

УДК 547.79 + 547.781.4 + 615.31

## 2-АМІНО-5-(4-ХЛОРО-1H-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)-1,3,4-ТІАДІАЗОЛИ: СИНТЕЗ, ПІРИМІДОАНЕЛЮВАННЯ ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ

А.М.Грозав, В.О.Чорноус, О.І.Гаврилук, М.В.Вовк\*

Буковинський державний медичний університет  
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: alinagroza@gmail.com

\* Інститут органічної хімії НАН України

**Ключові слова:** 4-хлоро-5-формілімідазоли; тіосемікарбазони; 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли; діетил ацетилендікарбоксилат; піримідоанелювання; етил [1,3,4]тіадіазоло[3,2-а]піримідин-5-карбоксилати; бактерицидна активність

Дослідження присвячене синтезу нових представників 2-аміно-5-імідазоліл-1,3,4-тіадіазольних систем, вивченню деяких їх хімічних перетворень та бактерицидної активності. Показано, що тіосемікарбазони, отримані конденсацією 4-хлоро-1H-5-формілімідазолів із тіосемікарбазидом, при нагріванні з 3-кратним надлишком гексагідрату хлориду заліза(III) у 80%-ній оцтовій кислоті зазнають окиснювальної циклізації з утворенням нових 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів. Синтезовані сполуки відносяться до гетероциклічних систем з двома електрофільними центрами, що часто використовується при отриманні бігетероциклічних біологічно активних систем. При вивченні хімічної поведінки досліджуваних 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів у реакціях анелювання з низкою біелектрофільних реагентів виявлено, що вони не реагують ні з фенацилбромідом, ні з малонітрилом, а з хлороацетилхлоридом утворюється продукт 5-аміноацелювання, який навіть при нагріванні в киплячому ДМФА в присутності  $K_2CO_3$  не схильний до внутрішньомолекулярної циклоконденсації. В той же час нагрівання 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів з діетиловим ефіром ацетилендікарбонової кислоти в абсолютному киплячому етанолі приводить до утворення етил 7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-а]піримідин-5-карбоксилатів. Результати вивчення антимікробних властивостей 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів показали, що синтезовані сполуки виявляють помірну бактерицидну та фунгіцидну дію.

### 2-AMINO-5-(4-CHLORO-1H-IMIDAZOL-5-YL)-1,3,4-THIADIAZOLES: SYNTHESIS, PYRIMIDOANNULATION AND THE BACTERICIDAL ACTIVITY

A.M.Grozav, V.O.Chornous, O.I.Gavrylyuk, M.V.Vovk

**Key words:** 4-chloro-5-formylimidazoles; thiosemicarbazones; 2-amino-5-(4-chloroimidazole-5-yl)-1,3,4-thiadiazoles; diethyl acetylenedicarboxylate; pyrimidoannulation; ether of [1,3,4]-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidine-5-carboxylates; bactericidal activity

This investigation is devoted to the synthesis of new representatives of 2-amino-5-imidazolil-1,3,4-thiadiazole systems, the study of some chemical transformations and the bactericidal activity. It has been shown that thiosemicarbazones obtained by condensation of 4-chloro-1H-5-formylimidazoles with thiosemicarbazide when heated with a triple surplus of iron (III) chloride hexahydrate in 80% acetate acid undergo oxidative cyclization with formation of new 2-amino-5-(4-chloroimidazole-5-yl)-1,3,4-thiadiazoles. The compounds synthesized are heterocyclic systems with two electrophilic centres that are widely used when obtaining biheterocyclic biologically active systems. While studying the chemical behaviour of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles under research in reactions of annulation with series of bielectrophilic reagents it has been found that they do not react either with phenacylbromide or malononitrile, and with chloroacetylchloride the product of 5-aminoacylation is formed; it even when heated in the boiling DMF in the presence of  $K_2CO_3$  is not prone to intramolecular cyclocondensation. At the same time heating of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles with diethyl ether of acetylenedicarboxylic acid in the absolute boiling ethanol leads to formation of ethyl-7-oxo-[1,3,4]-thiadiazolo-[3,2-a]-pyrimidine-5-carboxylates. The results of studying the antibacterial properties of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles have shown that the compounds synthesized possess a moderate bactericidal and fungicidal activity.

### 2-АМИНО-5-(4-ХЛОРО-1H-ИМИДАЗОЛ-5-ИЛ)-1,3,4-ТИАДИАЗОЛЫ: СИНТЕЗ, ПИРИМИДОАННЕЛИРОВАНИЕ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

А.Н.Грозав, В.А.Чорноус, О.И.Гаврилук, М.В.Вовк

**Ключевые слова:** 4-хлоро-5-формилимидазоли; тіосемікарбазони; 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли; діетил ацетилендікарбоксилат; піримідоаннелювання; етил [1,3,4]тіадіазоло[3,2-а]піримідин-5-карбоксилати; бактерицидная активність

Исследование посвящено синтезу новых представителей 2-аміно-5-имидазоліл-1,3,4-тіадіазольных систем, изучению некоторых их химических превращений и бактерицидной активности. Показано, что тіосемікарбазоны, полученные конденсацией 4-хлор-1H-5-формилимидазолов с тіосемікарбазидом, при нагрівании с 3-кратным избытком гексагидрата хлорида железа (III) в 80%-ной уксусной кислоте поддаются окислительной циклизации с образованием новых 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолов. Синтезированные соединения относятся к гетероциклическим системам с двумя электрофильными центрами, которые часто используются при получении бігетероциклических биологически активных систем. При изучении химического поведения исследуемых 2-аміно-1,3,4-тіадіазолов в реакциях аннелювания с рядом біелектрофильных реагентов обнаружено, что они

не реагируют ни с фенацилбромидом, ни с малонитрилом, а с хлорацетилхлоридом образуется продукт 5-аминоацилирования, который даже при нагревании в кипящем ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  не подвергается внутримолекулярной циклоконденсации. В то же время нагревание 2-амино-1,3,4-тиадиазолов с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в абсолютном кипящем этаноле приводит к образованию этил 7-оксо-[1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин-5-карбоксилатов. Результаты изучения противомикробных свойств 2-амино-1,3,4-тиадиазолов показали, что синтезированные соединения обладают умеренной бактерицидной и фунгицидной активностью.

Впродовж останнього десятиріччя для пошуку біоперспективних сполук широко використовується дизайн гнучких гібридних структур, який ґрунтується на послідовному сполученні декількох гетероциклічних фрагментів. У такого роду підході дуже вдалим виявилось поєднання фармакофорних 1,3,4-тіадіазольного [1-3] та імідазольного [4-6] циклів, що дозволило зконструювати низку 5-імідазоліл-1,3,4-тіадіазольних систем із вираженою антимікробною [7], протитуберкульозною [8-10] та протидіабетичною [11] дією.

З урахуванням того, що лікування мікробних інфекцій є серйозною проблемою сучасної медицини, обумовленою появою стійких до дії ліків мікроорганізмів, не втрачає своєї актуальності пошук нових бактерицидних реагентів, зокрема, і в ряду 1,2,4-тіадіазолів. У цьому контексті вельми цікавою видається їх гібридна модифікація 4-хлороімідазольним фрагментом, який, як вже було показано раніше, відіграє суттєву роль у наданні сполукам, які його містять, антиоксидантних [12] та антибактеріальних [13] властивостей.

Ключовими об'єктами для вирішення такої мети стали раніше синтезовані нами [14-16] 4-хлоро-1*H*-5-формілімідазоли **1a-c**, конденсацією яких із тіосемікарбазидом з виходами 85-91% отримані відповідні тіосемікарбазони **2a-c**. При обробці останніх 3-кратним надлишком гексагідрату хлориду заліза(III) [7] в киплячій оцтовій кислоті відбувається формування тіадіазольного циклу з утворенням нових 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів **3a-c** із виходами 62-70% (схема 1).

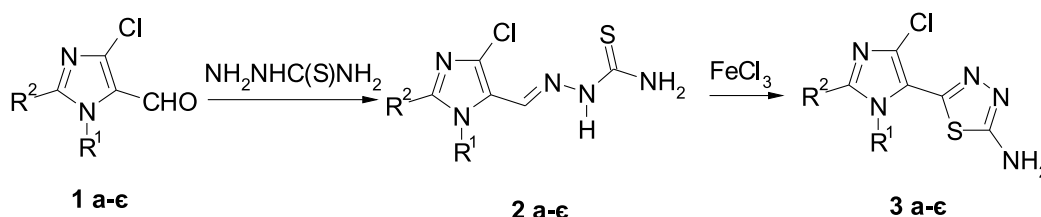
Склад і структура як проміжних тіосемікарбазонів **2a-c**, так і цільових 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів (табл. 1, 2) надійно підтверджені результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР<sup>1</sup>H спектрів. Зокрема, в ІЧ-спектрах сполук **3a-c** наявні широкі смуги поглинання груп NH<sub>2</sub> в діапазоні 3280-3310 см<sup>-1</sup>. Натомість у спектрах ЯМР<sup>1</sup>H вказана група тільки для сполуки **3г** фіксується

при 7.51 м.ч., а для всіх інших представників ряду перебуває в обміні з домішками води дейтерозрочинника.

Нещодавно [17] було виявлено, що продукти імідазо- та піримідоанелювання 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів – імідазо[2,3-*b*]1,3,4-тіадіазоли та 1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піримідини відзначаються вираженою протипухлинною активністю. Для отримання їх аналогів із 4-хлороімідазольним фрагментом у тіадіазольному циклі нами була досліджена циклоконденсація амініотіадіазолів **3** із низкою біелектрофільних реагентів – фенацилброміду, малонітрилу, хлорацетилхлориду та діетилацетилендикарбоксилату. На модельному прикладі 5-амінотіадіазолу **3б** показано, що він не реагує ні з фенацилбромідом, ні з малонітрилом, а з хлорацетилхлоридом утворює продукт 5-аміноацилювання **4**, який навіть при нагріванні в киплячому ДМФА в присутності  $K_2CO_3$  не схильний до внутрішньомолекулярної циклоконденсації. Така поведінка 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів типу **3**, найвірогідніше, пов'язана зі зниженою основністю аміногрупи, обумовленою впливом 4-хлороімідазольного замісника в положенні 5 тіадіазольного циклу (схема 2).

В той же час нагрівання впродовж 2 годин 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів **3 а, б, е, є** з діетиловим ефіром ацетилендикарбонової кислоти в абсолютному киплячому етанолі приводить до утворення з виходами 65-70% етил 7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилатів **5 а-г**. Відносно легкий перебіг процесу піримідоанелювання тіадіазинового циклу, очевидно, обумовлений первинним приєднанням екзоциклічного атома азоту амініотіадіазолу до C≡C-зв'язку з утворенням інтермедіату типу **A**, що узгоджується з літературними даними для реакції за участю 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів [18] (схема 3).

Наявність у спектрах ЯМР<sup>1</sup>H сполук **5a-g** синглетів протонів H<sup>6</sup> в діапазоні 6.53-6.54 м.ч. надій-



**1-3**, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (а); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (б); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (в); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (д); R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (е); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (е)

Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2a-є**, **3a-є**, **5a-г**

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2a	90	237-239	-	47.45	3.51	25.21	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> S	47.23	3.60	25.03
2б	86	>250	-	44.48	3.12	23.40	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClFN <sub>5</sub> S	44.37	3.05	23.52
2в	82	>250	-	49.30	4.18	23.97	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> S	49.06	4.12	23.84
2г	91	245-247	-	42.04	3.88	24.82	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	42.29	3.85	24.66
2д	87	210-212	-	39.94	2.57	20.91	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> S	39.77	2.43	21.08
2e	85	164-166	-	40.12	2.20	20.20	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	37.90	2.31	20.09
2є	87	207-209	-	44.13	3.45	21.18	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S	43.91	3.38	21.34
3a	65	125-127	278	47.32	3.01	25.02	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> S	47.57	2.90	25.22
3б	67	107-108	296	44.91	2.28	23.87	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> ClFN <sub>5</sub> S	44.68	2.39	23.68
3в	62	96-97	292	49.14	3.60	24.25	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> S	49.40	3.45	24.00
3г	60	200-202	337	42.56	2.80	25.08	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	42.80	2.69	24.96
3д	70	233-235	331	40.28	1.93	21.39	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> S	40.02	1.83	21.21
3e	65	160-162	347	38.40	1.62	20.03	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> S	38.12	1.74	20.20
3є	68	154-155	327	44.40	2.71	21.33	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S	44.18	2.78	21.47
5a	70	168-170	402	51.03	2.95	17.52	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	50.81	3.01	17.43
5б	65	175-177	420	48.83	2.70	16.50	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	48.64	2.64	16.68
5в	68	158-160	471	43.56	2.02	14.70	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	43.38	2.14	14.88
5г	70	165-167	451	48.26	3.01	15.40	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	48.01	2.91	15.55

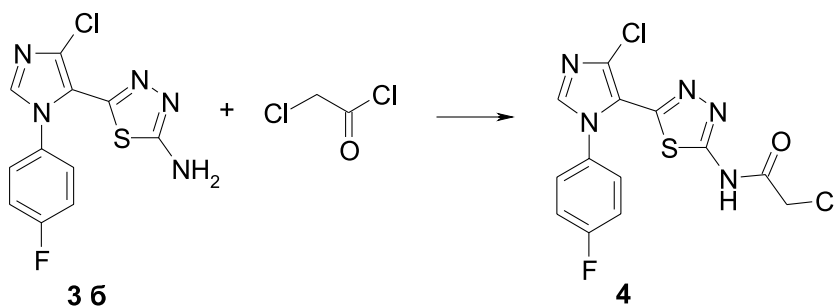
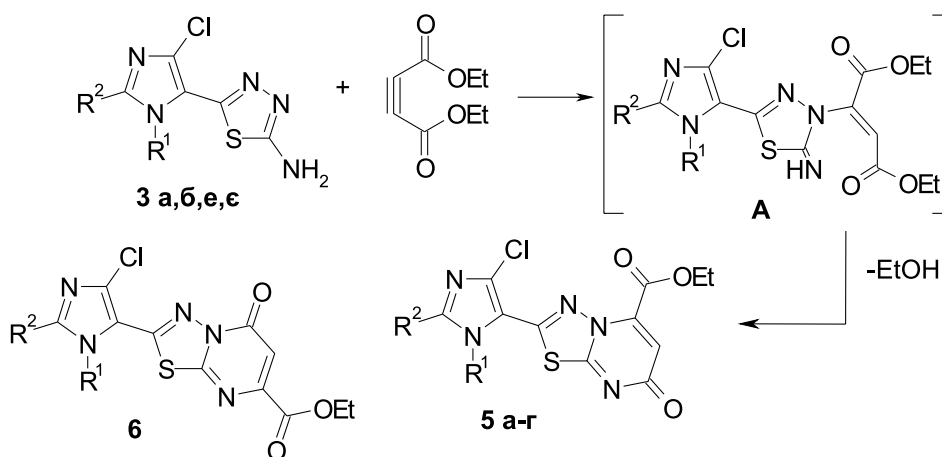


Схема 2



**5**, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (a); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H (б); R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (в); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl (r)

Схема 3

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$  спектри сполук **2 а-є, 3 а-є, 5 а-г**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Спектри ЯМР $^1\text{H}$ , $\text{DMCO-d}_6$ , $\delta$ , м.ч.
	C=N	NH, $\text{NH}_2$	C=O	
2а	1665	3275-3330	-	6.00 с (1H, NH), 7.25-7.55 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.92 с (1H, CH=N), 8.03 с (1H, $\text{H}^2$ ), 8.29 с (1H, NH), 11.34 с (1H, NH)
2б	1665	3280-3340	-	6.04 с (1H, NH), 7.38-7.60 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.99 с (1H, CH=N), 8.02 с (1H, $\text{H}^2$ ), 8.23 с (1H, NH), 11.46 с (1H, NH)
2в	1660	3260-3330	-	2.51 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.98 с (1H, NH), 7.36 с (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.95 с (1H, CH=N), 7.99 с (1H, $\text{H}^2$ ), 8.19 с (1H, NH), 11.34 с (1H, NH)
2г	1670	3275-3315	-	3.96 с (3H, $\text{CH}_3\text{N}$ ), 7.45 с (1H, NH), 7.84 т (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,0 Гц), 8.13 д (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,0 Гц), 8.19 с (1H, CH=N), 8.36-8.40 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.45 с (1H, NH), 11.52 с (1H, NH)
2д	1660	3265-3315	-	5.85 с (1H, NH), 7.43-7.66 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.85 с (1H, CH=N), 8.24 с (1H, NH), 11.44 с (1H, NH)
2е	1665	3265-3320	-	5.92 с (1H, NH), 7.60 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,2 Гц), 7.68 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,2 Гц), 7.86 с (1H, CH=N), 8.24 с (1H, NH), 11.40 с (1H, NH)
2є	1660	3275-3330	-	2.40 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 5.70 с (1H, NH), 7.39 с (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.89 с (1H, CH=N), 8.15 с (1H, NH), 11.39 с (1H, NH)
3а	-	3270	-	7.42-7.53 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.10 с (1H, $\text{H}^2$ ), ( $\text{NH}_2$ в обміні із $\text{H}_2\text{O}$ )
3б	-	3280	-	7.30-7.39 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.52-7.58 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.14 с (1H, $\text{H}^2$ ), ( $\text{NH}_2$ в обміні із $\text{H}_2\text{O}$ )
3в	-	3305	-	2.40 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 7.33 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,8 Гц), 7.42 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,8 Гц), 8.20 с (1H, $\text{H}^2$ ), ( $\text{NH}_2$ в обміні із $\text{H}_2\text{O}$ )
3г	-	3310	-	4.03 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 7.51 с ( $2\text{H}$ , $\text{NH}_2$ ), 7.83 т ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,6 Гц), 8.19 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,2 Гц), 8.34 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,6 Гц), 8.57 с ( $1\text{H}_{\text{аром.}}$ )
3д	-	3285	-	7.38-7.45 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.59-7.65 м ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ ), ( $\text{NH}_2$ в обміні із $\text{H}_2\text{O}$ )
3е	-	3290	-	7.58 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,0 Гц), 7.64 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 8,0 Гц), ( $\text{NH}_2$ в обміні із $\text{H}_2\text{O}$ )
3є	-	3270	-	2.40 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 7.33 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,8 Гц), 7.42 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,8 Гц), ( $\text{NH}_2$ в обміні з $\text{H}_2\text{O}$ )
5а	-	-	1660 1740	1.21 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 7,0 Гц), 4.15 к ( $2\text{H}$ , $\text{CH}_2$ , $J$ 7,0 Гц), 6.53 с (1H, $\text{H}^6$ ), 7.56-7.61 м ( $5\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.31 с (1H, $\text{H}^2$ імідазол)
5б	-	-	1665 1735	1.24 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 7,0 Гц), 4.19 к ( $2\text{H}$ , $\text{CH}_2$ , $J$ 7,0 Гц), 6.54 с (1H, $\text{H}^6$ ), 7.39-7.79 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.31 с (1H, $\text{H}^2$ імідазол)
5в	-	-	1660 1740	1.29 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 7,0 Гц), 4.25 к ( $2\text{H}$ , $\text{CH}_2$ , $J$ 7,0 Гц), 6.53 с (1H, $\text{H}^6$ ), 7.65 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,0 Гц), 7.70 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,0 Гц)
5г	-	-	1665 1735	1.31 т (3H, $\text{CH}_3$ , $J$ 7,2 Гц), 2.45 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 4.27 к ( $2\text{H}$ , $\text{CH}_2$ , $J$ 7,0 Гц), 6.54 с (1H, $\text{H}^6$ ), 7.42 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,5 Гц), 7.51 д ( $2\text{H}_{\text{аром.}}$ , $J$ 7,5 Гц)

Таблиця 3

Антимікробна та протигрибкова активність сполук **3 а-є**

Сполуки	Тестові культури мікроорганізмів					
	S.aureus ATCC 25923		E.coli ATCC 25922		C.albicans ATCC 885-653	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)					
	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МФсК	МФцК
3а	250	500	125	125	125	500
3б	125	125	62,5	500	125	500
3в	125	500	62,5	62,5	125	500
3г	125	500	125	125	62,5	500
3д	62,5	62,5	125	500	125	500
3е	250	500	62,5	62,5	62,5	500
3є	250	500	62,5	62,5	62,5	500

но підтверджує їх структуру і виключає можливість утворення альтернативних етил 5-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-7-карбоксилатів **6**, для яких поглинання протонів Н<sup>6</sup> варто було очікувати в більш слабкопольній області [19].

Окрім розглянутих хімічних перетворень 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли **3 а-є** були тестовані на виявлення бактерицидних властивостей. Їх антимікробну активність оцінювали за мінімальною інгібуючою (МІК) та мінімальною бактерицидною (МБЦК) концентраціями по відношенню до еталонних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922, а противіробкову дію визначали за фунгістатичною (МФСК) та фунгіцидною (МФЦК) концентраціями по відношенню до еталонного штаму *C.albicans* ATCC 885-653 за методом [20]. Результати досліджень (табл. 3) свідчать, що синтезовані сполуки виявляють помірну бактерицидну та фунгіцидну дію.

### Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВг. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H реєстрували на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри одержані на прикладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

**Тіосемікарбазони 1-метил(арил)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбальдегідів (2а-є).** До розчину 0,01 Моль альдегіду **1а-є** в 20 мл 80%-ної оцтової кислоти додавали 1 г (0,011 Моль) тіосемікарбазиду і кип'ятили впродовж 0,5 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

**5-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-аміни (3а-є).** До розчину 1 ммоль тіосемікарбазону **2а-є** в 20 мл 80%-ної оцтової кислоти додавали 0,75 г (3 ммоль) FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O і кип'ятили впродовж 2 год. Отриманий гарячий розчин фільтрували, фільтрат охолоджували. Утво-

рений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-ного водного етанолу.

**2-Хлоро-N-[5-(4-хлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-ацетамід (4).** До суспензії 1 ммоль 1,3,4-тіадіазол-2-аміну **3б** в 20 мл сухого толуолу додавали 0,18 г (1,5 ммоль) хлороацетилхлориду та 0,14 г (1 ммоль) калію карбонату і кип'ятили впродовж 6 год. Отриманий гарячий розчин фільтрували, розчинник упарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували із 80%-ного водного етанолу.

Вихід – 80%. Т. пл. – 193-195°C. ІЧ-спектр, KBr, ν, см<sup>-1</sup>: 1675 (C=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,56 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7,37-7,58 м (5H<sub>аром.</sub>), 8,18 с (1H, H<sup>2</sup><sub>імідазол</sub>). Знайдено, %: C 42,12; H 2,25; N 18,65. [M+1]<sup>+</sup> 372. C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>OS. Вираховано, %: C 41,95; H 2,17; N 18,82. M 372,2.

**Етил 2-(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-7-оксо-7H-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилати (5а-г).** До розчину 1 ммоль 1,3,4-тіадіазол-2-аміну **3а,б,е,є** в 20 мл абсолютного етанолу додавали 0,17 г (1 ммоль) діетилового ефіру ацитилендикарбонової кислоти і кип'ятили впродовж 2 год. Утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-ного водного етанолу.

### Висновки

1. Розроблено метод синтезу 2-аміно-5-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів, який базується на взаємодії тіосемікарбазонів 4-хлоро-1H-5-формілімідазолів з надлишком гексагідрату хлориду заліза(III) у киплячій оцтовій кислоті.

2. Отримані 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли реагують з діетиловим естером ацитилендикарбонової кислоти з утворенням етил 7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилатів.

3. Виявлена помірна бактерицидна та фунгіцидна активність синтезованих 2-аміно-5-(4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів.

### Література

1. Lamani R.S., Shetly N.S., Kamble R.P., Khazi I.A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, №7. – P. 2828-2833.
2. Li S., Li G., Huang H.M. et al. // *Pharmazie.* – 2009. – Vol. 64, №2. – P. 67-70.
3. Soliman R., Mokhtar H.M., el-Sadany S.K. // *J. Pharm. Sci.* – 1984. – Vol. 73, №3. – P. 403-405.
4. Kolavi G., Hegle V., Khazi I., Gadad P. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, №9. – P. 3069-3080.
5. Husain A., Drabu S., Kumar N. // *Acta Pol. Pharm.* – 2009. – Vol. 66, №3. – P. 243-248.
6. Shafiee A., Shabani P., Vosoghi M., Foroumadi A.J. // *J. Het. Chem.* – 2005. – Vol. 42, №6. – P. 1011-1015.
7. Asato G., Berkelhammer G. // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15, №10. – P. 1086-1088.
8. Hadizaden F., Vosooghi R. // *J. Het. Chem.* – 2008. – Vol. 45, №5. – P. 1477-1479.
9. Foroumadi A., Soltani F., Jabini R. et al. // *Arch. Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 27, №5. – P. 502-506.
10. Javidnia A., Akbarzaden T., Firoozpour L. et al. // *J. Het. Chem.* – 2011. – Vol. 48, №2. – P. 454-457.
11. Du X., Kim Y.-J., Lai S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, №3. – P. 6218-6223.

12. Черноус В.А., Паламар А.А., Яремий И.Н., Вовк М.В. // *Хим.-фарм. журн.* – 2013. – Т. 47, №2. – С. 84-86.
13. Грозав А.М., Черноус В.О., Паламар А.О. та ін. // *Фарм. журн.* – 2012. – №6. – С. 61-66.
14. Черноус В.А., Братенко М.К., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* – 2009. – Т. 45, №8. – С. 1219-1222.
15. Черноус В.А., Грозав А.Н., Русанов Э.Б. та ін. // *ЖОрХ.* – 2011. – Т. 47, №5. – С. 699-706.
16. Черноус В.А., Грозав А.Н., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* – 2011. – Т. 47, №8. – С. 1176-1180.
17. Taher A.T., Georgeu H.H., El-Subbagh H.I. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 47. – P. 445-451.
18. Russo F., Santagati A., Santagati M. // *J. Het. Chem.* – 1985. – Vol. 22, №2. – P. 297-299.
19. Daneshtalab M., Motamedi K. // *J. Het. Chem.* – 1980. – Vol. 17, №4. – P. 785-787.
20. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии.* – М., 1959. – С. 109-111.

Надійшла до редакції 15.07.2013 р.