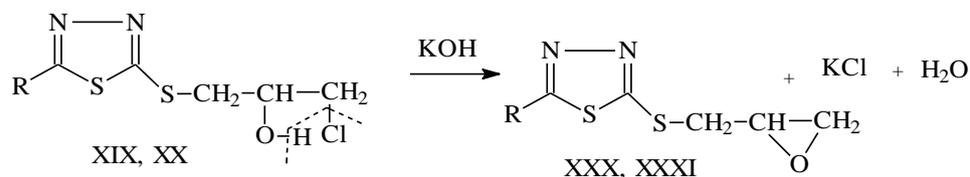
тадқиқ қилиш, яъни эпоксид ҳалқа сақланиб, қоладиган бирикмалар синтез қилиш мақсадида бошланғич тионларнинг ўзаро таъсирини эквимолекуляр миқдордаги КОН иштирокида этанол эритмасида хлорметилоксиран билан реакциясини олиб бордик. Аммо бу шароитда хлорметилоксираннинг смолаланиши ҳисобига юқори молекуляр бирикмалар ҳосил бўлиши аниқланди. Смолаланишни олдини олиш мақсадида реакцияни эритувчилар сув:метанол:диэтил эфирларнинг мос равишда 1:3:10 ҳажмий нисбатдаги аралашмасида хона ҳароратида (20⁰С) реагентларнинг эквимолекуляр миқдори билан 1 соат давомида ўтказдик. Бунда кам унум билан 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолларнинг (XIX,XX) ва оксиран ҳалқаси тутган 2-(2,3-эпоксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазоллар (XXX,XXXI) 15-17 % унум билан ажратиб олинган.



III, XXX R=C₆H₅NH; IV, XXXI R=4-CH₃C₆H₄NH

Шуни таъкидлаш керакки, 5-метиламино(I), морфолино(II)-1,3,4-тиадиазол-2-тионларнинг юқоридаги шароитда хлорметилоксиран билан реакцияси натижасида оксиран ҳалқаси тутган индивидуал моддалар ажратиб олиб бўлмади. Бунга сабаб уларнинг ишқорий шароитда юқори молекулали бирикмаларга тез ўтиб кетишидир. Ароматик амин қолдиғи сақлаган бирикмалар (XXX,XXXI) эса ароматик ҳалқанинг таъсири натижасида нисбатан барқарордирлар.

2-(2,3-Эпоксипропил)тио-5-анилино (*n*-толуидино-)-1,3,4-тиадиазол (XXX-XXXI) ларнинг ҳосил бўлишини икки хил йўл билан тушунтириш мумкин: биринчиси хлор атоми ҳисобига одатдаги нуклеофил алмашиниш реакцияси натижасида оксиран ҳалқаси сақланиб қолади, иккинчиси эса хлорметилоксиранни оксиран ҳалқаси узилиб, хлоргидринлар (XIX-XX) ҳосил бўлади, сўнгра улардан калий гидроксиди таъсирида водород хлорид ажралиб чиқиб оксиранларга ўтади:



XIX, XXX R=C₆H₅NH; XX, XXXI R=4-CH₃C₆H₄NH

Реакциядан ажратиб олинган хлоргидринлар (XIX-XX) шундан гувоҳлик берадики, бунда дастлаб хлорметилоксираннинг оксиран ҳалқаси узилади, натижада ҳосил бўлган хлоргидринлар ишқор таъсирида дегидрохлорланиб оксиранларга (XXX-XXXI) айланади [3].

Реакция давомийлиги узайтирилганда (3 соат) хлоргидринларнинг (XVII-XX) юпқа қатламли хроматографияда фақат кучсиз доғи кузатилади. Синтез қилинган 2-(2,3-эпоксипропил)тио-5-анилино (*n*-толуидино)-1,3,4-тиадиазоллар (XXX, XXXI) УБ-спектрида ютилиш соҳаси 310-312 нм ни ташкил қилади. Уларнинг ПМР- спектрларида S-CH₂ протонлари сигнали 3,56-3,66 м.у. да, O-CH₂ протонлари мультиплети эса 3,75-3,80 м.у. соҳада, метин протони (CH-O) мультиплети яна ҳам кучсизроқ майдонда, яъни 4,3-4,60 м.у. кузатилган.

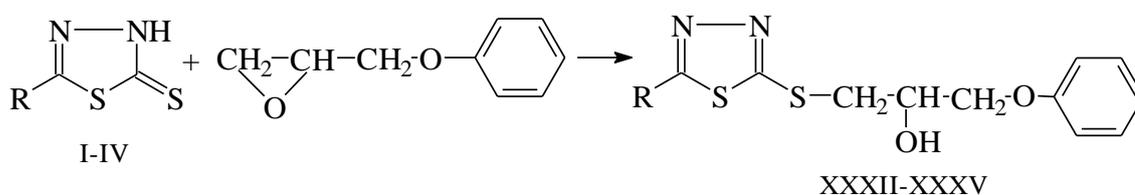
Синтез қилинган 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазоллар (XVII-XX), ҳалқали тузлар (XXVI-XXIX) ва 2-(2,3-эпоксипропилтио)-5-анилино (*n*-толуидино)-1,3,4-тиадиазолларнинг (XXX-XXXIII) масс-спектрларидаги *m/z* қиймати ва молекуляр ионнинг парчаланишидан ҳосил бўлган фрагментлар таклиф қилинган тузилишларини тасдиқлаган. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, бошланғич тионлар ва уларнинг калийли тузларининг хлорметилоксиран билан реакциялари олтингугурт атомига (амбидент анионининг юмшоқ марказига) оксиран ҳалқасининг узилиши ҳисобига S-маҳсулотлар (XVII-XX) ҳосил бўлиши билан кетади. Улар ишқорий муҳитда дегидрохлорланиш реакциясига учраб, оксиран ҳалқаси тутган S-маҳсулотларга (XXX-XXXI) айланади. Хлорметилоксиран ортиқча миқдорда ишлатилганда эса реакция маҳсулотлари (XVII-XX) хлоргидринлар билан қайта таъсирлашиб, тегишли тионларнинг оксо аналогларини (XXI-XXIV) ҳосил қилади.

1.2. 5-Алмашган amino-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни феноксиметилоксиран билан реакциялари

Маълумки носимметрик оксиранларнинг аммиак ва аминлар билан реакцияларида оксиран ҳалқасининг узилиши К.А. Красуский қоидасига бўйсинади, яъни ҳалқасининг кўп гидрогенланган углерод атомига амино гуруҳ йўналиши ҳисобига бирикиш содир бўлади (нормал узилиш) [6].

Феноксиметилоксиран ҳам носимметрик оксиранлар жумласига киради, унинг 5-метиламино (морфолино-, анилино-, *n*-толуидино-)1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар билан реакциялари ҳақида адабиётларда маълумот йўқ. Шу сабабли бу реакцияларни тадқиқ қилиш, улардаги эпоксигуруҳнинг қай тартибда узилишини аниқлаш бизда қизиқиш уйғотган.

Бошланғич тионларнинг феноксиметилоксиран билан реакциялари этанол эритмасида 78⁰С да 5 соат давомида олиб борилганда оксиран ҳалқасининг нормал узилиши ҳисобига 52-76 % унум билан, худди шундай шароитда ацетонитрилда 61-79% унум билан тегишли S-алкил маҳсулотлар-2-(3-фенокси-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган amino-1,3,4-тиадиазоллар (XXXII-XXXV) ҳосил бўлиши кузатилган [7,8]:



I, XXXII R=CH₃NH; II, XXXIII R=O(CH₂CH₂)₂N;

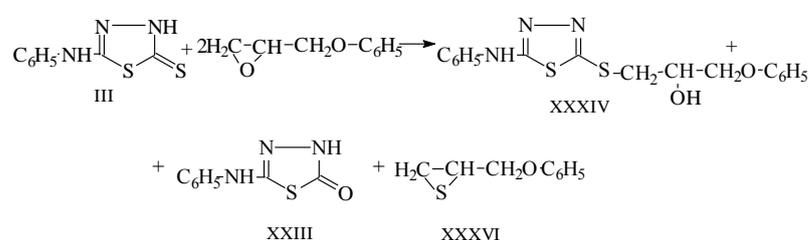
III, XXXIV R=C₆H₅NH; IV, XXXV R=4-CH₃C₆H₄NH

Олинган маҳсулотларнинг (XXXII-XXXV) УБ- спектрларида ютилиш максимумларининг 290-313 нм да кузатилиши уларнинг S-алкил ҳосилалар эканлигидан далолат беради. Уларнинг ПМР- спектрларида S-CH₂ гуруҳ протонларининг мультиплети 3,30-4,20 м.у. да, XXXV бирикмадаги ароматик ҳалқада жойлашган CH₃ гуруҳи синглети кучли майдонда, яъни 2,20 м.у. да кузатилган.

Синтез қилинган 2-(3-фенокси-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган amino-1,3,4-тиадиазолларнинг (XXXII-XXXV) этанол ва ацетонитрилдаги

ўтказилган реакция маҳсулотлари унуми ва айрим физик-кимёвий таснифлари келтирилган.

Реакция йўналишига ҳарорат таъсирини ўрганиш мақсадида 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионнинг феноксиметилоксиран билан реакциясини 140⁰С да 5 соат давомида ўтказилди. Бунда оксиран ҳалқасининг нормал узилиши ҳисобига 65% унум билан асосий маҳсулот 2-(3-фенокси-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазол ва 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионнинг оксо аналогини- 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-он (XXIII) 26% унум билан ва феноксиметилоксираннинг олтингурутгли аналогини- феноксиметилтиираннинг (XXXVI) ҳосил бўлиши аниқланган.



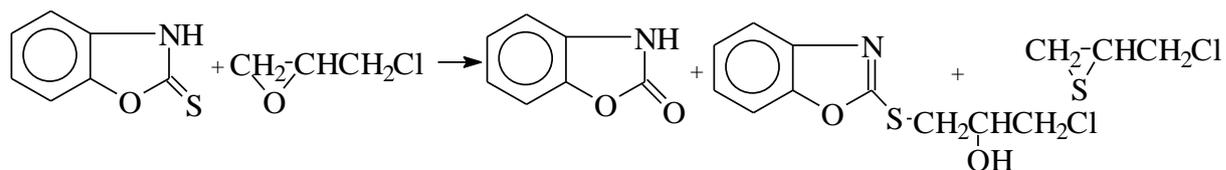
XXIII ва XXXVI бирикмаларнинг ҳосил бўлиш механизми тионларнинг хлорметилоксиран билан реакцияси механизми каби оксатиолан ҳалқаси тутган оралиқ маҳсулот орқали амалга ошаган.

Шундай қилиб, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар билан феноксиметилоксираннинг реакциясида оксиран ҳалқасининг узилиши К.А. Красуский қондасига [6] бўйсиниб, натижада амбидент анионнинг юмшоқ марказига S-алкил изомери ҳосил бўлиши билан кетади. Реакцияни юқори ҳароратда олиб борилиши эса S-алкил маҳсулотнинг кимёвий ўзгариши натижасида (ҳарорат ва оксиран таъсирида) тио гуруҳнинг оксо гуруҳига айланишига олиб келади.

Икки ва ундан ортиқ реакция марказга эга бўлган гетероҳалқали бирикмаларнинг турли хил электрофил реагентлар билан ўзаро таъсири ва реакциянинг йўналиши қандай омилларга боғлиқлигини тадқиқ қилиш назарий ва амалий жиҳатдан қизиқарлидир. Молекуласида $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{S}$ тиоамид атомлар гуруҳи тутган гетероҳалқали бирикмалар икки ёқлама реакция қобилятга эга бўлиб, уларнинг анионлари алкиллаш ва ациллаш

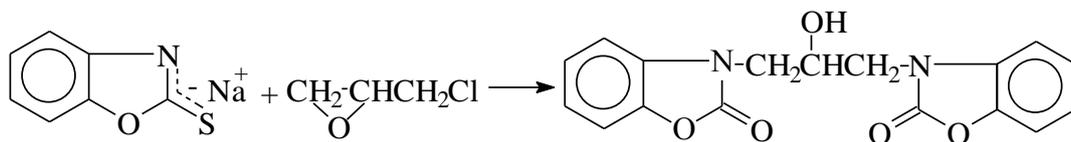
реакцияларида азот ёки олтингугурт атомлари иштирокида ҳосилалар беради. Реакция йўналиши алкилловчи, ацилловчи агентлар, ўринбосарлар, эритувчиларнинг табиатига ва реакцияни ўтказиш шароитига боғлиқ.

Муаллифлар [9] хона ҳароратида БОТ хлорметилоксиран билан 2-(2-гидрокси-3-хлорпропилтио)бензоксазол (28%), бензоксазолин-2-он (24%) ларнинг ва хлорметилтииран аралашмаси ҳосил бўлишини аниқлашган:



Реакция натижасида бензоксазолин-2-оннинг ҳосил бўлишини муаллифлар БОТ ни 1-хлорметилоксиран билан таъсирлашишидан 1-хлорметилтииран ҳосил бўлиши, БОТ ни БОН га айланиши билан тушунтирадilar.

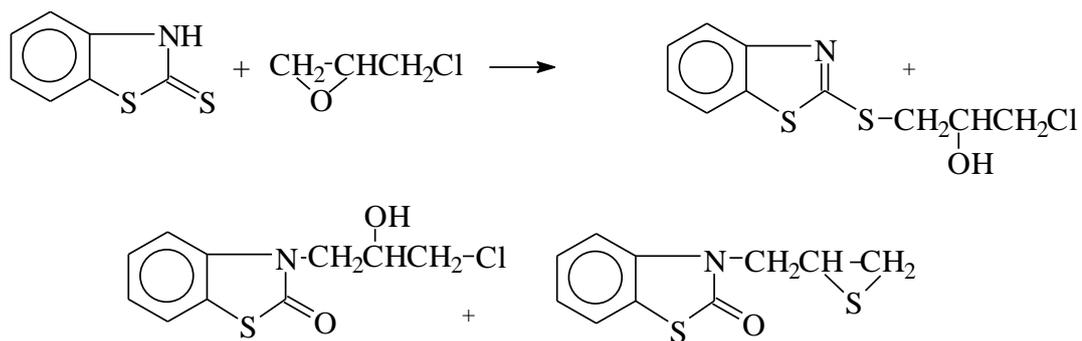
Юқоридаги реакциядан фарқли ўлароқ БОТ нинг натрийли тузи 1-хлорметилоксиран билан реакцияга киришиб 1,3-бис(бензоксазолил-3)-2-гидроксипропан ҳосил қилади:



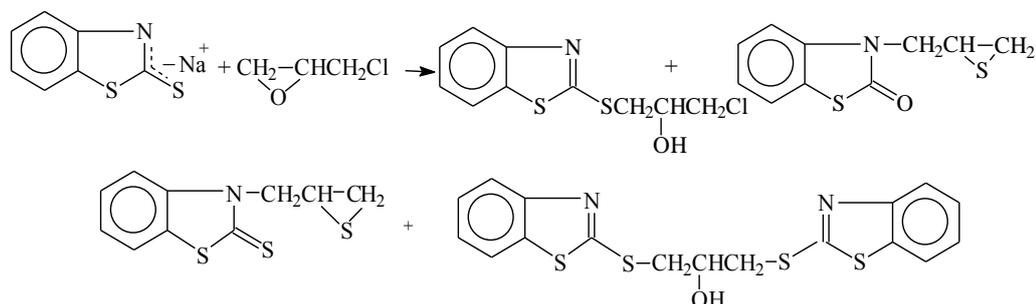
Ушбу реакциянинг биринчи босқичида ҳосил бўлаётган оралиқ модда -3-(3-хлор-2-гидроксипропил) бензоксазолин-2-он БОН нинг иккинчи молекуласи билан таъсирлашиши натижасида тегишли бис- маҳсулотга айланади.

БТТ хлорметилоксиран билан этанол, диметилформаид, сирка ва сульфат кислоталарда 20-100 °С оралиғида асосий маҳсулот сифатида оксиран ҳалқаси узилиши ҳисобига БОТ каби 2-(3-хлорпропил-2-гидрокси)тио-бензотиазол ҳосил қилади. Эритувчи сифатида бензол ишлатилганда (60-70 °С да) эса асосий маҳсулот билан бирга кам миқдорда 3-(3-хлор-2-гидроксипропил) бензотиазолин-2-он ва N-3 маҳсулот -3-(2,3-

эпитиопропил)-бензотиазолин-2-онлар ажратиб олинган [12]:

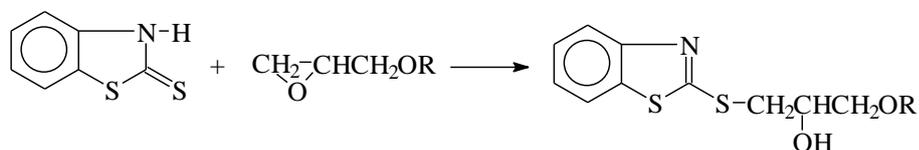


Олинган реакция маҳсулотларнинг тузилиши УБ-, ИҚ- ва ПМР-спектрлари маълумотлари билан исбот қилинган бўлиб, реакциянинг икки йўналишда S- ва N-марказларга кетишини тасдиқлаган. Бензотиазолин-2-тионнинг натрийли тузи реакциясини сув, метанол, диэтилэфир эритувчилари аралашмасида олиб борилганда қуйидаги маҳсулотлар ҳосил бўлиши қайд этилган [12]:



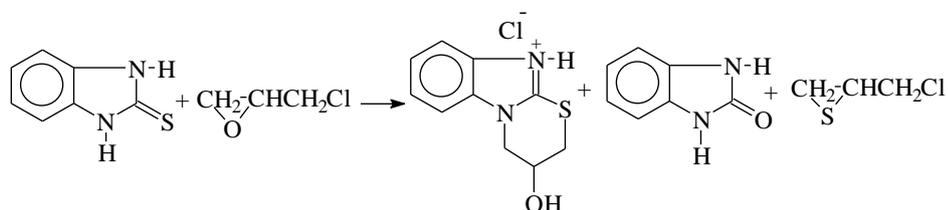
Реакциянинг асосий маҳсулоти 3-(2,3-эпитиопропил) бензотиазолин-2-он эканлиги аниқланган. Бу моддаларнинг ҳосил бўлиши БОТ нинг БОН га айланиши схемасини тасдиқлайди.

БТТ гидроксиметил-, метоксиметил-, пропаргиллоксиметил-, фенокси-метилоксиранлар билан 60-70 °С да юқори унум билан тегишли S-ҳосилалар беради, яъни юқорида кўрсатилган оксиранлар ҳам юмшоқ марказ олтингурут атомига ҳужум қилиши кўрсатилган [13]:

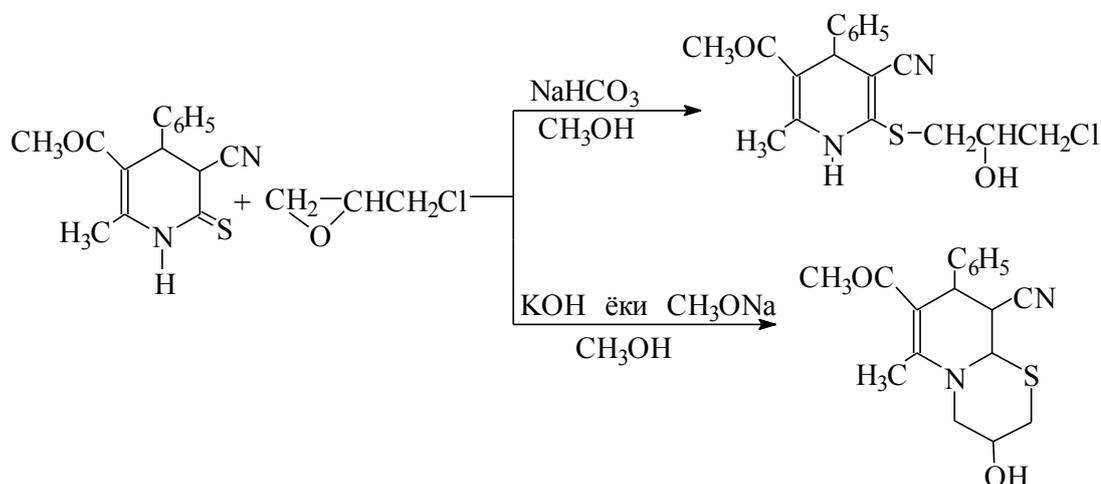




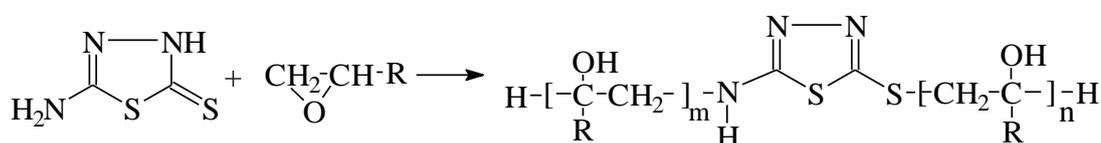
БИТ хлорметилоксиран билан юкоридаги реакция шароитида таъсирлашиб асосий маҳсулот сифатида ҳалқали бирикма ва кам миқдорда кўшимча маҳсулотлар (бензимидазолин-2-он ва хлорметилтииран) ҳосил қилади:



Бошқа муаллифлар [13] 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тион билан хлорметилоксираннинг ўзаро таъсирини натрий бикарбонат иштирокида метанол эритмасида олиб бориб, асосий маҳсулот сифатида оксиран ҳалқаси узилиши ҳисобига 2-(3-хлор-2-оксипропил)тио-1,4-дигидропиридин олишган. Реакцияни калий гидроксиди ёки натрий метилати иштирокида олиб борилганда эса ички молекуляр алкилланиш ҳисобига ҳалқали бирикма ажратиб олганлар:



5-Анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тион этиленоксиди (оксиран) ва пропиленоксид (метилоксиран) билан реакцияга киришиб, тегишли диалмашган оксиалкил маҳсулотлар ҳосил қилади [14]:



Кўришиб турибдики, реакция олтингугурт ва экзоциклик аминогуруҳига баробар кетади.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган адабиётлар маълумотларига асосланган ҳолда қуйидагиларни хулоса қилиш мумкин: 5-амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг галоид тутган бирикмалар билан реакциялари кўпчилик ҳолларда калий гидроксиди ёки натрий гидроксиди иштирокида этанолда, унинг сувли эритмасида, шунингдек ДМФА да олиб борилганда реакция фақат S-марказга кетади.

Ушбу тионларнинг хлорметилэфирлар ҳамда Манних асослари билан реакцияси эса фақат N-маҳсулотлар ҳосил қилади, диазобирикмалар билан реакциясидан эса тегишли S- ва N-ҳосилалар аралашмасига олиб келади ва бу изомерлар ажратиб олинган.

Адабиётлар таҳлили яна шуни кўрсатадики, амбифункционал $-NH-\underset{|}{C}=S$ гуруҳининг у ёки бу марказига реакциянинг кетиши кўпчилик ҳолларда реагент ва эритувчининг табиатига боғлиқ. Келтирилган адабиёт маълумотларининг кўпчилигида шу нуқтаи назардан келиб чиқиб тадқиқотлар олиб борилмаган, реакция йўналиши ва ҳосил бўладиган S- ёки N-изомерларнинг нисбатига таъсир этувчи омиллар ўрганилмаган, реакция боришининг асосий қонуниятлари аниқланмаган. Олиб борилган тадқиқотлар асосан биологик фаол моддалар синтез қилишга бағишланган.

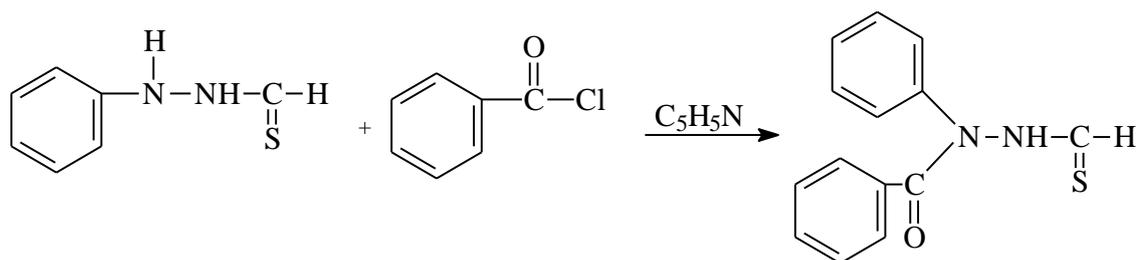
1.3. Тиоамидларнинг кислота хлорангидридлари, альдегид ва кетонлар билан реакциялари

Тиоамидлар карбон кислота хлорангидридлари, имидоилхлоридлар билан ациллаш, моно-, дихлоролтингугурт, тионилхлорид, сульфурилхлорид, бензолсульфоҳлоридлар билан хлорлаш реакцияларига киришади.

Тиоацетамиднинг ацетил хлорид билан таъсирлашишидан барқарор бўлмаган кристалл маҳсулот ҳосил бўлиши кузатилган [15].

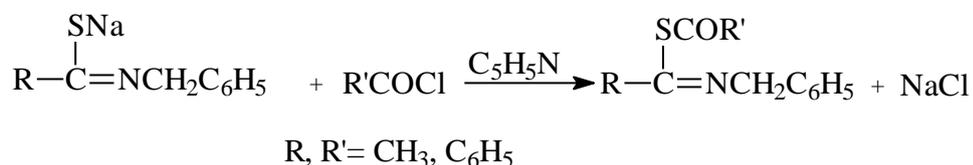
2-Фенил-1-тиоформилгидразинни бензоилхлорид билан пиридин

иштирокида ациллаб 2-бензоил-2-фенил-1-тиоформилгидразин синтез қилинган, яъни ациллаш гидразиннинг аминогуруҳига кетиши топилган:



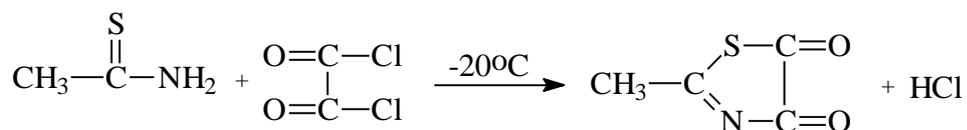
Ацетилхлорид билан ҳам реакция шу йўналишида содир бўлади.

N-Бензилтиоацетамид ва N-бензилтиобензамидларнинг натрийли тузлари ацетил- ва бензоилхлоридлар билан осон ацилланади. Бунда реакция S-марказга кетади[16]:

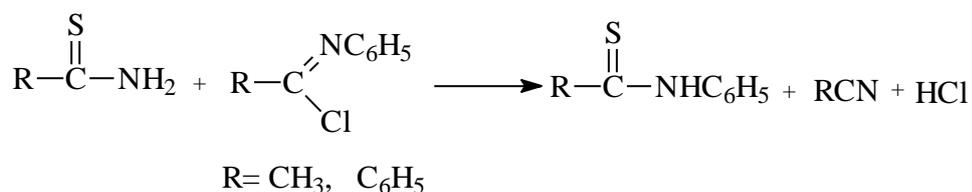


Демак, хлорангидридлар билан олиб борилган реакцияларда дастлабки модда таркибида амино (NH₂) ёки имино (NH) гуруҳлар мавжуд бўлса, ациллаш ушбу марказларга, акс ҳолда эса гетероатомга (S) кетади.

Тиоамидлар оксалилхлорид билан таъсирлашганда тиазолин-4,5-дионлар ҳосил бўлади. Бунда бир вақтнинг ўзида ҳам S- ва N- марказлар ацилланади [17]:

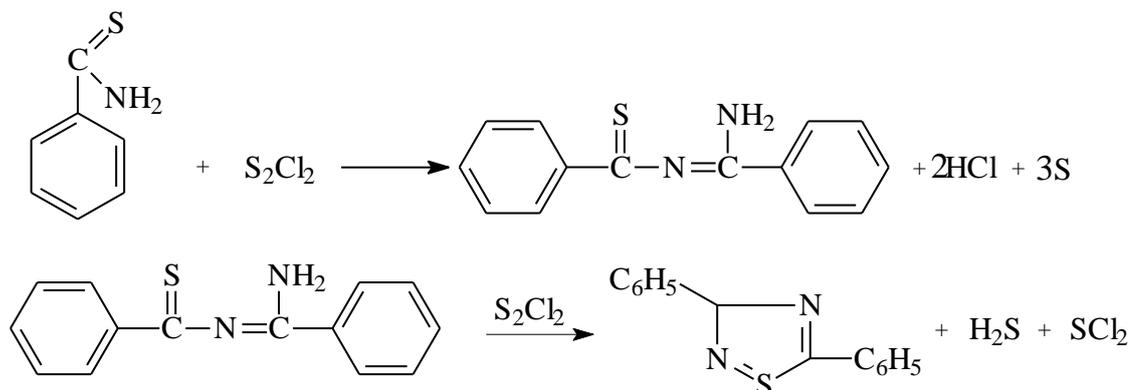


N-Алмашинмаган тиобензамид ва -тиоацетамид N-фенилиимидилхлориднинг эфирли эритмаси билан таъсирлашганда тиоанилидлар олинган [18]:



Тиобензамиднинг эфирли эритмасига паст ҳароратда дитиохлорид

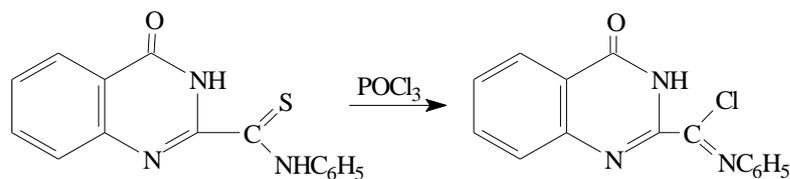
(S₂Cl₂) кўшилганда N-бензимидаилтиобензамид ва 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазоллар ҳосил бўлади. Бунда 2 молекула тиобензамид ўзаро реакцияга киришади [17,19]:



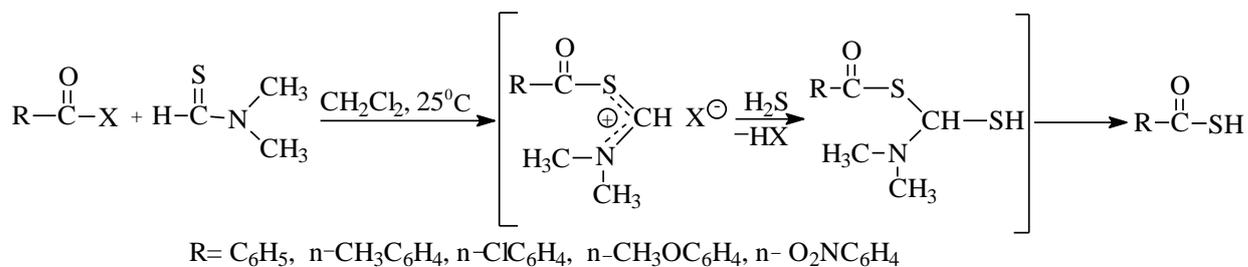
N-Бензимидаилтиобензамид тиобензамидга эфир эритувчисида паст хароратда тионилхлорид таъсир эттириб ҳам олинади. Реакция натижасида олтингугурт, олтингугурт (II) оксид ва водород хлорид ажралиб чиқади [20].

Шунга ўхшаш тиобензамид ва бошқа тиоамидларга сульфурил хлорид ва бензолсульфохлоридлар таъсир эттирилганда охириги маҳсулот сифатида 3,5-дифенил-1,2,3-тиадиазол олинган. Реакциянинг биринчи босқичи N-бензимидаилтиобензамид ҳосил бўлиши билан боради [20].

Хиназолон-4-ил-2-тиокарбон кислота анилиди мўл миқдордаги фосфор оксихлорид (POCl₃) билан таъсирлашганда 2-α-хлор-α-фенилиминометилхиназолон-4 га айланади [21,22]:

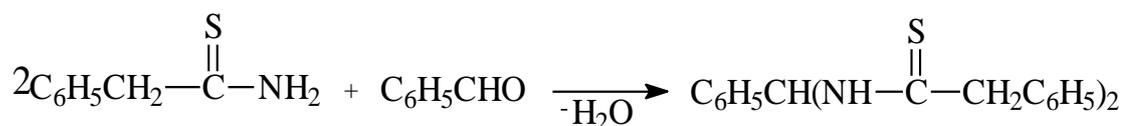


Диметилтиоформаид кислоталарнинг галогенангидридлари билан реакцияга киришиб тегишли галогенангидридларга мос тиокислоталарга айланади [23]. Бу таъсирлашиш қуйидаги схема орқали содир бўлади, яъни биринчи босқичда S-атом ацилланади:

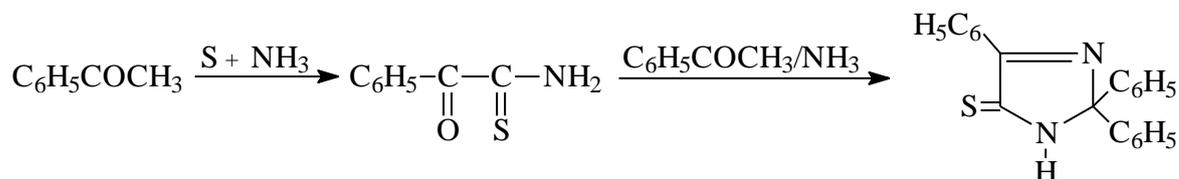


Тиоацетамид формамидин хлорид билан реакцияга киришиши натижасида оралиқ маҳсулот- тиоимид тузлари олиниши мумкин [24].

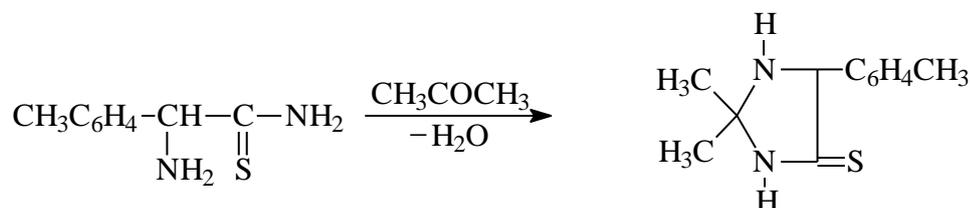
Бензилтиоацетамид бензальдегид билан конденсация реакциясига киришади ва бис-(бензилтиокарбониламино)бензил ҳосил бўлади [25]:



Имидазолин-1,3-тион-5 синтез қилиш асосини тио-амиднинг кетон билан конденсация реакцияси ташкил қилади. Бунда биринчи босқичда ацетофенон ортиқча аммиак ва олтингугурт билан реакцияга киришиб бензоилтиокарбамидни ҳосил қилади. У ўз навбатида иккинчи молекула бензофенон ва аммиак иштирокида халқаланиш реакциясига киришади ва 2,2,4-трифенилимидазолин-5-тион ҳосил бўлади [25,26]:

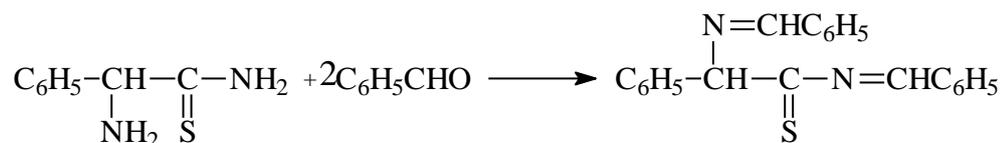


Эквимольяр миқдорда α-аминотиоамидлар алифатик ва ароматик альдегид, кетон ва α, γ- дикарбонил бирикмалар билан абсолют спиртда қайнатилганда яхши унум билан 2,4-диалмашган имидазолин-4-тионлар ҳосил бўлади. Бунга мисол қилиб қуйидаги схемани келтириш мумкин [27-30]:



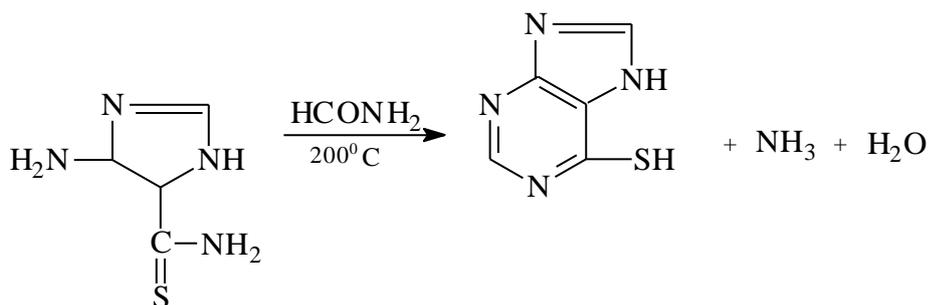
Агар юқоридаги тиокарбонил бирикмалар 2 эквивалент миқдордаги

альдегидлар билан реакцияга киришса, гетероциклик бирикмалар ўрнига, Шифф асосларини ҳосил қилади [27]:



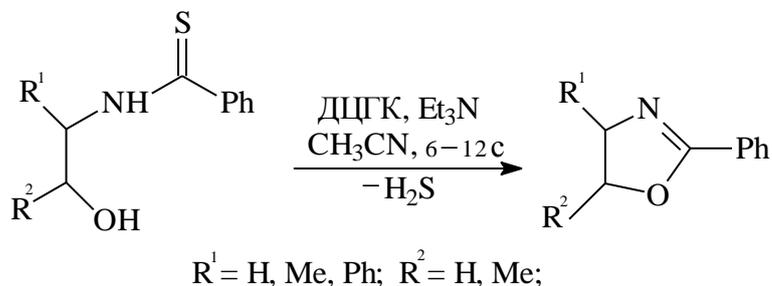
Циклик тиоамидлар альдегидлар билан таъсирлашиб

4-аминоимидазол-5-карботиоамидни формаимид билан реакциясидан эса 6-меркаптопурин олинади [16]:



Тиоамидларнинг бензтриазол ва альдегидлар билан таъсирлашиши натижасида реакция аминогурӯҳга кетиб, 1-триазолилметилтиоамидокарбон кислоталари ҳосил бўлади [16].

N-(2-Гидроксиэтил)тиоамидлар 1,3-дициклогексил кар-бодиимид (ДЦГК) билан триэтил- ёки диэтиламин иштирокида ацетонитрилда қайнатилганда юқори унумлар билан 2-оксазолинлар олинади. Бунда ДЦГК халқаловчи ёки водород сульфидни тортиб олувчи агент вазифасини бажаради [28]:



Монотиомалонкислота амидлари альдегидлар ёки кетонлар билан таъсирлашиб олти халқали тиоамидларга айланади. Бу реакциялар β-метоксивинилметилкетон, α-этоксипропион альдегиди, β-дикетонлар билан олиб борилган ва тегишли 2-тиоксо-4,5,6-алмашган пиридин-3-

тиокарбоксамидлар олинган [29]:

5-Метиламино(морфолино-, анилино-, *n*-толуидино-)1,3,4- тиадиазолин-2-тионларни алкиллаш ва ациллаш

1.4. 5-Метиламино (морфолино-, анилино-, *n*-толуидино-)-1,3,4 тиадиазолин-2-тионларни алкиллаш

Адабиётлар шарҳидан кўриниб турибдики, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг алкилловчи агентлар билан реакциялари кўпчилик ҳолларда олтингугурт атомига кетиши, баъзи реакцияларда S-, N-изомерлар аралашмаси ҳосил бўлиши қайд қилинган. Шунини алоҳида таъкидлаш керакки, ўтказилган тадқиқотлар реакция йўналишини аниқлаш мақсадида эмас, балки биологик фаол моддалар синтез қилиш учун амалга оширилган. Бунинг сабаби 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар ҳосилалари орасида инсектицидлик [30,31], фунгицидлик [32-35], гербицидлик [36] ва бактерицид [37] хоссаларни намоён қилувчи бирикмалар топилган. Шунинг учун биз ўз олдимизга 5-метиламино (морфолино-, анилино-, *n*-толуидино-)1,3,4 тиадиазолин-2-тионларни алкилгалогенидалар (хлорметил-, феноксиметилоксиранлар, бензилхлорид ва бошқалар) билан алкиллаш ва ациллаш реакцияларининг йўналишини ўрганиш, унга таъсир этувчи омилларни аниқлаш ва натижада тиоамид ($-\text{NH}-\text{C}=\text{S}$) гуруҳининг олтингугурт ёки азот атоми бўйича ҳосилаларини олишни мақсад қилиб қўйдик. Бу тадқиқот кимёвий нуқтаи назардан ҳам, янги биологик фаол моддалар излаш нуқтаи назаридан ҳам долзарбдир ва реакция кетиши қонуниятларини аниқлаш назарий органик кимё учун муҳим аҳамиятга эга.

Алкиллаш реакциялари учун аллилбромид, аллилхлорид, бензилхлорид, хлорметил- ва феноксиметилоксиранлар олинди. Бу реакциялар калий гидроксиди иштирокида этанолда, ацетонитрилда ва диметилформаидда олиб борилган. Оксиранлар иштирокидаги реакциялар эса этанол, ацетонитрил ва ксилолда ўрганилган.

Юқорида биз 5-ҳолатда алмашган аминогуруҳ сақловчи 1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар молекуласида амбифункционал тиоамид

($-\text{NH}-\underset{|}{\text{C}}=\text{S}$) гуруҳи мавжудлиги сабабли уларнинг алкилловчи агентлар билан реакцияларида S- ёки N³-бўйича маҳсулотлар ҳосил бўлишини, реакция йўналиши ҳароратга, алкилловчи агент ва эритувчи табиатига боғлиқлигини айтиб эдик. Бу тионларни ациллаш реакциялари ҳақида адабиётларда маълумотлар жуда кам [38-41,42]. Шунинг учун I-IV тионларни ациллаш реакцияларида реакциянинг йўналишига қандай омиллар таъсир қилишини ва шароитга қараб, S- ёки N³-ацил маҳсулотлар ҳосил бўлишини аниқлаш назарий органик кимё нуқтаи назаридан қизиқарлидир. Шу билан бир қаторда бу тионларнинг 5-ҳолатидаги экзоциклик аминогуруҳи ҳам ациллаш реакциясига киришиши мумкин. Бунинг натижасида S, N³- ва N³, N_{экзо}- диацил ҳосилалар олиш мумкин. Шуларни ҳисобга олган ҳолда биз бу реакцияларни ўрганишни ва синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддалар излашни ўз олдига мақсад қилиб қўйган.

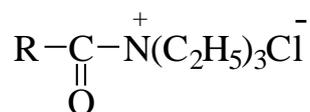
1.5. 5-Алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг ацетилхлорид билан реакциялари

Адабиётларда турли хил гетероҳалқали бирикмаларнинг ацилловчи агентлар билан Фридель-Крафтс катализаторлари (AlCl₃, FeCl₃ ва ҳакозолар) иштирокидаги реакциялари ҳақида жуда кўплаб маълумотлар бўлиб, барча ҳолларда реакциялар асосан ароматик ҳалқани ациллаш билан бориши кўрсатилган. Амбифункционал $-\text{NH}-\underset{|}{\text{C}}=\text{S}$ тиаамид гуруҳини ациллаш реакциялари ҳақида адабиётларда маълумотлар кам бўлиб, бу реакциялар акцептор сифатида ишлатилган триэтиламин (ТЭА) иштирокида олиб борилган. Бу маълумотлар асосан олти аъзоли тиаамидларга бағишланган [43,44].

Хоссаларини тадқиқ қилаётган 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларнинг бир қатор алкиллаш реакцияларида тиаамид ($-\text{NH}-\underset{|}{\text{C}}=\text{S}$) амбифункционал атомлар гуруҳининг олтингугурт атоми ҳисобига ва айрим ҳолда эса ички молекуляр қайта гуруҳланиш туфайли N³-атомига кетишини кўрсатилган [45]. Ациллаш реакциялари йўналишига, реакция шароити ва

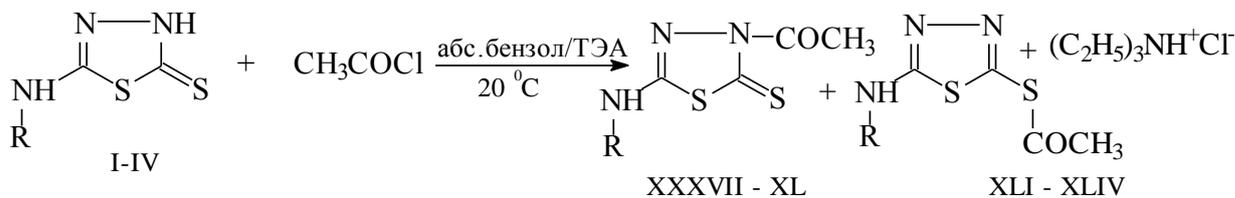
ацилловчи агентлар табиатининг таъсирини аниқлаш мақсадида биз икки хил ацилловчи агент ишлатишган. Уларнинг биттаси алифатик, иккинчиси ароматик қатор галоген ангидридларга мансуб бўлиб, алифатик ацилловчи агент сифатида ацетилхлориддан фойдаландик. Эритмада эритувчи билан ион жуфт ҳолида бўладиган ацетил карбокатионнинг турғунлиги учламчи бутил катионининг турғунлиги билан деярли бир хил [46]. Ацетиллаш реакцияларини турли хил ҳароратларда абсолют бензол (қутбсиз), ацетонитрил ва ДМФА (қутбли) эритувчиларида триэтиламин иштирокида олиб борилган.

Ациллаш реакциялари олиб борилганда триэтиламин нафақат ажралиб чиқаётган HCl ни ўзига бириктириб олади, балки у ацилловчи агент билан кучли ацилловчи табиатга эга бўлган ион жуфтини яъни ацилтриэтиламмоний катионини ҳосил қилади. Ушбу ион жуфти асосий ацилловчи агент бўлиб хизмат қилади. Бошқача қилиб айтганда, ТЭА билан ацилгалогенид ацилловчи N³-ацил тўртламчи тузларини ҳосил қилади [47]:



Молекуласида тиоамид гуруҳи ($-\text{NH}-\underset{\text{I}}{\text{C}}=\text{S}$) тутган гетероциклик бирикмаларда S- ёки N³-маҳсулотлар ҳосил бўлганлигини исботловчи асосий ва муҳим маълумотларни УБ- спектр беради.

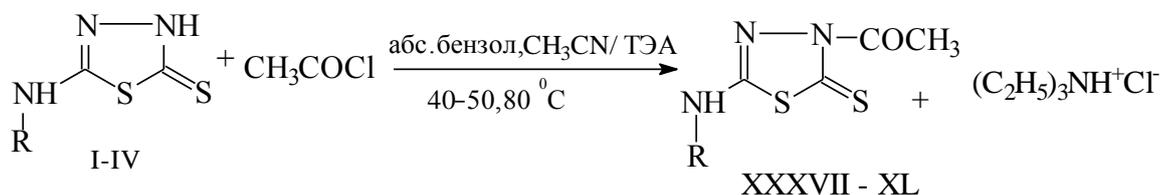
Биз дастлаб реакцияларни хона ҳароратида (20⁰C) абсолют бензол эритмасида, ТЭА иштирокида бошланғич тион ва ацетилхлоридларнинг 1:1 моль нисбатларда олиб ўрганилган. Синтез қилинган бирикмаларнинг УБ- спектр маълумотларига кўра S-ҳосилалар 305-312 нм оралиғида, N³-изомерлар эса 320-342 нм да ютилиш чизиқларини намоён қилди. Шунга кўра, хона ҳароратида икки хил N³-ацил (XXXVII-XL) ва S-ацил (XLI-XLIV) бирикмалар аралашмаси ҳосил бўлганлигини аниқланган.



I, XXXVII, XLI R=CH₃; II, XXXVIII, XLII R=O(CH₂CH₂)₂;

III, XXXIX, XLIII R=C₆H₅; IV, XL, XLIV R=4-CH₃C₆H₄

Реакция аралашмасининг юпқа қатламли хроматографияси таҳлили ҳам бу реакцияда икки хил маҳсулот ҳосил бўлганлигини тасдиқлайди. 5-Анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионни ацетиллаш реакцияси маҳсулотлари аралашмасини юқори самарали суюқлик хроматография усули (ЮССХ) ёрдамида анализ қилиш натижасида бу изомер маҳсулотларнинг миқдорий нисбатлари аниқланди. Анализ натижалари тегишли N³-ацетил маҳсулотлар (XXXVII-XL) 85,2-68% ни, S-ацетил маҳсулотлар (XLI-XLIV) эса 8,4-5,0% ни ташкил қилишини кўрсатилган. Муаллифларнинг фикримизча реакция шароитида дастлаб ҳосил бўладиган S-ацил ҳосила термик изомерланишга учраб, тегишли N³-ацетил ҳосилага айланади. Реакцияни абсолют бензолда (бзл.) 40-50⁰С ёки эритувчининг қайнаш ҳароратида (80⁰С) ТЭА иштирокида 1:1 нисбатларда 3 соат давомида олиб борилганда ҳосил бўлган маҳсулотларнинг УБ-спектрида фақат битта 320-330 нм соҳа оралиғида ягона максимум ютилиш чизиғини намоён бўлишини кузатилган. Бу эса фақат N³-ацетил (XXXVII-XL) маҳсулотлар ҳосил бўлганлигидан далолат беради. Қутбли эритувчи сифатида ацетонитрил олиб, реакцияни хона ҳароратида, 40-50⁰С ва эритувчининг қайнаш ҳароратларида (80⁰С) олиб борганимизда реакцияларнинг унуми абсолют бензолда олиб борилгандагига нисбатан юқори бўлиб, фақат тегишли N³-ацетил маҳсулотлар (XXXVII-XL) ҳосил бўлганлигини ажратиб олинган моддаларнинг УБ- спектрларини таҳлил қилиш орқали аниқланган.



I, XXXVII, R =CH₃; II, XXXVIII, R=O(CH₂CH₂)₂;

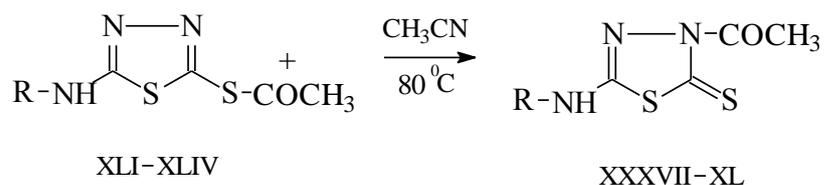
III, XXXIX, R=C₆H₅; IV, XL, R=4-CH₃C₆H₄

Синтез қилинган бирикмаларнинг ИҚ- спектрини таҳлили 3230-3334 см⁻¹ соҳасидаги ютилиш чизиқлари ассоциланган -NH- гуруҳининг валент тебранишига, 1672-1713 см⁻¹ соҳасидаги ютилиш чизиғи κN³-CκO гуруҳига ва 1645-1670 см⁻¹ соҳасидаги ютилиш чизиғи эса -S-CκO гуруҳининг валент тебранишларига тегишли эканлигини кўрсатилган. Бу маълумотлар моноацетил маҳсулотлар ҳосил бўлганлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, реагентлар эквивалент миқдорда олинганда реакция шароитига қараб фақат моноацетил маҳсулотлар 2-ацетилтио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазоллар ёки 3-ацетил-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар ҳосил бўлаган. Бунда 5-ҳолатдаги экзоциклик аминогуруҳ реакцияга киришмайди.

N³-ацетил ҳосилалар ҳосил бўлишини икки хил тушунтириш мумкин. Яъни тўғридан-тўғри N³-ацетил маҳсулот ҳосил бўлиши ёки дастлабки ҳосил бўлган S-ацетил ҳосиланинг изомерланиши ҳисобига N³-ацетил маҳсулот ҳосил бўлади.

Буни исботлаш учун дастлаб синтез қилинган S-ацетил ҳосилани ацетонитрил эритмасида 80 °C ҳароратда 3 соат давомида қиздирилган. Реакция аралашмасининг юпқа қатламли хроматография тасвирида дастлабки S-ацетил маҳсулотникидан фарқли равишда фақат битта доғ пайдо бўлиши реакциянинг тўлиқ амалга ошганлигини кўрсатган. Шунингдек, реакция натижасида ҳосил бўлган маҳсулотларнинг суюқланиш ҳароратлари синтез қилинган N³-ацетил ҳосилаларникига мос келди. Шунинг ўзи N³-ацетил ҳосилалар реакция шароитида дастлаб ҳосил бўлган S-ацетил ҳосилаларнинг изомерланиш маҳсули эканлигини тасдиқлайди.

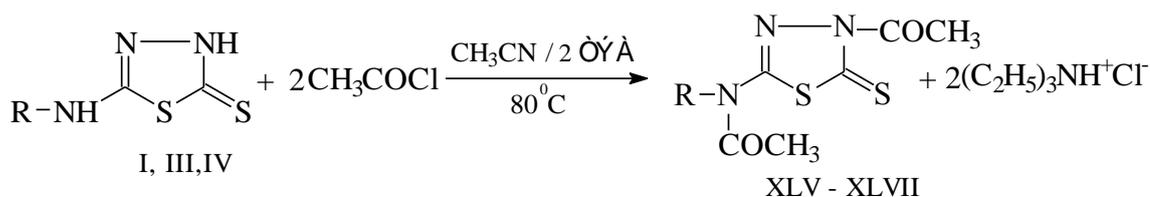


XXXVII, XLI R=CH₃; XXXVIII, XLII R=O(CH₂CH₂)₂;

XXXIX, XLIII R=C₆H₅; XL, XLIV R=4-CH₃C₆H₄

5-Ҳолатдаги экзоциклик азот атоми ҳисобига ҳам ацетиллаш реакциялари кетиши учун имконият яратиш ва диацил бирикмалар олиш мақсадида 5-метиламино (анилино-, *n*-толуидино-)-1,3,4-тиадиазол-2-тионларни ацетилхлориднинг 1:2 моль нисбатдаги реакцияларини юқоридаги эритувчиларнинг қайнаш ҳароратларида 3 соат давомида олиб борилган.

Реакция натижасида ажратиб олинган маҳсулотларнинг (XLV-XLVII) ИҚ- спектридаги иккита ёнма-ён 1645-1712 ва 1668-1712 см⁻¹ соҳалардаги ютилиш чизиқлари алоҳида >N-C=O ацил гуруҳларининг валент тебраниши учун мос келади. Бу реакция натижасида диацетил маҳсулотлар ҳосил бўлганлигини исботлайди [48]. Бу ютилиш чизиқларининг дастлабки эндоциклик N³-, кейингиси эса 5-ҳолатдаги экзоциклик азот атоми билан боғланган карбонил гуруҳига тегишлидир.



I, XLV R=CH₃; III, XLVI R=C₆H₅; IV, XLVII R=4-CH₃C₆H₄

Шундай қилиб, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни ацетиллаш реакциялари амбифункционал гуруҳнинг юмшоқ, осон қутбланувчан олтингугурт атоми ҳисобига боради, натижада тегишли S-ацетил бирикмалар ҳосил бўлади, улар ҳарорат таъсирида термодинамик барқарор N³-ацетил ҳосилаларга изомерланади. Реагентлар нисбатини 1:2 эквивалент миқдорда олиб борилганда реакцияга икки реакцион марказ, яъни 5-экзоциклик ва 3-эндоциклик азот атомлари ҳисобига диацетил маҳсулотлар (XLV-XLVII) ҳосил бўлади.

Шундай қилиб, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни ацетиллаш ва бензоиллаш реакциялари амбифункционал гуруҳнинг юмшоқ осон қутбланувчан олтингугурт атоми ҳисобига боради, натижада тегишли S-ацил маҳсулотлар ҳосил бўлади, улар ҳарорат таъсирида термодинамик барқарор N³-ацил бирикмаларга изомерланади.

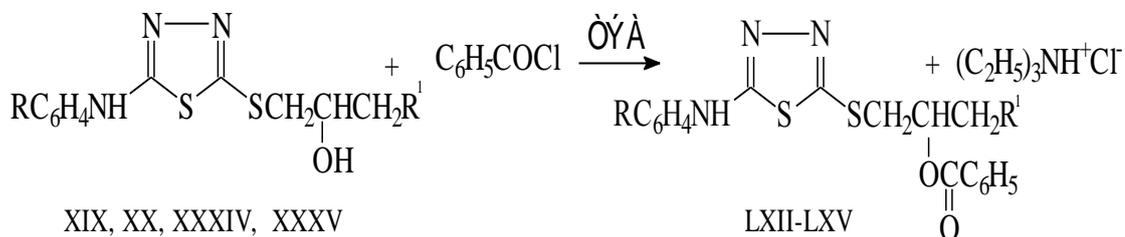
Тадқиқотлар натижаларидан маълум бўлдики, 5-метиламино

(морфолино-, анино-, *n*-толуидино-)-1,3,4-тиадиазолин-2-тионларни алкиллаш ва ациллаш реакцияларида 5-ҳолатдаги метиламино-, морфолино-, анилино-, *n*-толуидино- гуруҳларининг реакция йўналишига таъсири йўқ.

Шуни таъкидлаб ўтиш лозимки, шу ўринбосарларнинг гетероҳалқага электронодонорлик ва электроноакцепторлик хусусиятлари туфайли таъсир қилиши натижасида маҳсулот унуми ҳам ҳар хил бўлишини аниқладик. Буни алифатик радикаллар тутган тионларнинг алкиллаш реакцияларидаги маҳсулот унумининг ароматик радикал тутган тионларникига нисбатан паст ва ациллаш реакцияларида аксинча, юқори бўлишида кузатиш мумкин.

2-БЎЛИМ 2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларни бензоиллаш реакциялари (олинган натижалар муҳокамаси)

Маълумки, 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазоллар асосида кўплаб биологик фаол моддалар синтез қилинган. Янги биологик фаол моддалар излаш мақсадида айрим бошланғич тионларнинг оксиранлар билан ҳосил қилган маҳсулотларини бензоиллаш реакцияларини ўргандик. Бензоиллаш учун олинган 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазол (XIX), 2-(3-хлор 2-гидроксипропил)тио-5-*n*-толуидино-1,3,4-тиадиазол (XX), ларнинг гидроксил гуруҳлари эквимолекуляр миқдордаги бензоилхлорид билан абсолют бензолда (80⁰С) триэтиламин иштирокида осон ацилланди ва тегишли 5-алмашган амино 2-(3-*R*¹-2-бензоилоксипропил)тио-1,3,4-тиадиазоллар (LXII-LXV) ҳосил бўлди .



XIX, LXII $R=\text{H}$, $R^1=\text{Cl}$; XX, LXIII $R=4\text{-CH}_3$, $R^1\text{KCl}$;
 XXXIV, LXIV $R=\text{H}$, $R^1=\text{OC}_6\text{H}_5$; XXXV, LXV $R=\text{H}$, $R^1=\text{OC}_6\text{H}_5$

2.11-жадвал

2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-амино-1,3,4-тиадиазолларнинг (XIX, XX, XXXIV, XXXV) бензоиллаш маҳсулотларининг айрим физик-кимёвий таснифлари

Бирикма	Брутто формула	Суюқланиш ҳарорати, °С (эритувчи)	R _f бзл.:этанол (4:1)	УБ спектр, λ, нм (этанол)	ИҚ- спектр, ν, см ⁻¹		
					- NH-	СкО	-Ar
LXII	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ O ₂ S ₂ Cl	90-92 (гексан)	0,61	295	3300	1705	1580
LXIII	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ O ₂ S ₂ Cl	98-100 (бзл.:гек., 1:4)	0,55	310	3340	1620	1550
LXIV	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	60-62 (гексан)	0,79	293	3380	1710	1580
LXV	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂	67-69 (гексан)	0,75	291	3100	1709	1510

Жадвалдан кўришиб турибдики, синтез қилинган мураккаб эфирларнинг (LXII-LXV) ИҚ- спектрларида 1620-1710 см⁻¹ соҳада СкО гуруҳининг интенсив ютилиш чизиғи кузатилади, иккиламчи аминогуруҳнинг валент тебранишлари 3100-3380 см⁻¹ соҳада намоён бўлади ва бошланғич моддадаги гидроксил гуруҳига тегишли бўлган 3250-3300 см⁻¹ соҳадаги ютилиш чизиғи йўқолади.

Синтез қилинган моддаларнинг таркибидаги гидроксил гуруҳининг ИҚ- спектридаги валент тебранишларига хос ютилиш чизиғи 3200-3350 см⁻¹ соҳада кўринади. Синтез қилинган баъзи бирикмаларнинг ИҚ- ва ПМР-спектрлари натижалари юқорида.

3-БЎЛИМ. ТАЖРИБАЛАР ҚИСМИ

УВ- спектрлари EPS-3T Hitachi спектрофотометрида этанол эритмасида шунингдек, Specord 50 SA спектроскопида 250-340 нм тўлқин узунлиги соҳасида ўрганилди.

ИҚ- спектрлари 0,5 мг текширилаётган модда ва 80 мг KBr дан иборат диаметри 7 мм бўлган диск кўринишида намунани тайёрлаб, таблеткалар шаклида UR-20 спектрометрида ҳамда «Avator 360» Америка Қўшма Штатларининг «Nicolet Instrument Corp» фирмасида ишлаб чиқарилган спектроскопида (аниқлаш соҳаси $4000-400\text{см}^{-1}$) текширилди ва натижалар олинди.

ПМР- спектрлар Jeol C-60 HL маркали приборда, ички стандарт ГМДС, эритувчи CDCl_3 ҳамда UNITY 400⁺ plus (Varian) спектроскопида олиниб таҳлил қилинди.

Моддаларнинг молекуляр ионлари массаси MX-1303 приборида, масс-спектрометрик усулда, шунингдек, MS 25-RF (Kratos) спектрометрининг ион манбасига намунани бевосита киритиш йўли билан олинди (ионлантирувчи электронларнинг энергияси 70 эВ, ион манбасининг ҳарорати 250°C , наъмунани киритиш тизимининг ҳарорати 200°C).

Булардан ташқари, реакциялар натижасида ҳосил бўладиган S- ва N³-изомер маҳсулотларнинг фоиз миқдорларини таҳлил қилиш мақсадида реакция аралашмани Agilent LC 1200 (колонка- Eclipse XDB C₁₈ 4,6^x250 мм, 5-мкм сорбентли, 4 та элюентли) юқори босимга эга бўлган ўзгарувчан тўлқин узунликли УВ- детекторидан иборат юқори самарали суюқлик хроматографидан (ВЭЖХ) фойдаланилди.

5-Алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионлар [49,50] адабиётларда баён қилинган услубга биноан олинди, фойдаланилган барча моддаларнинг физик константалари адабиётларда [51] келтирилганига мос келади. Олинган бирикмаларнинг тозалигини юпқа қатлам хроматография усули билан

назорат қилинди. Хроматография қилишда Silufol UV-254 пластинкаларидан фойдаланилди. Элюент сифатида бензол-этанол (4:1) системаси ишлатилди. Очилтирувчи модда- йод буғлари.

Дастлабки моддалар

3.1-жадвал

Диссертация ишида фойдаланилган реагентларнинг баъзи бир физикавий катгаликлари

Реагент номи	Суюқланиш харорати, °C	Қайнаш харорати, °C	Адабиёт	Адабиёт бўйича қайнаш (суюқланиш) харорати, °C
5-Метиламино-1,3,4- тиадиазолин-2-тион	185-186		[49]	(186-187)
5-Морфолино-1,3,4- тиадиазолин-2-тион	171-172		[50]	(174-175)
5-Анилино-1,3,4- тиадиазолин-2-тион	204-206		[50]	(205-206)
5- <i>n</i> -Толуидино-1,3,4- тиадиазолин-2-тион	206-208		[50]	(208-209)
1-Фенокси-2,3- эпоксипропан (феноксиметилоксиран)		129-130	[52]	129-130 (20 мм. см. уст)
1-Хлор-2,3-эпоксипропан (хлорметилоксиран)		115-117	[52]	116-117
Аллилбромид		71-72	[53]	71,3
Аллилхлорид		44-45	[53]	44,6
Бензилхлорид		178-179	[51]	179 (64/12 мм см. уст)
Ацетилхлорид		50-52	[53]	51-52
Бензоилхлорид		194-197	[53]	198

1. 2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазол (XIX)

синтези

а) Қайтарма совуткич билан жиҳозланган икки оғизли колбада 0,42 г (2 ммол) 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тион (III) 30 мл ацетонитрилда 50-60⁰С ҳароратда қиздириб турган ҳолда эритилди ва унга 30 дақиқа давомида 0,28 г (3 ммол) хлорметилоксираннинг 10 мл ацетонитрилдаги эритмаси қўшилди ва реакция аралашма 5 соат давомида 80⁰С да қайнатилди. Сўнгра эритувчи сув ҳаммомида ҳайдаб, қолган қолдиқ бензолда қайта кристалланиб, 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазолдан (XIX) 0,43 г (71%) ажратиб олинди. Суюқланиш ҳарорати 137-138⁰С, R_f0,51 (бензол:этанол, 4:1).

УБ-спектр, λ, нм, 260-265; 307-310 (S-CH₂), .

ПМР-спектр, δ, м.у.: 3,77-3,85 (-S-CH₂); 3.55-3.62 (Cl-CH₂-).

Унинг элемент анализи таҳлили қуйидагича: С (44,01/43,78); Н (4,18/3,98); N (14,41/13,93) (топилган % / ҳисобланган %).

б) Қайтарма совуткич билан жиҳозланган икки оғизли колбада 0,42 г (2 ммол) 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-тион (III) 30 мл этанолда 80⁰С ҳароратда қиздириб турган ҳолда эритилиб реакция аралашмасига 20 дақиқа давомида 0,28 г (0,23мл, 3 ммол) хлорметилоксираннинг 10 мл этанолдаги эритмаси қўшилди. Сўнгра реакция 5 соат қайнатилди. Реакция тугагандан сўнг эритувчи сув ҳаммомида ҳайдаб олинди. Қолган қолдиқни бензолда қайта кристаллаб 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазолдан (XIX) 0,42 г (69%) ажратиб олинди. Бензолда эримаган қолдиқ сувли спиртда (1:1) қайта кристалланди ва 5-анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-он (XXIII) 0,043 г (11%). Суюқланиш ҳарорати 206-207⁰С, R_f0,64 (бензол:этанол, 4:1). 5-Анилино-1,3,4-тиадиазолин-2-оннинг адабиёт бўйича суюқланиш ҳарорати 206⁰С [121]. Дастлабки сув ҳаммомида ҳайдаб олинган эритувчини паст босимда ҳайдалиб, қайнаш ҳарорати 70-72⁰С (130 мм.с.у) ва нур синдириш кўрсаткичи n_D²²к1,5215 бўлган сармисоқ пиёз ҳидли

хлорметилтииран (XXV) ажратиб олинди. Унинг адабиёт бўйича қайнаш ҳарорати 65-70⁰С (114 мм.с.у), нур синдириш кўрсаткичи $n_D^{22} 1,5235$ [8] .

Худди шу усулларда бошқа тионларнинг (I, II, IV) ҳам хлорметилоксиран билан ҳосилалари (XVII, XVIII, XX) ва қўшимча маҳсулотлар ҳисобланган 5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазолин-2-он (XXI, XXII, XXIV) олинди.

2. 2-(3-Хлор-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазолни бензоиллаш

Икки оғизли туби юмалоқ колбада 1,08 г (3 ммол) 2-(3-фенокси-2-гидроксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазол (XXXIV) ва 0,30 г (0,41 мл, 3 ммол) триэтиламин аралашмаси 30 мл абсолют бензолда эритиб, томизгич воронка орқали 0,84 г (0,7 мл, 6 ммол) бензоил хлориднинг 10 мл абсолют бензолдаги эритмаси қўшилди. Сўнгра реакция аралашмаси 5 соат қайнатилди. Чўкма филтрланиб, эритувчи ҳайдалди. Мойсимон қолдиқ гексан ёрдамида декантация қилинди, сўнгра ҳосил бўлган қолдиқ гександан қайта кристалланиб 2-(3-фенокси-2-бензоилоксипропил)тио-5-анилино-1,3,4-тиадиазол (LXIV) 0,87 г (63%) унум билан ажратиб олинди. Суyoқланиш ҳарорати 60-62 ⁰С, $R_f 0,79$ (система, бензол:этанол- 4:1).

УБ-спектр, λ , нм: 293 (-S-CH₂-).

ИҚ-спектр, ν , см⁻¹: 3380 (-NH), 1710 (C=O), 1580 (C_{аром.}).

2-(3-Фенокси-2-бензоилоксипропил)тио-5-*n*-толуидино-1,3,4-тиадиазолнинг (LXV) синтези ҳам шу усул билан амалга оширилди.

Ушбу бензоиллаш реакциялари 2-(3-хлор-2-гидроксипропил)тио-5-алмашган амино-1,3,4-тиадиазоллар (XIX, XX) учун ҳам қўлланилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Алиев Н. А., Афлятунова Р. Г., Гиясова К. Алкилирование бензоксазолин-2-тиона с α -эпихлоргидрином // Фунгицидў. -Ташкент: Фан, 1980. -С.62-65.
2. Общая органическая химия. Под. ред. Кочетков Н.К, Стояновича Ф.М. В 12-х т. М.: Химия, 1984. Т.7. С. 68-69.
3. Полвонов Х., Собиров К., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие 5-замеҳеннўх амино-1,3,4-тиадиазолов с эпихлоргидрином // Узб. хим. журнал. - Ташкент, 2002. -№2. -С.16-20.
4. Сабилов К. Бензазолин-2-тиони и бензотиазолин-2-он в реакциях с некоторыми несимметричными оксиранами и тираном: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Т.: ТашГУ, 1988. -22 с.
5. Сабилов К., Рожкова Н. К. Некоторые превращения 2-(2-окси-3-хлор-пропилтио)бензотиазола // Химия гетероцикл.соедин. -Рига, 1983. -№11. - С.1483-1484.
6. Петров А. А., Бальян Х. В., Тращенко А. Т. Органическая химия. -М.: Высшая школа, 1973. -С. 143-146.
7. Полвонов Х., Сабилов К., Шахидоятов Х. М. О направлении алкилирования 5-замеҳеннўх 1,3,4-тиадиазолин-2-тионов // Химия гетероцикл. соедин. -Рига, 2003. -№2. -С. 258-262.
8. Полвонов Х., Собиров Х., Собиров К. 5-Метиламино-1,3,4-тиадиазолин-2-тионнинг баъзи оксиранлар билан ўзаро таъсири // Хоразм Маъмун академияси ва жаҳон фани равнақи: Республика илмий амалий конференция материаллари. 2-4 ноябрь 2006. -Урганч-Хива, -Б. 194-195.
9. Алиев Н. А., Афлятунова Р. Г., Гиясов К. Синтез биологически активных веществ в ряду бензоксазолинона и бензотиазолинтiona. Фунгициды. Ташкент, Фан. 1980. - с.155.
12. Сабилов К. Бензазолин-2-тионў и бензотиазолин-2-он в реакциях с некоторыми несимметричными оксиранами и тираном: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Т.: ТашГУ, 1988. -22 с.

13. Краузе А., Верхе Р., Дубрус Г. О реакции 1,4-дигидропиридин-2(3Н)-тиона с эпихлоргидрином // Химия гетероцикл. соедин. -Рига, -1994. -№1. -С. 139-140.
14. Rothgery E. F. Selected poly (oxyalkylated)-1,3,4-thiadiazoles and their use as corrosion inhibitors. Патент №4329475 США.1982. С. А. 1982. -V.97. 92292 а
15. Leo H., Ueber substituirtе Thiamide // Ber., 1877. -Bd. 10. -S. 2134-2145.
16. Петров К.А., Андреев Л.Н. Химические свойства тиоамидов // Успехи химии. 1971. -Т. 15. Вып. 6. -С. 1014-1057.
17. Goerdeler K.J. Uber Thioacyl-isocyanate,V. Substituierte Thiazolin-dione-(4,5) und there termische spaltung in Isocyanate and Senfole // Chem. Ber., 1966. -Jg. 99. -S. 3572-3581.
18. Rivier H., Langer M. Transpositions intramoleculaires chez quelques phenylbenziminothiurees et thiobenzoyl-guanidines completement substituees // Helv. Chim. Acta. 1943. -Bd. 26. -S. 1722-1740.
19. Reissert A., Bruggeman K. Uber die Einwirkung des Cyankaliums auf aromatische Senfole // Ber., 1924. -Jg. 57. -S. 981-989.
20. Ishikawa S. Condensation of nitriles with thio-acids // Scient. Papers Inst. Phys. Chem. Res. 1928. -V. 7. -P. 293-300.
21. Эгамов Д.И. Синтез и реакции хиразолон-4-ил-2-тиоамидов: Дисс. ... канд. хим. наук. –Ташкент: ТашГУ, 1999. –100с.
22. Egamov D.I., Zhanalieva R., M. Shakhidoyatov Kh. Synthesis of 2- α -chloro- α -phenyliminomethylquinazolin-4-one // The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. 2001. -V. 2. -P. 73.
23. Kobayashi Y., Itabashi K. A Facile Synthesis of Thioasids by Thiolysis of Acid Halide Dimethylthioformamide Adducts // Synthesis. 1985. -№7. -P. 671-672.
24. Liebscher J., Knoll A., Hartmann H., Anders S. Conversion of Thiacetamides, Acetamides and Acetonitriles into Trimethinium Salts Under Vilismier Conditions // Coll. Czech. chem. Comm. 1987. -V. 52. -P. 761-765.
25. Asinger F., Saus A., Offermanns H., Hahn H. D. Darstellung von α -

oxothionamiden und substituierten Imidazolin- Δ^3 -thionen-(5)² // J. Liebigs Annalen der chemie. 1966. -Bd. 691. -S. 92-108.

26. Asinger F., Schafer W., Baumgarte G., Mutigg P. F. Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Acetophenon II. Synthese von Imidazolin- Δ^3 -thionen-(5) // J. Liebigs Annalen der chemie. 1963. -Bd. 661. -S. 95-110.

27. Abe K. Organic sulfur compounds XII. Condensation of α -amino thioamides with enanthole // J. Chem. Soc. Japan. 1949. -V. 70. -P. 7-9.

28. Abe K. Organic sulfur compounds IX. Condensation of α -amino thioamides with ketones and aldehydes. Condensation of amino thioamides and acetone // J. Chem. Soc. Japan. 1946. -V. 67. -P. 111-112.

29. Abe K. Organic sulfur compounds XI. Condensation of α -amino thioamides with benzaldehyde // J. Chem. Soc. Japan. 1948. -V. 69. -P. 113-115.

30. Abe K. Organic sulfur compounds XIII. Condensation of α -amino thioamides with benzaldehyde // J. Chem. Soc. Japan. 1951. -V. 72. -P. 192-194.

31. Woo S., Lee K.J. 2-Oxazolines from N-(2-Hydroxyethyl)thioureas or thioamides using 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide // Bull. Korean Chem. Soc. 2001. -V. 22. -P. 1270-1272.

32. Schaper W. Heterocyclen-Synthesen mit Monothiomalonsaure-Amiden: Synthese von 3-Oxo-2,3-dihydroisothiazolo[5,4-b]pyridinen und 3-Oxo-2,3-dihydroisothiazolo[5,4-d]pyrimidinen // Synthesis. 1985. -V. 39. -P. 861-867.

33. Fabretti A. C., Franchini G. C., Peyronel G. Tin(IV)tetrazalide complexes of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles // Spectrochimica. Acta. Part A. 1980. -V.36. -P.517-520.

34. Miss Misra S., Dubey B.L, Bahel S. C. Synthesis, characterization and biological activity of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexess with mercaptooxadiazole // Synth. React. Jnorg. Metall-Org. Chem. 1994. -V.24. -№6. -P.1027-1042. РЖХИМ 1995. 3В 164.

35. Зияев А. А. Алкилирование 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. - Т.: ТашГУ, 2004. -22 с.
36. Колесова М. Б., Максимова Л.И., Ельцов А.Б. О получении четвертичных солей 1,3,4-тиадиозолинтионов-5 и их устойчивости к изомеризации. // Журнал орг. химии. - Санкт-Петербург, 1973. -Т.9. -№12. -С. 2613-2620.
37. Cho N. S., Kim C. N. Synthesis of 5-Aroylamino-3H-1,3,4-thiadiazole-2-thiones and their tautomerism // J. Heterocycl. Chem.1993. -V.30. -№2. -P. 397-401.
38. Hu Shuchen., Zhou Huishu., Duan Tinghan. Synthesis of cefarolin from thioester // Zhongguo Yiyao Gongye Zuzhi. 1993. -V.24. - № 9. -P. 384-390. C. A. 1994. -V.120. 298285c.
39. Saegusa Y., Akano N., Nokamuro S., Chau N., Inakura Y. Preparation and thermal properties of 2-aryl-benzoylthio-1,3,4-oxadiazoles // J. Heterocycl. Chem. 1985, -V.23. - № 8. -P. 2065-2067.
40. Promilla S., Garg S. P., Nautiyal S. R. Some new biologically active quinoline analogs // Indian J. Heterocycl. Chem. 1998, -V.7. P. 201-204. C. A. 1998. - V.129. 54345a.
41. Kurzer F. Adducts from Thiocarbonohydrazides and Aroyl Isothiocyanates and Their Cyclisation // J. Chem. Soc. (C), 1971. -P. 2932-2938.
42. Young R. W., Wood K. H., Eichler J. A., Vaughan J. R and Anderson G. W. 1,3,4-Thiadiazole- and Tiadiazolinesulfonamides as Carbonic Anhydrase Inhibitors. Synthesis and Structural Studies // J. Amer. Chem. Soc. 1956. -V.78. -P. 4649-4654.
43. Цуркан О. О., Вон Г. П. Синтез сульфогидразида, близкого диакарб // Фармацевт. журн. 1976. -№2. -С. 40-43.
44. Захидов К. А. Синтез 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминопиримидинонов-4 и алкилирование их полидентных анионов: Дис. ...канд. хим. наук.- Ташкент: ТашГУ, 1993. -118 с.

45. Ходжаниязов Х. У. Множественная реакционная способность 2-тиоксо-, тиоксо-, -амино-5,7-диметилпиридо [2,3-d]пиримидинон-4: Дис. ...канд. хим. наук. -Т.: ТашГУ, 1999. -105 с.
46. Марч Дж. Органическая химия. В 4-х т. - М.: Мир, 1987. Т.1. С. 216-225.
47. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия. М.: МГУ, -1999. 797-799 с.
48. Полвонов Х., Ходжаева Т., Собиров К. 5-Метиламино-1,3,4-тиадиа-золин-2-тионнинг баъзи электрофил реагентлар билан реакциялари // Хоразм Маъмун академияси ва жаҳон фани равнақи: Республика илмий амалий конференция материаллари. 2-4 ноябрь 2006. -Урганч-Хива, -Б. 193-194.
49. Klenk H., Degussa A. G. Способ получения 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазолов // Пат.ФРГ. № Р3133096. 1983. РЖХим 1984. 4Н233.
50. Казаков В.Я., Постовский И.Я. Получение 4-алкил и 4-арилтио-семикарбазидов // Изв. вузов. Химия и хим.технол.1961. -№2. -С. 238-241.
51. Артеменко И. А., Малеваннўй В. А., Тикунова И. В. Справочное руководство по химии. - М: Вўсшая школа, 1990. -С. 32-40.
52. Jedlinski Z., Нирре R. Реакция глициднўх эфиров. IV. Влияние атомов хлора в ядре на свойства связи кислород-углерод в 3-феноксид-1,2-эпокси-пропанах // Roczn. chem. -1964. -V.38. №7-8. -Р.1137. РЖХим. -1965.-21Ж36.
53. Справочник химика. Основнўе свойства неорганических и органических соединений. В 6-х т. -Л.: Химия, 1971. Т.2. - С. 398-1153.