

М. А. Куканиев<sup>1</sup>, Т. М. Салимов<sup>2</sup>, М. С. Мурватуллоева<sup>1</sup>, И. Х. Иमतшоев<sup>3</sup>

## РЕАКЦИИ ТИОАМИДОВ И ЩЕЛОЧНЫХ СОЛЕЙ ДИТИОКАРБАМАТОВ С 2-БРОМ-7-МЕТИЛ-5-ОКСО-5Н-1,3,4-ТИАДОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИНОМ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

<sup>1</sup> Институт химии им. В. И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан, Душанбе;

<sup>2</sup> Таджикский научно-исследовательский ветеринарный институт Таджикской академии сельскохозяйственных наук (ТАСХН), Душанбе;

<sup>3</sup> Среднеазиатский ящурный институт ТАСХН, Душанбе

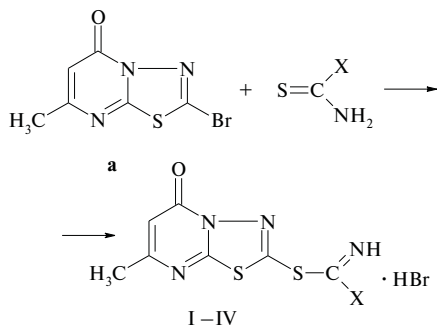
С целью изучения реакционной способности и выявления новых физиологически активных соединений в ряду 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина синтезированы тиурониевые соли из тиоамидов и 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и исследована антимикробная активность полученных соединений.

Тиоамиды, в основном, участвуют в реакциях, обусловленных нуклеофильной активностью этих соединений. Реакционным центром при этом является атом серы или азота. Тиоамиды очень легко реагируют с алкилгалогенидами или алкилсульфидами с образованием S-алкил-изотиурониевых солей [1].

Тиурониевые соли благодаря своей реакционной способности, удобству получения и наличию определенной биологической активности могут быть использованы для создания новых лекарственных средств.

С целью изучения реакционной способности и выявления новых физиологически активных соединений в ряду 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина нами синтезированы тиурониевые соли из тиоамидов и 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (а).

В качестве тиоамидов исследованы тиомочевина, тиосемикарбазид, дитиокарбогидразин и дитиооксамид. Синтез тиурониевых солей осуществляли взаимодействием эквимольных количеств I и тиоамидов в спиртовом растворе в течение 3 ч при температуре кипения растворителя. Через 1 ч после начала кипения выпадал осадок. В случае тиосемикарбазид при взаимодействии с а использована бромистоводородная соль тиосемикарбазид.



X = NH<sub>2</sub> (I); NH-NH<sub>2</sub> (II); NH-NH-CS-NH<sub>2</sub> (III); CSNH<sub>2</sub> (IV)

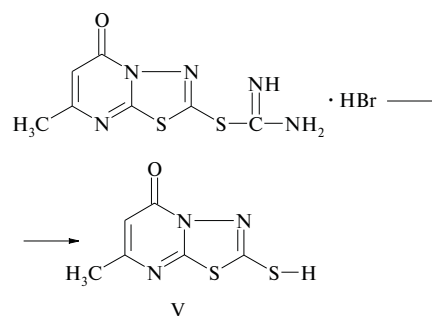
Выход и некоторые физико-химические характеристики соединений I – IV приведены в табл. 1 и 2.

Структура и чистота этих солей подтверждены элементным анализом, ИК-, ПМР-спектроскопией и ТСХ.

Затем была изучена возможность синтеза 2-меркапто-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина на основе полученных нами тиурониевых солей.

2-Меркапто-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин является уникальным исходным соединением для синтеза цефалоспоринового антибиотика [2]. Раньше его синтезировали путем конденсации 3-амино-6-метил-2-тиоурацила и сероуглерода [3].

С целью получения 2-меркапто-тиадиазолопиримидина с более высоким выходом, а также упрощения синтеза нами найден способ получения этого соединения путем взаимодействия водно-спиртового раствора NaOH с тиурониевой солью тиадиазолопиримидина.

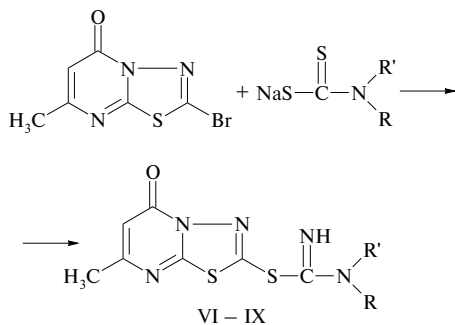


Выход соединения V при этом превышает 90 %, и все физико-химические константы соответствуют литературным [3].

Нами также исследована реакция 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина с различными дитиокарбатами.

Благодаря высокой активности атома брома соединение II при комнатной температуре в водно-спиртовой среде легко реагирует с щелочными солями дитиокарбаматов. В результате с количественным выходом получены эфиры дитиокарбаминовых кислот VI – IX.

Соединение VI представляет собой желтое, остальные дитиокарбаминовые эфиры — белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ДМФА, ТГФ, спирте.



R = R' = H (VI); R = R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (VII);  
 R + R' = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (VIII);  
 R + R' = -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (IX)

В ИК-спектрах присутствуют: полоса поглощения в области 1141 – 1151 см<sup>-1</sup>, относящаяся к характеристическим колебаниям дитиокарбаматного фрагмента NCSS, и полоса поглощения в области 1271 – 1285 см<sup>-1</sup>, обусловленная валентными колебаниями группы NCS. Имеется также полоса поглощения в области 1570 см<sup>-1</sup>, относящаяся к колебаниям двойной связи в цикле.

Поглощение в области 1680 – 1690 см<sup>-1</sup>, наблюдаемое в спектрах эфиров дитиокарбаминовых кислот, относится к валентным колебаниям группы C=O пириимидинового кольца.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР записаны на спектрометре “Tesla BS-5873 C” с частотой 100 МГц (растворитель ДМСО-d, внутренний стандарт ГМДС), шкала, м.д. ИК-спектры получены на спектрометре “UR-20” в таблетках KBr (см<sup>-1</sup>). Температура плавления определена на микронагревательном столике “Voetius”. Индивидуальность и степень чистоты полученных соединений проверяли методом тонкослойной хроматографии на хроматографических пластинках Silufol UV-254 (Chemapol, Чехия) и Merck (Германия).

#### Синтез тиурониевой соли 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидинов (I – IV).

#### 7-Метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин-2-ил имидотиокарбамат гидробромид (I).

Таблица 1  
 Свойства и выходы 2-R-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидинов

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С | Брутто формула   |
|------------|----------|------------|--|
| I          | 93       | 285 – 286  | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>5</sub> S <sub>2</sub> O              |
| II         | 90       | 160 – 161  | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>6</sub> S <sub>2</sub> O              |
| III        | 95       | 167 – 168  | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>7</sub> S <sub>3</sub> O             |
| IV         | 93       | 171 – 174  | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>5</sub> S <sub>3</sub> O              |
| V          | 90       | 121 – 123  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O                |
| VI         | 76       | 235 – 237  | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub> O                |
| VII        | 88,78    | 139 – 140  | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub> O              |
| VIII       | 88       | 190 – 191  | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub> O              |
| IX         | 92       | 216 – 217  | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub> O <sub>2</sub> |

2,46 г (0,01 моль) 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидина и 0,76 г (0,01 моль) тио мочевины растворяли в 15 мл спирта и кипятили реакционную смесь 2 ч. Затем ее охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и промывали спиртом (10 мл), сушили и перекристаллизовывали из смеси диоксан — вода (3:1). Выход — 2,29 г (93 %). T<sub>пл</sub> = 285 – 286° С.

#### Синтез 2-меркапто-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидина (V).

К раствору 3,22 г (0,01 моль) (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин-2-ил)изотиомочевины гидробромида в 10 мл спирта добавляли 0,4 г (0,01 моль) NaOH в 5 мл воды и кипятили реакционную смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и выпаривали растворитель до половины. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой (7 мл), сушили на воздухе. Продукт перекристаллизовывали из воды. Выход — 1,79 г (90 %). Т. пл. = 121 – 123° С.

#### Синтез (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин-2-ил)дитиокарбаминового эфира (VI – IX).

#### 7-Метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин-2-ил-диэтил(дитиокарбамат) (VII).

В 10 мл смеси этанол — диоксан (1:1) растворяли 2,46 г (0,01 моль) 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидина и 1,17 г (0,01 моль) натриевой соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем осадок отфильтровывали и промывали водой (20 мл), сушили на воздухе. Продукт

Таблица 2  
 Спектральные характеристики 2-изотиооксамидов (дитиокарбаматов) — 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидинов

| Соединение | ИК-спектр, см <sup>-1</sup>                    | ПМР-спектр, м.д.   |
|------------|--|--|
| I          | 1697 C=O, 1488 C=N, 1610 C=N, 3300 NH, 3400 NH | 9,17 (H, c, NH), 8, 95 (2H, c, NH), 2,21 (H, c, CH), 2,21 (3H, c, CH <sub>3</sub> )  |
| II         | 1690 C=O, 1480 C=N, 3400 NH, 3290 NH, 3370 NH  | 8,8 (H, c, NH), 5,85 (H, c, CH), 4,5 (2H, c, NH), 2,2 (3H, c, CH <sub>3</sub> )  |
| III        | 1678 C=O, 1480 C=N, 3320 NH, 3290 NH, 3370 NH  | 9,37 (H, c, NH), 7,6 (3H, m, NH), 6,22 (H, c, CH), 2,25 (3H, c, CH <sub>3</sub> )  |
| IV         | 1670 C=O, 1480 C=N, 3320 NH, 3180 NH           | 10,15 (2H, c, NH), 9,50 (H, C, NH), 6,2 (H, c, CH), 2,20 (3H, c, CH <sub>3</sub> )   |
| VI         | 1686 C=O, 3150 NH                              | 7,91 (H, c, NH), 6,23 (H, c, NH), 2,23 (3H, c, CH <sub>3</sub> )   |
| VII        | 1690 C=O, 1580 C=N, 1150 C=S                   | 6,17 (H, c, CH), 3,80 (2H, k, CH <sub>2</sub> ), 2,27 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 1,21 (3H, t, CH <sub>3</sub> )  |
| VIII       | 1708 C=O, 1571 C=N, 1140 C=S                   | 6,1 (H, c, CH), 3,97 (4H, m, CH <sub>2</sub> ), 2,27 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 1,42 (6H, m, CH <sub>2</sub> ), 6,2 (H, c, CH), 4,01 (4H, t, CH <sub>2</sub> ) |
| IX         | 1690 C=O, 1570 C=N, 1130 C=S                   | 3,75 (4H, t, CH <sub>2</sub> ), 2,2 (3H, c, CH)  |

перекристаллизовывали из смеси диоксан — вода (2:1). Выход — 2,78 г (88,78 %).  $T_{пл.} = 139 - 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом последовательных серийных разведений раствора в мясopептонном бульоне (МПБ) по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enteritidis*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Рабочий раствор готовили разведением бактериальной культуры с концентрацией 5000000 микробных клеток в 1 мл, который в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. В результате бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 24 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36 – 37 °С. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в мкг/мл, которая тормозит рост бактериальных культур.

Установлено, что соединение I обладает широким спектром антимикробного действия. Наибольшую чувствительность к этому соединению проявляют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pasteurella multocida* и *Escherichia coli*. Противомикробная активность соединения I превышает таковую у 2-(5-нитрофурил)-2,3-дигидро-5Н-1,3,4-тиадиазоло[2,3-б]хиназолин-5 [4] (табл. 3).

Таблица 3  
Антибактериальная активность соединения II в сравнении с 2-(5-нитрофурил)-2,3-дигидро-5Н-1,3,4-тиадиазоло[2,3-б]хиназолин-5

| Культура                      | МИК, мкг/мл   |  |
|-------------------------------|---|--|
|                               | 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-2-ил имидотиокарбамат гидробромид (соединение I) | 2-(5-нитрофурил)-2,3-дигидро-5Н-1,3,4-тиадиазоло[2,3-б]хиназолин-5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 0,155   | 3,9  |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 0,155   | не активен   |
| <i>Escherichia coli</i>       | 0,31  | 125  |
| <i>Proteus vulgaris</i>       | 0,62  | не активен   |
| <i>Salmonella enteritidis</i> | 0,62  | не активен   |
| <i>Pasteurella multocida</i>  | 0,155   | не активен   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 0,62  | не активен   |

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Химия органических соединений серы*, Химия, Москва (1988).
2. Заявка Японии 62-161793 (1985); *РЖ Химия*, 3 О 160 П (1989).
3. Т. Tsuji and Y. Otsuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**(9), 2765 – 2767 (1978).
4. А.с. СССР 1558915, КЛ С07Д513 / 04, *РЖ Химия*, 21 О 81 П (1990).

Поступила 08.12.03

#### REACTIONS OF THIOAMIDES AND ALKALI METAL SALTS OF DITHIOCARBAMATES WITH 2-BROMO-7-METHYL-5-OXO-5H-1,3,4-THIAZOLO[3,2-a]PYRIMIDINE AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PRODUCTS

М. А. Kukaniev<sup>1</sup>, Т. М. Salimov<sup>2</sup>, М. S. Murvatulloeva<sup>1</sup>, and I. Kh. Imatshoev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Nikitin Institute of Chemistry, Academy of Sciences of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup> Tajik Veterinary Research Institute, Academy of Agricultural Sciences of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan;

<sup>3</sup> Middle-Asia Hoof-and Mouth Research Institute, Academy of Agricultural Sciences of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

A series of thiuonium salts of thioamides and 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5H-1,3,4-thiazolo[3, 2-a]pyrimidine were synthesized and their antimicrobial activity was studied.