На правах рукописи

ЗОИДОВА
МУЪТАБАР ТОЛИБДЖОНОВНА

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ-6-(4-БРОМФЕНИЛ)-5-ТИОЦИАНАТИМИДАЗО[2,1-*B*][1,3,4]ТИАДИАЗОЛА

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

1.4.3 – органическая химия

Душанбе-2022

Работа выполнена в лаборатории химии гетероциклических соединений ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана».

Научный руководитель:	кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана» **Рахмонов Рахмон Охонович**
Научный консультант:	доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана» **Ходжибаев Юлдош**
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета **Яковлев Игорь Павлович**
	кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни **Гулов Тоир Ёрович**
Ведущая организация:	Научно-исследовательский Институт при Таджикском национальном Университете

Защита состоится: «27» февраля 2023 года в 9:00 на заседании диссертационного совета 73.1.002.03 при ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана» по адресу: 734063, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2, E-mail: dissiovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии имени В.И. Никитина НАНТ www.chemistry.tj

Автореферат разослан “____”_____2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
к.х.н. Норова М.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы методы синтетической органической химии находят всё более широкое применение при синтезе аналогов биологически активных веществ с целью создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью. Перспективными соединениями для создания на их основе лекарственных препаратов являются производные имидазо-тиадиазола, содержащие различные функциональные группы, обладающие ценными свойствами и находящие применение в качестве ингибиторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, флотореагентов и полупродуктов в органическом синтезе.

Необходимо отметить, что литературные сведения о методах получения, строении и свойствах производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов весьма отрывочны, поэтому систематический подход к решению этой проблемы является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилась:

- разработка методологии синтеза, свойств, строения и биологической активности модифицированных различными заместителями ряда производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина.

Для достижения поставленной цели надо было решить следующие задачи:

-разработать оптимальную методику синтеза ряда производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазола и ранее не описанного соединения 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)-тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

-изучить возможность получения 2-аминопроизводных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов реакцией нуклеофильного замещения атома брома в положении 2 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

-изучить влияние различных заместителей на изменение валентных колебаний в ИК-спектре всех химических связей 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

-установить структуру производных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина физико-химическими методами анализа;

- установить характеристики фрагментарных ионов производных 5-((2-бром-6-(4-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-

тиадиазол-2-амина методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации;

-изучить биологическую активность 5-((2-бром-6-(4-бром-фенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и их производных.

Научная новизна: синтезированы и модифицированы новые производные 5-((2-бром-6-(4-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и его 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфид-производных;

-изучена реакция гетероциклизации тиоциановой группы 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с тиосемикарбазидом;

-синтезированы 2-алкиламино- и 2-алкилтиопроизводные 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

Прогноз биологической активности (***in silico***) синтезированных соединений показал, что 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и его 2-тиофенилпроизводные проявляют противотуберкулёзную активность.

Установлены условия протекания реакций нуклеофильного замещения в 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминах.

Изучены спектры ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР 5-((2-бромо-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и их производных.

Практическая ценность. Синтезирован ряд производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола 5-((2-бромо-6-(4-бромофенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина, содержащих фармакофорные группы, которые могут быть потенциальными объектами для создания биологически активных веществ (БАВ). Данные спектральных анализов производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 5-((2-бромо-6-(4-бромофенил)ими-дазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина, можно использовать в качестве справочных для идентификации структур азо- и серосодержащих гетероциклических соединений и определения экзоциклических функциональных групп в данных гетероциклах.

Основные положения, выносимые на защиту:

- реакция циклизация 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (4) с тиосемикарбазидом;
- реакции ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола;
- результаты исследования реакции нуклеофильного замещения атома брома, в 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-

6-(4-бромофенил)ими-дазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина;

- методы получения 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арил-сульфидпроизводные данного цикла;
- анализ строения полученных веществ на основе данных ИК-, ^{1}H-, ^{13}C-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии;
- результаты исследования по оценке антибактериального потенциала *in vitro* водных растворов производных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и его 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфидпроизводных по отношению к тест-культурам: *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Bac. antracis*, выделенных из животных, заболевших респираторными заболеваниями.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, встречными синтезами, данными ^{1}H ,^{13}C-ЯМР и ИК- спектроскопии, масс-спектрометрии, а также проведением ряда работ по определению биологической активности синтезированных соединений.

Публикации. Основные результаты отражены в 25 научных работах, в том числе в 12 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получен малый патент и акт о внедрении.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследования, выполненного лично автором. Разработка способов синтеза и анализ экспериментов, описанных в диссертации соединений, обработка и анализ экспериментального материала, формулирование выводов работы, подготовка публикаций и апробация материалов осуществлены совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Диссертация представляет рукопись объёмом 145 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 3 глав, посвящённых обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 9 таблицами. Список использованной литературы включает 124 работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлена структура диссертационной работы, обосновывается актуальность работы, изложены цели и задачи, научная новизна и её практическая ценность.

В первой главе представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов на основе реакции циклоконденсации 2-амино-5-бромо-1,3,4-тиадиазола с *пара*-бромфенацилбромистым. Кроме того, в этой главе

приведено описание химических свойств производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, изучены теоритические основы реакций 2,5-дизамещенных имидазо-тиадиазолов.

Во второй главе представлены и обсуждаются собственные экспериментальные данные по разработке основных направлений синтеза производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина, а также описаны противомикробные эффекты производных обсуждаемых соединений.

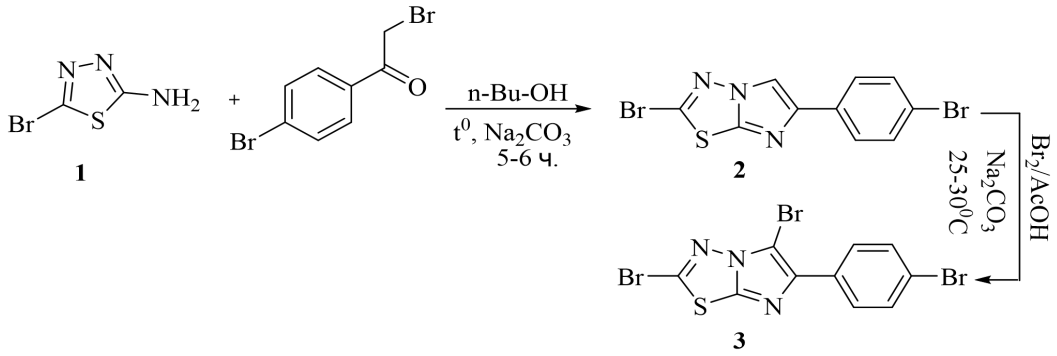
Третья глава - экспериментальная часть, посвящена синтезам исходных соединений и производных имидазо [2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

Получение 2,5-дибромо-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2)-(4)

Анализ литературы показал, что найдены несколько способов получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, и наиболее удобным методом синтеза 2,5-дибромо-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола **(3)** является реакция электрофильного замещения в 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазоле **(2)**, который образуется при циклизации 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола с *пара*-бромфенацилбромидом с выходом 68%.

Процесс получения соединения **(3)** протекает по **схеме 1**:

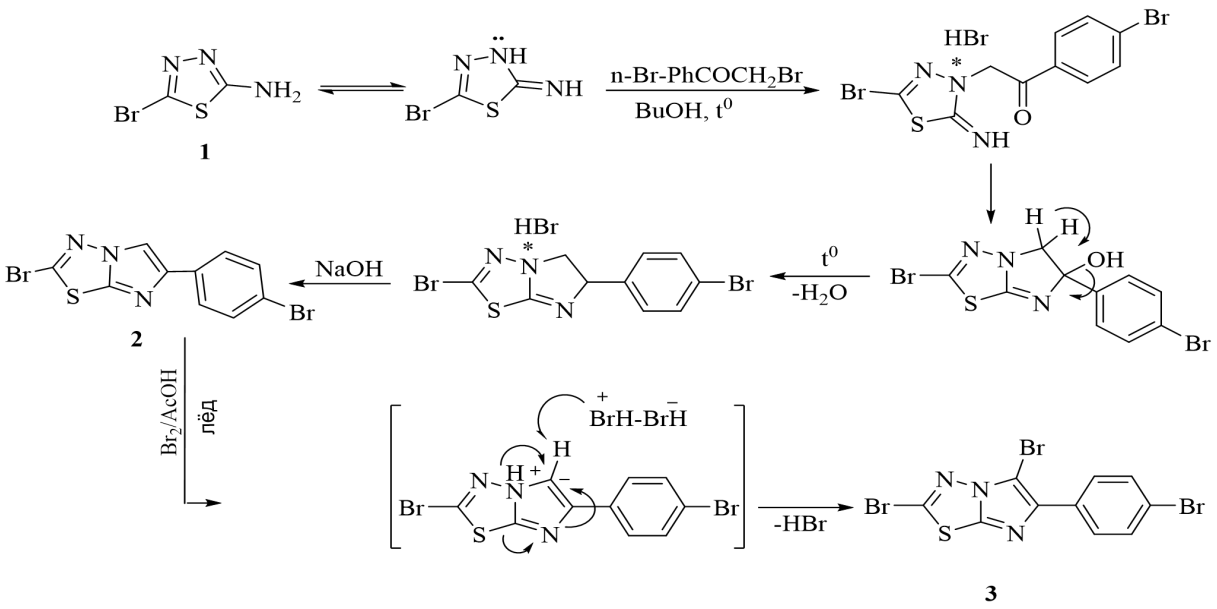
Схема 1



Как видно из схемы реакции, для получения соединения **(3)** нами синтезирован 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол **(2)** в качестве субстрата электрофильного замещения. Далее, для получения соединения **(3)** проводили бромирование в среде ледяной уксусной кислоты (схема 2).

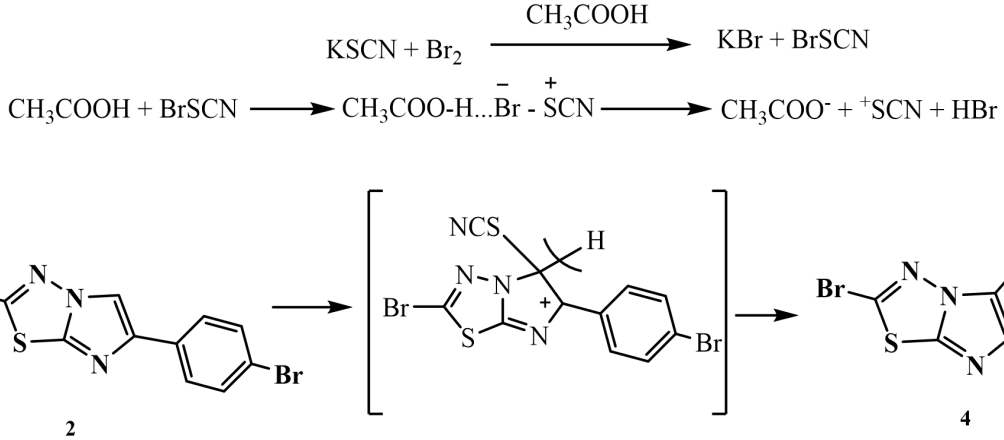
Атомы азота в 4-ом и 7-ом положениях имидазо-тиадиазольного кольца повышают в имидазольном фрагменте электронную плотность, и атом углерода 5-го положения приобретает частично отрицательный заряд. За счёт этого идет электрофильное замещение на бром в этом положении.

Схема 2



Далее с целью исследования реакции электрофильного замещения соединения (**2**) нами изучена реакция тиоцианирования данного гетероцикла в присутствии молекулярного брома в среде уксусной кислоты. Оптимальным условием данной реакции является добавление эквимолярного количества брома к смеси соединения (**2**) и роданида калия в ледяной уксусной кислоте. Необходимо отметить, что в этих условиях атом брома C(2)-Br гетероцикла, а также брома C(*n*)-Br фенильной группы не затрагивается в реакции с роданидом калия. За счёт атаки электрофильного реагента тиоцианильного иона происходит замещение протона в 5-ом положении имидазольного кольца, в результате которого образуется соединение (**4**) (Схема 3).

Схема 3



Как видно из механизма реакции образовавшийся бромтиоциан в уксусной кислоте, является мягким тиоцианирующим агентом, который используются для тиоцианирования гетероциклов.

С использованием квантово-химических расчетов были получены данные, касающиеся минимума энергии и распределения зарядов в молекулах, позволяющие оценить влияние природы заместителя на энергетическую стабильность, как исходного соединение (**2**) (E_{min}= -6065.06828138 a.u.), так и продукта реакции - соединения (**4**) (**(**E_{min}=-6552.99799402 a.u.**)**. Установлено, что введение тиоцианого радикала с состав структуры повышает энергетическую стабильность продукта реакции.

В ИК-спектре соединения (**2)** в кристаллическом состоянии наблюдается полоса поглощения в области 1655 $см^{-1}$ для C=N-фрагмента тиадиазольного кольца, а полоса поглощения для C=N-фрагмента имидазольного кольца проявляется в области 1518 $см^{-1}$. Валентные колебания C=C-фрагмента имидазольного кольца проявляются при 1493 $см^{-1}$, а полоса поглощения в области 698 $см^{-1}$ характерна для C-S-C-тиадиазольного кольца. В ИК-спектре соединения (**3),** в отличие от спектра соединения (**2),** наблюдается существенный сдвиг некоторых полос поглощения в высокочастотную область. В областях 1585, 734 и 1518, 1490 $см^{-1}$ полосы поглощения соответствуют валентным колебаниям C=N- и C=C-фрагментов тиадиазольного и имидазольного колец, а полосы поглощения в областях 674 и 712 $см^{-1}$ являются высокочастотными полосами поглощений, характерные для 2-C-Br и 5-C-Br. Для экзофункциональных групп 2-C-Br-тиадиазольной и *n*-бромфенильной групп имидазольного фрагмента соединения (**2)** полосы поглощения проявляются при 749, 3084, 2360, 1125, 1077 и 939 $см^{-1}$ и для соединения (**3)** в областях 1008, 1168, 963 и 827 $см^{-1}$ (что характерно для плоских деформационных колебаний), 838 и 721 $см^{-1}$ (что характерно для неплоских деформационных колебаний).

Результаты элементного анализа соединений (**2**)-(**4**) показаны в таблице 1.

Таблица 1 - Данные элементного анализа соединений (**2**)**-(4)**

№	Т пл., ^{O}C	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		C	H	N	S		C	H	N	S
(2)	199-200	33.45	1.40	11.70	8.93	$C_{10}H_5N_3SBr_2$	33.43	1.39	11.69	8.91
(3)	142-143	27.43	0.92	9.59	7.32	$C_{10}H_4N_3SBr_3$	27.39	0.91	9.58	7.30
(4)	176-177	31.75	0.97	13.46	15.41	$C_{11}H_4N_4S_2Br_2$	31.73	0.95	13.44	15.39

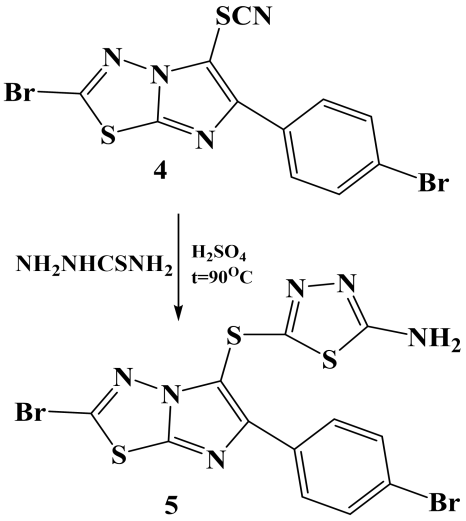
Циклизация 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (4)

Нитрование и тиоцианирование ароматических и гетероароматических соединений являются типичными реакциями электрофильного замещения, которые приводят к образованию связи углерод - гетероатом (C-N и C-S). Соединения, полученные этими реакциями, используются в качестве прекурсоров для производства фармацевтических, агрохимических и

промышленных продуктов. За прошедшие годы было разработано несколько коммерческих процессов для производства таких материалов.

Один из подходов для получения бромпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов заключается во взаимодействии соединения (**4)** в среде концентрированной серной кислоты при 40-50°С с тиосемикарбазидом, что позволяет получить соединение **(5)**, которое можно использовать, как ключевой элемент для синтеза серии производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (схема 4).

Схема 4



Установлено, что реакция циклизация соединения (**4**) в среде концентрированной серной кислоты при 40-50°С при реагировании с тиосемикарбазидом приводит к образованию соединения (**5**). Сравнение ^{1}H ЯМР спектров соединений (**4**) и (**5**) показывает наличие сигналов протонов аминогруппы (s, 2H, NH_2) в области δ 7.15 м.д., которые отсутствуют в соединении **(4)**, а сигналы протонов, характерные для *n*-бромфенильной группы, обнаружены в области 7.91 м.д. (d, 2H, C-o, Ar-Br) и 7.54 м.д. (d, 2H, C-*m*, Ar-Br) (таблица 2).

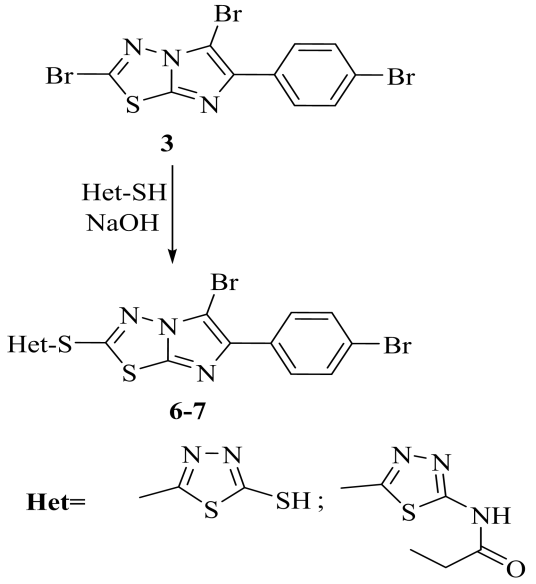
Синтез, свойства и установление структуры 2-S-производных 5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (6)-(11)

До настоящего времени, хотя и были проведены синтезы 2-RS-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, а также более или менее изучены физико-химические свойства этих соединений, практические данные по синтезу, изучению свойств и применению в качестве биологически активных соединений производных 2-RS-5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола отсутствуют. Исходя из этого, нами была поставлена задача получить новые 2-S-производные 5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с последующим переходом к исследованию биологической активности синтезированных соединений. В данном исследовании в качестве нуклеофильных частиц мы выбрали гетерил/арил- и алкилтиоляты. В зависимости от природы заместителей тиолятов реакция тиолирования протекает по различным направлениям. Так, при прямом алкилтиолировании соединения (**3),** кроме основных продуктов также образуются алкоксипроизводные 5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

Таким образом, с целью синтеза 2-арил-(гетерил)тио-5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов реакция проводилась путём взаимодействия соединения (**3)** с натриевой солью арил(гетерил)тиолятов в

среде ДМФА при комнатной температуре. Установлено, что реакция чувствительна к условиям проведения, так как при высокой температуре реакция идёт с расщеплением бициклического фрагмента, а нуклеофильное замещение в основной среде при 25-30°С приводит к образованию соединений (**6)-(7)** с выходами 78-83% (схема 5).

Схема 5

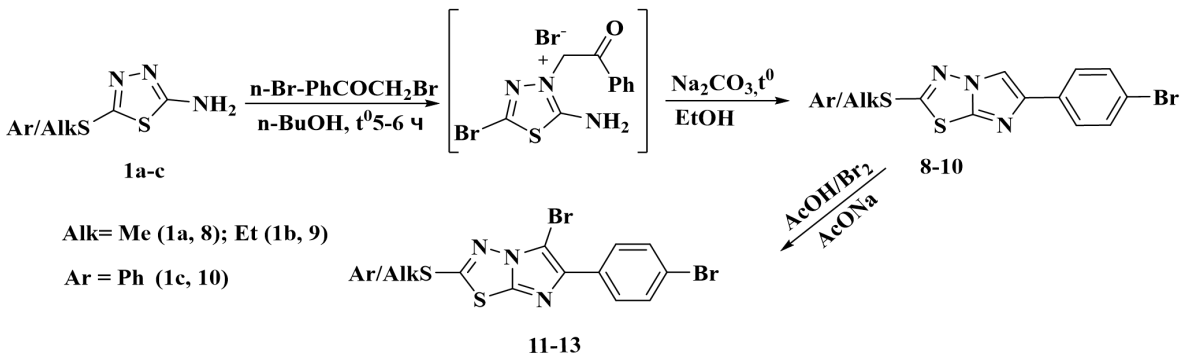


Далее, с целью изучения подвижности атомов брома в 5-м положении имидазольного фрагмента и в 4-м положения *n*-бромфенильной группы, была проведена реакция соединения (**3)** с натриевой солью арил/гетерилтиолятов в водно-диоксановой среде при нагревании в течение 3-4 ч. При эквимолярном соотношении реагирующих веществ, замещение протекает избирательно. Обнаружено, что при данных условиях замещается только атом брома, находящийся в положении 2, а атомы брома в 5-ом положении гетероцикла и в 4-ом положении фенильной группы не затрагиваются в процессе реакции даже при избытке соответствующих арил/гетерилтиолятов, в результате чего образуются соединения (**6)-(7)**.

Таким образом, одним из наиболее удобных методов синтеза соединений (**11)-(13)** является непосредственное взаимодействие 5-(алкил/арилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина с *n*-бромфенацилбромидом в среде бутанола при нагревании в течение 5-6 ч. В ходе реакции образуется 6-(4-бромфенил)-2-(алкил/арилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**8)-(10**) с выходом 78-81%.

Далее, при бромировании соединений (**8)-(10**) в среде ледяной уксусной кислоты получили соединения (**11)-(13)** с выходом 70-73% (**схема 6**).

Схема 6

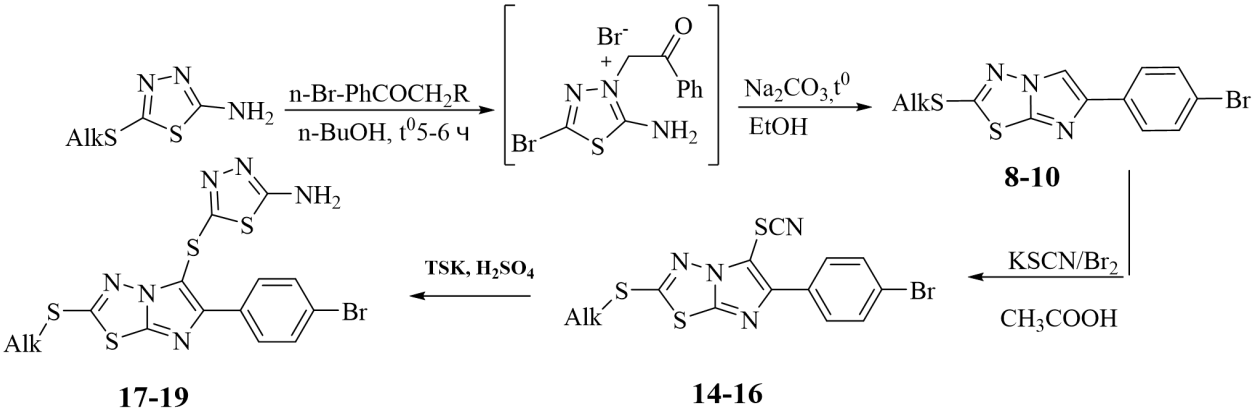


Установлено, что при бромировании соединений (**8)-(10**) бром замещает только водород в 5-м положении данных гетероциклов.

Соединения (**6)-(10)** представляют собой белые кристаллические вещества, а соединения (**11)**-(**13)** - жёлтые кристаллические вещества, легко растворимые в горячем ДМСО или ДМФА, нерастворимы в воде, ацетоне и неполярных растворителях.

Соединения (**8)-(10**) также являются одними из коммерчески выгодных исходных соединений в синтезе соединений (**17)-(19),** и наиболее удобным методом в их синтезе является реакция соединений (**8)-(10**) с тиоцианатом калия в присутствии молекулярного брома в среде ледяной уксусной кислоты. В результате получены соединения **(14)-(16**) с выходом 70-80%. Далее гетероциклизацией тиоциановой группы с тиосемикарбазидом в среде серной кислоты получены соединения (**17)-(19).** Реакция протекает по схеме 7:

Схема 7



Alk= Me (9**, 14, 17**); Et (**10, 15, 18**), Ph (**11, 16, 19**)

Соединения (**14)** и (**16)** представляют собой жёлтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, горячем изопропаноле и диоксане.

Строение соединений (**6)-(19)** установлено методами ^{1}H-, ^{13}C-ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

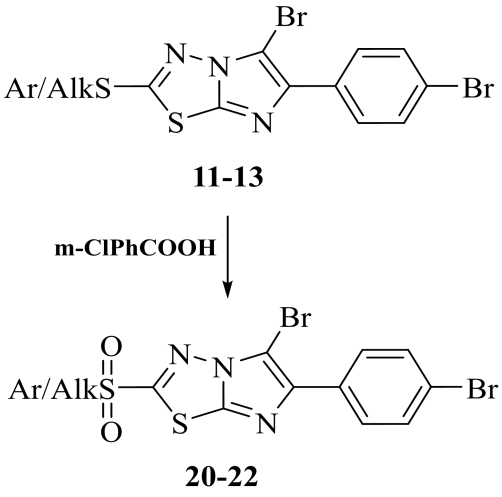
Окисление 2-(алкил/арилтио)- 5-замещенных-6-(4-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (11)-(19)

Окисление соединений (**11)-(13)** представляет интерес с точки зрения их химических свойств и биологической активности, поскольку один из продуктов их окисления, а именно 5-бром-6-(4-бромфенил)-2-(метилсульфонил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол обладает широким спектром биологической активности.

Реакция окисления соединений **(11)-(13)** 3 -хлорооксибензойной кислотой успешно протекает в среде дихлорметана при комнатной температуре.

Выявлено, что при окислении соединений (**11)-(13)** в данных условиях окисляется только атом серы, находящийся во 2 положении гетероцикла, а сера C-S-C-тиадиазольного фрагмента не затрагивается (схема 8).

Схема 8

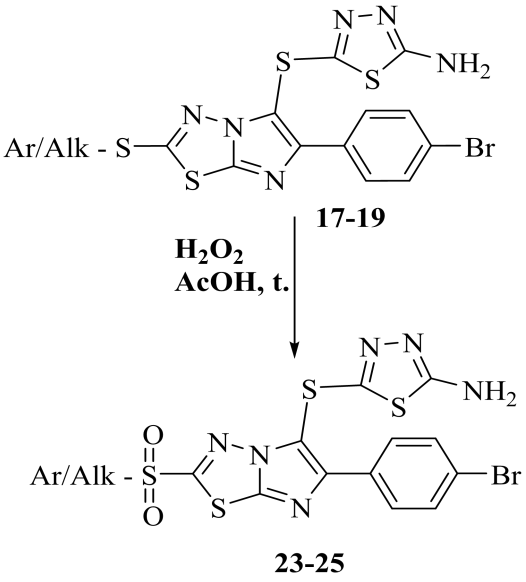


Alk= Me (**20**); Et (**21**); Ar = Ph **(22)**

Известно что, перекись водорода легко использовать, как окислительный агент, из-за доступности в модифицировании алкил/арилтиопроизводных 5-тиоциан- и 5-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]-6-(4-бром-фенилимидазо[*2,1-b*][1,3,4]-тиадиазолов до сульфонилпроизводных этого класса. Окислением соединений (**17)-(19)** пероксидом водорода в среде уксусной кислоты при комнатной температуре получены соответствующие производные 6-(4-бромфенил)-2-арил/алкилсульфонил)-имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолы (**23**)-(**25**) с хорошим выходом 73-74% (схема 9). Соединение (**23)** представляет собой белое кристаллическое вещество, малорастворимое в Me_2CO и EtOH, растворимое в CH_3COOH, ДМФА, ДМСО, горячем изопропаноле и *н*-ButOH.

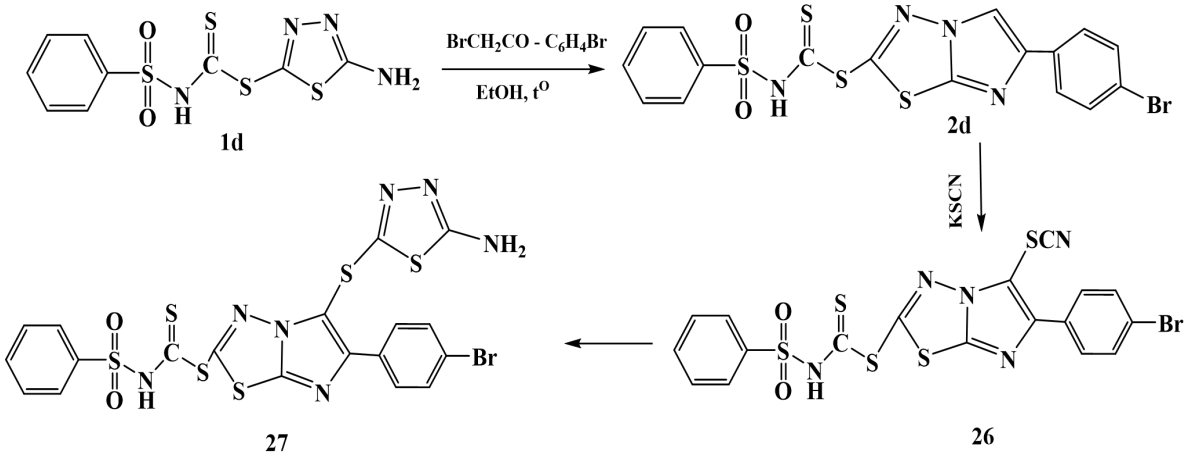
Соединения (**24)-(25**) представляют собой белые аморфные порошки, малорастворимые в ацетоне, Et_2O, EtOH, умеренно растворимые в водно-диоксановых растворах, ДМФА и ДМСО. Очистку соединений (**24)-(25**) можно проводить перекристаллизацией из n-ButOH, однако лучшие результаты получаются при перекристаллизации образцов из ButOH–EtOH.

Схема 9



С целью расширения класса тиопроизводных имидазо-тиадиазолов и введения новых функциональных групп в соединение **(27)**, нами был проведён ряд реакций циклоконденсации 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил-фенилсульфонил)карбамодитиолата **(1d)** с *п*-бромфенацил-галогенидом. Последующим введением тиоцианновой группы в присутствии молекулярного брома в среде ледяной уксусной кислоты к продукту 6-(4-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил-(фенилсульфонил)карбамодитиолата **(2d)** получен 6-(4-бромофенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-2-ил-(фенилсульфонил)карбамодитиолат **(26)**, выход которого составлял 80% (схема 10).

Схема 10



Опять же, используя гетероциклизацию тиоциановой группы с тиосемикарбазидом в среде серной кислоты получено соединение **(27)** с хорошим выходом (74%). Соединения **(26)-(27)** представляют собой жёлтые кристаллические вещества, легко растворимые в горячем ДМСО или ДМФА, нерастворимые в воде, ацетоне и неполярных растворителях.

^{1}H ЯМР-спектры и элементный анализ соединений (5)-(27) приведены в таблице 2 и 3.

Таблица 2 - ^{1}H ЯМР-спектры соединений (**2)-(27)**

№.	**C-5(H), м.д.**	**C-*o*, Ar-Br, м.д.**	**C-*m*, Ar-Br, м.д.**	**Другие радикалы**
2	7.94	7.66	7.53	-
3	-	7.88	7.55	-
4	-	7.84	7.63	-
5	-	7.91	7.54	δ=7.15 м.д. (s, 2H, NH)
6	-	7.81	7.53	δ = 8,45 м.д. (SH, 1H)
7	-	7.79	7.52	δ=8,45 м.д. (c, SH, 1H); 12.46 м.д. (1H, NH); 1.15 м.д. (3H, CH_3); 2.65 м.д. (2H, CH_2)
8	7.92	7.65	7.53	δ=2.74 м.д. (s, 3H)
9	7.93	7.69	7.56	δ=1.32 (t, 3H, CH_3), 3.29 м.д. (q, 2H, CH_2)
10	-	7.82	7.53	δ=7.50 м.д. (2H, C-m'); 7.41 м.д. (2H, C-o'); 7.44 м.д. (2H, C-p)
11	-	7.89	7.56	δ=2.79 м.д. (t, 3H, CH_3)
12	-	7.96	7.46	δ=1.50 м.д. (t, 3H, CH_3); 2.51 м.д. (q, 2H, CH_2)
13	-	7.82	7.53	δ=7.50 м.д. (2H, C-3, C-5-phenyl); 7.41 м.д. (2H, C-2, C- 6-phenyl); 7.44 м.д. (1H, C-5)
14	-	-	-	δ=7.85 м.д. (o-H(m)); 7.62 м.д. (m-p(m)); δ=2.82 м.д. (t, 3H, CH_3)

				Продолжение таблицы 2
16	-	7.70	7.66	δ=7.52 м.д. (s, 1H, C-4), 7.49-7.51 м.д. (m, 2H, C-3,C-5-H, phenyl), 7.44-7.45 (s, 2H, C-2, C-6-H, phenyl)
17	-	7.83	7.56	δ=7.17 м.д. (s, 2H, NH_2), 2.73 м.д. (t, 3H, CH_3)
19	-	7.84	7.66	δ=7.44 м.д. (s, 1H, C-4), 7.47-7.49 м.д. (m, 2H, C-2, C-5-H, phenyl), 7.38-7.40 м.д. (s, 2H, C-2, C-6-H, phenyl), 7.21 м.д. (s, 2H)
20	-	7.76	7.55	δ= 3.51 м.д. (3H, CH_3)
23	-	7.84-7.83	7.54	δ=7.21 м.д. (s, 2H), 3.52 м.д. (t, 3H, CH_3)
26	-	7.71	7.42	δ=13.18 м.д. (s, 1H, NH), 7.66 м.д. (d, 1H, C-4, Ar-H), 7.49 м.д. (d, 2H, C-3, Ar-H), 7.80 м.д. (d, 2H, C-2, Ar-H)
27	-	7.72	7.43	δ=13.18 м.д. (s, 1H, NH), 7.65 м.д. (d, 1H, C-4, Ar-H), 7.51 м.д. (d, 2H, C-3, Ar-H), 7.79 м.д. (d, 2H, C-2, Ar-H), 7.21 м.д. (d, 2H, NH_2)

Таблица 3 - Данные элементного анализа соединений (**5)-(27)**

№.	Т пл., °С	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		C	H	N	S		C	H	N	S
5	188-190°C	29.40	1.23	17.14	19.62	$C_{12}H_6Br_2N_6S_3$	29.38	1.20	17.12	19.60
6	206-208°C	30.33	1.06	14.74	20.24	$C_{12}H_5Br_2N_5S_3$	30.30	1.02	14.75	20.21
8	179-180°C	40.50	2.47	12.88	19.65	$C_{11}H_8BrN_3S_2$	40.48	2.45	12.86	19.62
12	168-170°C	34.39	2.16	10.03	15.30	$C_{12}H_9Br_2N_3S_2$	34,33	2,14	10,00	15,25
14	145-147°C	37.60	1.84	14.62	25.09	$C_{12}H_7BrN_4S_3$	37.58	1.82	14.59	25.08
19	164-166°C.	41.62	2.13	16.18	24.69	$C_{18}H_{11}BrN_6S_4$	41.60	2.11	16.16	24.64
20	228-230°C	30.23	1.61	9.61	14.67	$C_{11}H_7N_3S_2O_2Br_2$	30.21	1.60	9.61	14.65
23	213-215°C	31.91	1.85	17.17	26.20	$C_{13}H_9BrN_6O_2S_4$	31.89	1.82	17.15	26.18
26	171- 173°C	38.03	1.77	12.30	28.20	$C_{18}H_{10}BrN_5O_2S_5$	38.00	1.75	12.32	28.19
27	195-196°C	35.51	1.88	15.26	29.93	$C_{19}H_{12}BrN_7O_2S_6$	35.49	1.86	15.25	29.90

Синтез 2-RNH-производных 5-тиоциан-6-*п*-бромфенил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола (28)-(29) и 5-((2-RNH-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (30)-(33)

Применение реакции алкиламинирования ароматических и гетероциклических соединений позволяет получить многочисленные лекарственные препараты и химические средства защиты растений.

Нами была поставлена задача изучить все стратегии синтеза имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-(N-алкил)аминов и разработать наиболее экономически выгодный метод получения алкиламинированных бромфенил-имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, которые представляют не только теоретический интерес, но и практическую значимость. При взаимодействии соединения (**5**) с первичными алкиламинами реакция гладко протекает в среде изопропанола при нагревании в течение 3-4 часов. Строение полученных соединений подтверждено данными ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектрометрии, а также элементного анализа.

Соединения **(4)-(5)** реагируют с первичными и вторичными аминами с образованием соответствующих аминопроизводных 6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Эта реакция является общей для всех бициклических соединений такого типа, которые имеют во втором положении гетероцикла атом галогена.

Схема 11

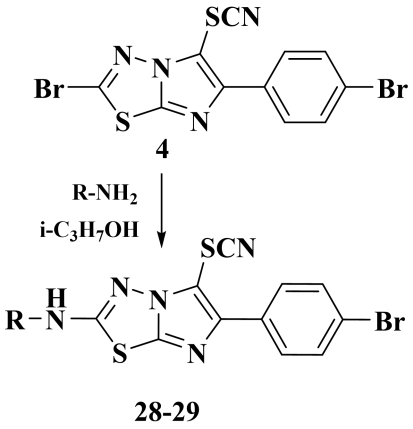
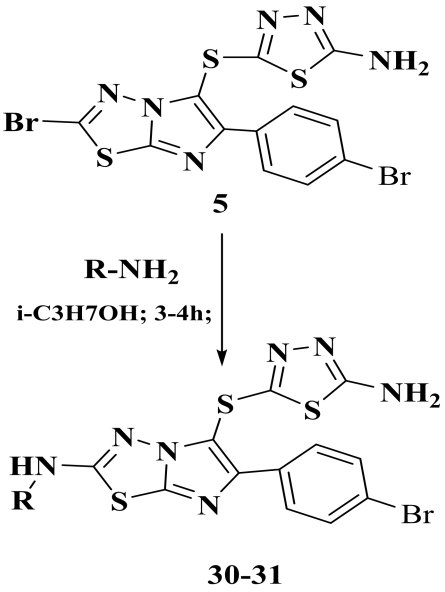
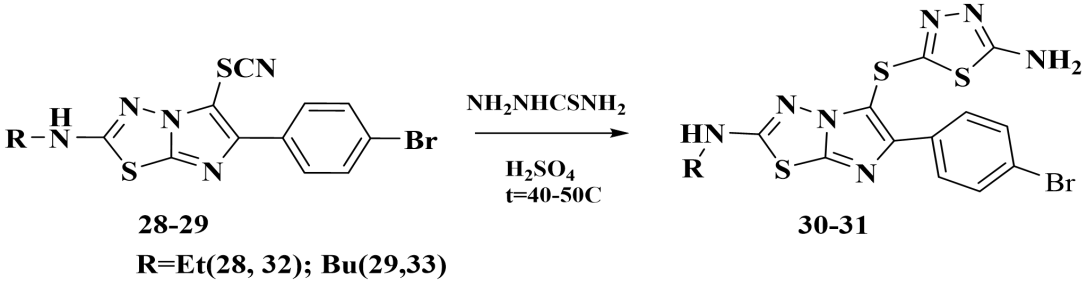


Схема 12



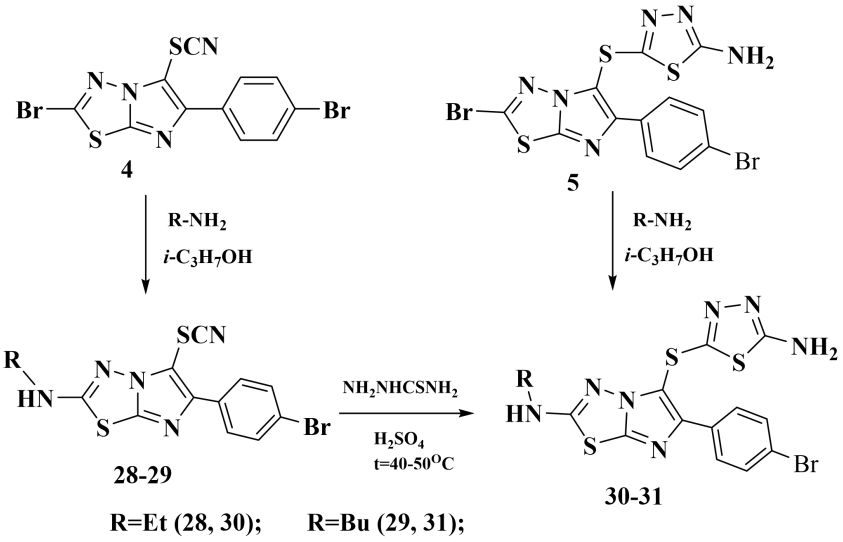
Также был проведён встречный синтез – реакция соединения **(4)** с первичными аминами. Далее циклизацией тиоциановой группы соединений **(28)-(29)** в среде концентрированной серной кислоты при 40-50°С с тиосемикарбазидом получены соединения **(30)-(31)** (схема 13).

Схема 13



Как видно из схемы реакции, в случае взаимодействия соединения **(4)** с этил- и бутиламинами замещается только бром в положении 2 данного гетероцикла, а тиоциановый фрагмент не затрагивается. Общую схему встречного синтеза соединений **(30)-(31)** из соединений **(4)** и **(5)** можно показать так (схема 14):

Схема 14

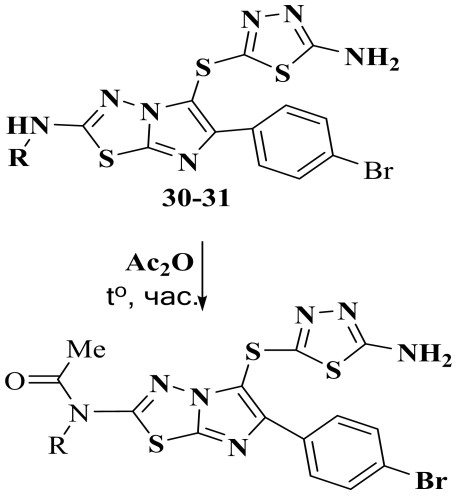


Результаты исследования показывают, что подвижность атомов брома в изучаемой бициклической системе изменяется в ряду 2>5>6, то есть при действии нуклеофилов атомы брома в тиадиазольном кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что, очевидно, является следствием электроноакцепторного влияния двух гетероциклических атомов азота. Поэтому в реакцию нуклеофильного замещения с алкиламинами в соединениях **(4) и (5)** вступает только атом брома, находящийся во втором положении, а атом брома в *п*-бромфенильном кольце в реакцию не вступает.

Полученные результаты подтверждены элементным анализом, ИК-, ^{1}H-, ^{13}C ЯМР-спектроскопией.

Соединения **(28)-(31)** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей.

Схема 15



R=Et; (30, 31); Bu; (31, 33).

Одним из способов модифицирования 2-RNH-производных-5-бром-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола является ацилирование их таким ацилирующим агентом, как уксусный ангидрид. Исходя из этого, нами осуществлен синтез 2-NR-ацилпроизводных 5-бром-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, которые интересны не только с точки зрения их физиологической активности, но и многогранностью их химических свойств.

Реакция ацилирования соединений (**30**)-(**31**) проведена в уксусном ангидриде при

температуре кипения растворителя в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси происходит кристаллизация и в осадок выпадают соединения (32)-(33) с выходом 68-70%. Реакция ацилирования протекает по схеме 15.

Соединения (**32)-(33)** представляют собой белые мелкокристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА, ДМСО, в горячих этилацетате, EtOH, не растворимые или малорастворимые в ацетоне, бензоле и воде.

Результаты ^{1}H-ЯМР, масс- спектрального анализа соединений **(32)-(33)** приводятся в таблице 4.

Таблица 4 - ^{1}H- и масс-спектры соединений **(32)-(33)**

№	^{1}H-ЯМР-спектры	Масс-спектры
(32)	^{1}H NMR (400 MHz, δ, ppm, $CDCl_3$) 7.88 (d, 2H, C-*m*, Ar-Br), 7.54 (d, 2H, C-o, Ar-Br), 7.23 (s, 2H, NH_2), 4.56 (s, 2H, CH_2-N), 2.43 (s, 3H, CH_3CO), 1.48 (t, 3H, CH_3)	m/z: 494.96 (100.0%), 496.96 (97.3%), 495.96 (17.3%), 497.96 (16.8%), 496.96 (13.6%), 498.95 (13.2%), 495.96 (2.6%), 497.96 (2.5%), 495.96 (2.4%), 497.96 (2.3%), 499.96 (2.3%), 497.96 (2.2%), 496.97 (1.1%)
(33)	^{1}H NMR (400 MHz, δ, ppm, $CDCl_3$) 7.92 (d, 2H, C-*m*, Ar-Br),7.55 (d, 2H, C-o, Ar-Br), 7.25 (s, 2H, NH_2), 4.09 (s, 2H, CH_2-N), 2.43 (s, 3H, CH_3CO), 1.81 (s, 2H, CH_2), 1.46 (s, 2H, CH_3-CH_2), 1.03 (t, 3H, CH_3)	m/z: 471.9 (100.0%), 469.9 (51.4%), 473.9 (48.6%), 472.9 (9.7%), 474.9 (8.4%), 472.9 (7.6%), 473.9 (4.5%), 470.9 (4.4%), 470.9 (4.4%), 471.9 (2.3%), 475.9 (2.2%), 472.9 (1.5%)

Синтез на основе вторичных и гетероциклических аминов

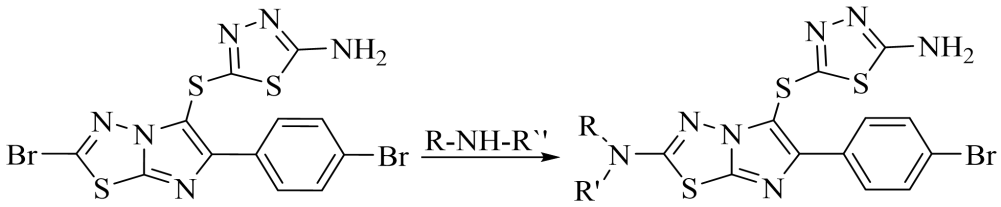
При введении аминогрупп, в особенности гетероциклических аминов, в молекулы органических соединений повышается их биологическая активность. Продолжая исследования имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольной системы, мы остановили своё внимание на взаимодействии соединения (**5)** с различными вторичными аминами.

Реакция вторичных аминов с соединением **(5)** была осуществлена в спиртовом растворе при температуре 70-80ºС в течение 2.5-3 ч. При этом соединение (**5)** полностью вступает в реакцию и после экстракции целевого продукта $CHCl_3$, упаривания растворителя, перекристаллизации из смеси диоксана-хлороформа были выделены целевые продукты с выходом 78-80%.

Установлено, что соединение (**5)** аминируется вторичными аминами при соотношении 1:2 с образованием целевых продуктов. Вторичные амины, по сравнению с первичными аминами, легче вступают в реакцию нуклеофильного замещения брома в положении 2 соединения (**5)** с образованием кристаллических продуктов (схема 16). Результаты исследования показывают, что при данных условиях в реакцию замещения вступает только атом брома, находящийся во втором положении, а бром 4-го положения фенильной группы

остаётся незатронутым и не замещается в данных условиях, независимо от продолжительности кипячения. Соединения (**34)** и (**35)** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей.

Схема 16

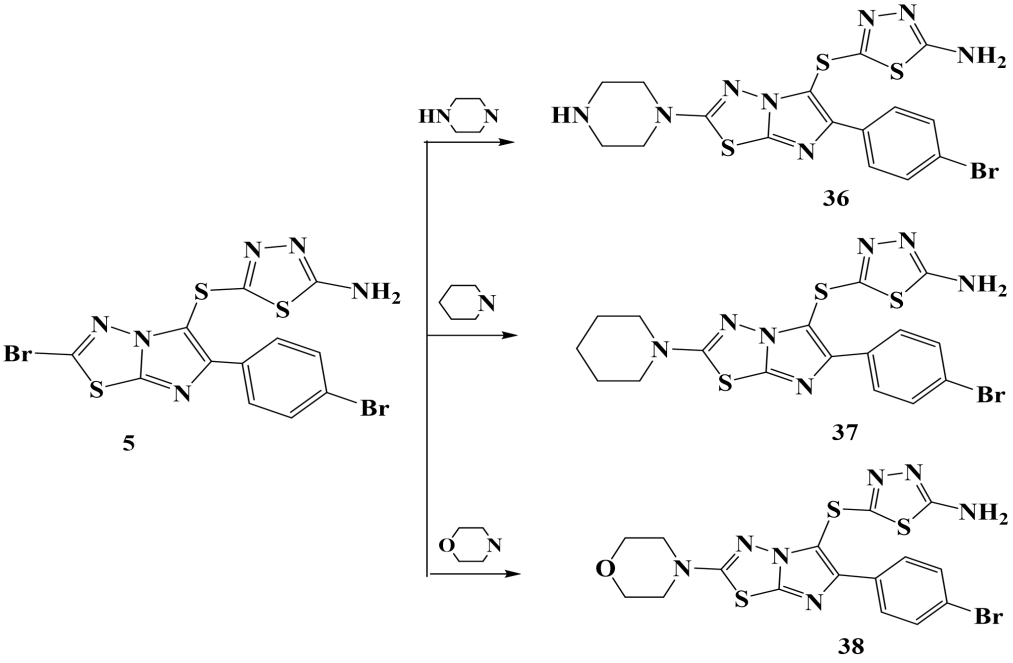


5 **34-35**

R=R'=Me (34); R=R'=Et (35)

Далее, в продолжение наших исследований, мы остановили своё внимание на взаимодействии соединения (**5)** с гетероциклоаминами в среде изопропанола при нагревании в течение 2-2.5 часов. В данных условиях при взаимодействии исходного продукта с гетероциклическими аминами при соотношении 1:2 с выходом 75-78% образуются соединения **(36)-(38)** по схеме 20:

Схема 17



5 **36** **37** **38**

Структура полученных соединений подтверждена методом элементного анализа, ИК-, ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектроскопией

Выполненные исследования позволили составить общую таблицу ^{13}C-ЯМР-спектров всех синтезированных в работе соединений (таблица 5).

Методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации установлены характерные фрагменты ионов для производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

Сопоставительный анализ всех полученных данных показал, что основными направлениями фрагментации молекулярных ионов в условиях **EI** являются отрыв атома водорода, что характерно для ароматических и конденсированных структур и отрыв R/Het-*N*-цианильных групп, характерных для алкиламино- и гетериламинопроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольных циклов.

Фрагментации производных 2-Het-R-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола приводятся на схеме 20.

Схема 18 - Фрагментации производных 2-Het-R-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

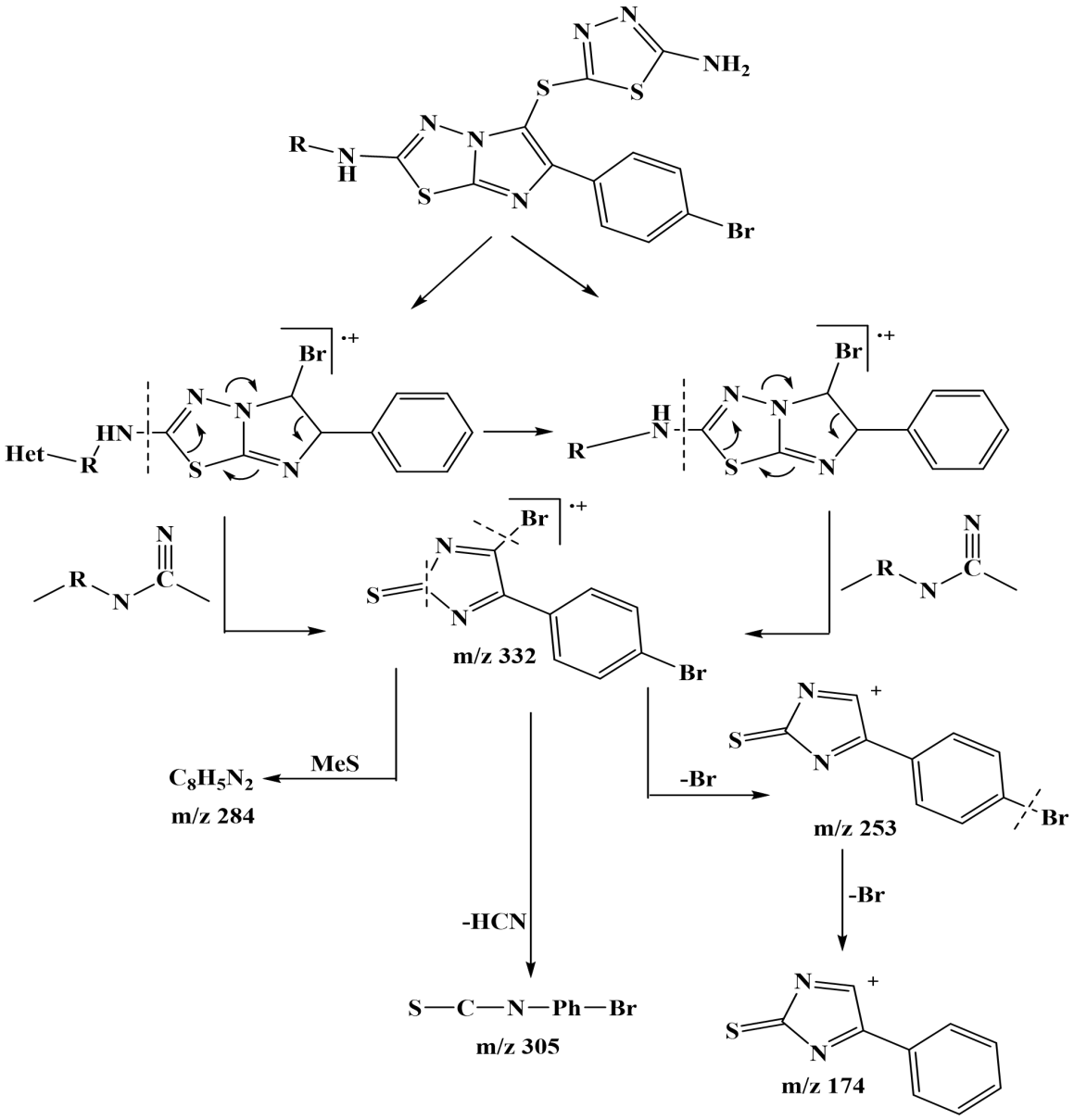


Таблица 5 - ^{13}C-ЯМР-спектры производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Соед.	C-2, м.д.	C-5, м.д.	C-6, м.д.	C-7a, м.д.	i-C, м.д.	o-C, м.д.	m-C, м.д.	p-C, м.д.	Другие радикалы
(4)	160.06	98.58	144.93	146.21	133.14	128.19	131.96	122.0	SCN-111.42
(5)	162.41	90.57-	140.90	143.89	132.72-	128.11	132.46	121.83	167.75 м.д. (s, C-2'), 158.77-157.62 м.д. (C-5')
(11)	160,58	92,84	144,79	147,29	141,58	128,37	132,00	122,09	18.13 м.д. (CH_3-S)
(13)	165.67	92.94	145.01	147.06	136.42	126.12	132.10	121.26	142,8 (C-1-Ph), 136.9 (C-7), 130.05 (C-2, C-6-Ph), 131.35 (C-3, C-5-Ph)
(14)	161.83	92.07	141.79	145.29	140.85	128.15	132.02	121.87	112.03.69 м.д. (SCN), 19.03 м.д. (CH_3)
(16)	166.58	97.92	143.3	136.9	138.14	128.95	132.6	123.1	140.8 (C1-Ph), 129.2 (C2, C-6-Ph), 130.3 (C-3, C-5-Ph), 124.97 (C-3, C-5-Ph), 111.94 (SCN)
(17)	163.87	92.50	141.31	144.63	132.05	128.44	131.45	121.85	165.56 м.д. (C-2'), 160.21 м.д. (C-5'), 17.92 м.д. (3H, CH_3)
(19)	163.25	90.05	140.10	143.26	132.84	128.33	132.34	122.43	167.87 м.д. (C-2'), 162.21 м.д. (C-5'), 134.15 (C-1, Ar), 131.61 (C-2, Ar), 129.10 (C-3, Ar),127.40 (C-4, Ar)
(20)	168.01	95.91	145.63	147.71	139.95	126.88	131.82	122.22	50.54 м.д. (CH_3-SO_2)
(22)	165.01	95.98	145.98	148.05	138..95	127.66	132.59	120.45	136.94 м.д. (C-1, Ar), 130.05 м.д. (C-2, Ar), 129.48 м.д. (C-3, Ar), 133.40 м.д. (C-4, Ar)
(23)	163.96	91.22	140.84	145.02	132.53	128.44	132.75	121.85	166.94 м.д. (m, C-2'), 160.55 м.д. (s, C-5'), 127.52 м.д. (s), 18.62 м.д. (3H, CH_3)
(28)	162.97	95.18	137.89	139.55	132.23	128.29	132.98	121.40	112.42 м.д. (s); 38.95 м.д.(s); 14.52 м.д. (s)
(29)	163.63	94.98	138.86	139.85	132.27	128.20	132.83	121.40	112.75 м.д. (s); 45.16 м.д. (s); 31.41 м.д. (s); 20.00 м.д. (s); 13.92 м.д. (s)
(31)	171.55	91.65	142.54	146.26	134.49	132.22	126.66	122.85	164.01 м.д. (C-2'); 159.23 м.д. (C-5'); 47.11 м.д. ($CH_3(CH_2)_2CH_2$-N), 32.21 м.д. ($CH_3CH_2CH_2CH_2$-N), 22.15 м.д. ($CH_3CH_2(CH_2)_2$-N), 14.24 м.д. (CH_3)
(35)	171.28	91.87	142.56	145.36	133.45	132.94	126.75	123.11	163.39 м.д. (C-2'); 158.63 м.д. (C-5'); 16.51 м.д. ($2CH_3$); 45.08 ($2CH_2$-NH_2)
(38)	177.69	91.25	139.12	140.21	132.80	131.68	128.16	121.36	δ=166.69 м.д. (C-2'); 162.68 м.д. (C-5'); 48.66 м.д. (NCH_2); 66.07 м.д. ($O(CH_2)_2$)

Далее в таблице 6 приведены результаты фрагментации производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

Таблица 6 - Основные характеристичные ионы масс-спектров EI соединений **(2)-(38)**

Соед.	m/z (I, %) M+	m/z (I, %) M-H	m/z (I, %) M-Het-NH	m/z (C) (I, %) R/ Het-N-CN	m/z HCN	m/z CH_3S	m/z -Br
(2)	359.84	357.85	-	332	305	284	253
(10)	388.82	386.82	-	332	305	284	253
(18)	472.88	471.88	-	332	305	284	253
(28)	384.85	381.86	374	332	305	284	253
(34)	452.90	450.91	-	332	305	284	253
(36)	495.87	493.88	400	332	305	284	253
(37)	494.91	492.90	400	332	305	284	253
(38)	496.42	494.90	400	332	305	284	253

Результаты биологического скрининга производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Антибактериальный скрининг синтезированных соединений был проведён в Институте проблем биологической безопасности ТАСХН.

Антибактериальную активность препаратов изучали в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». МУК.4.2.1890-04. - М., 2004. – 91 с. Для проведения антибактериального скрининга данных соединений использован метод серийных разведений.

Поскольку целью нашего исследования являются препараты, используемые в народном хозяйстве и медицине, для получения более достоверных результатов мы решили провести определение чувствительности методом серийных разведений. Данным методом определяют минимальную ингибирующую рост исследуемой культуры бактерий концентрацию антибиотика (МИК).

При проведении опытов в питательных средах изучали бактериостатическую и бактерицидную активность препаратов: 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (**3)**; 5-бром-6-(4-бромфенил)-2-(метилсульфонил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола **(11)**; 5-((2-(метилтио)-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина **(17)**; 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина **(19)**; 6-(4-бромфенил)-5-тиоцианат-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил-(фенилсулфонил)карбамоди-тиолата **(26)**;

Таблица 7 - Антибактериальный тест методом серийных разведений

Наличие роста тест-штаммов		***Salmonella dublin***							***Pasteurella multocida***							***Bac. antracis***							***Staphylococcus aureus***						
№	Разведение препарата	1/2	1/4	1/8	1/32	1/64	1/128	1/256	1/2	1/4	1/8	1/32	1/64	1/128	1/256	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128
3	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
11	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	МБцКв чашке МПА	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
17	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
19	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Примечание: *«-» - отсутствие роста бактерий, «+» - рост микроорганизмов, «±» - задержка роста.*

N-(5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиа- зол-2-ил)-N-бутилацетамида **(33)**; 5-((6-(4-бром-фенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина **(36)**.

Изучение бактериостатической и бактерицидной активности препаратов показало (таблица 7), что *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Bac. antracis* оказались наиболее чувствительными к соединениям **(19)**; **(26)**; **(33)**; **(36)**, в разведённых растворах от 1:2 до 1:256 обладали высокой бактериостатической и бактерицидной активностью. Далее следовали **(17)**, **(11)** и (**3**). Следует отметить, что препараты (**19),** (**26**), (**33) и** (**36)** по активности незначительно различаются между собой по результатам действия на различных тест-штаммах (таблица 7).

Результаты молекулярного докинга производных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина

Изучено взаимодействие 14 различных производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком CmaA1 (*Cyclopropane mycolic acid synthase 1*), имеющимся в базе данных молекулярного докинга MCULE. Белок CmaA1 - ключевой фермент в синтезе миколовых кислот, являющихся основными компонентами клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*. Величина базовой оценки (MCULE) для изученных производных тиадиазолимидазола колебалась от -4,0 до -8,3. Величина положительного контроля - тиоацетазона была равна -7,3. Соединения (16) и (19) со значениями -7,6 и -8,3 обладают большей активностью, чем тиоацетазон. Как видно из рисунка 1, молекула (19) может связываться с аминокислотами целевого белка тирозином (13), серином (93), глутаматом (96) и гистидином(138) водородными связями; с аминокислотами треонином (91) и глицином (134) путём связывания с атомами серы в тиадиазольном кольце и тиоцианидной группой; взаимодействует с аминокислотами валином (9), лейцином (92), триптофаном (120), аланином (135) и фенилаланином (193) через электроны бензольного кольца и атома брома в фенильном фрагменте.

Исследование молекулярного докинга (*in silico)* со стыковкой более 35 полученных имидазо-тиадиазоллов с двумя целевыми белками бактерий *Mycobacterium tuberculosis* также показывает, что среди исследованных веществ более высокий противотуберкулезный эффект получены для соединений 2-(фенилтио)- 5-тиоциан-6-(4-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**16**) и 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**19**) по сравнению с тиоацетазоном (противотуберкулезный

наркотик), которые являются подходящим кандидатом для разработки противотуберкулезных препаратов

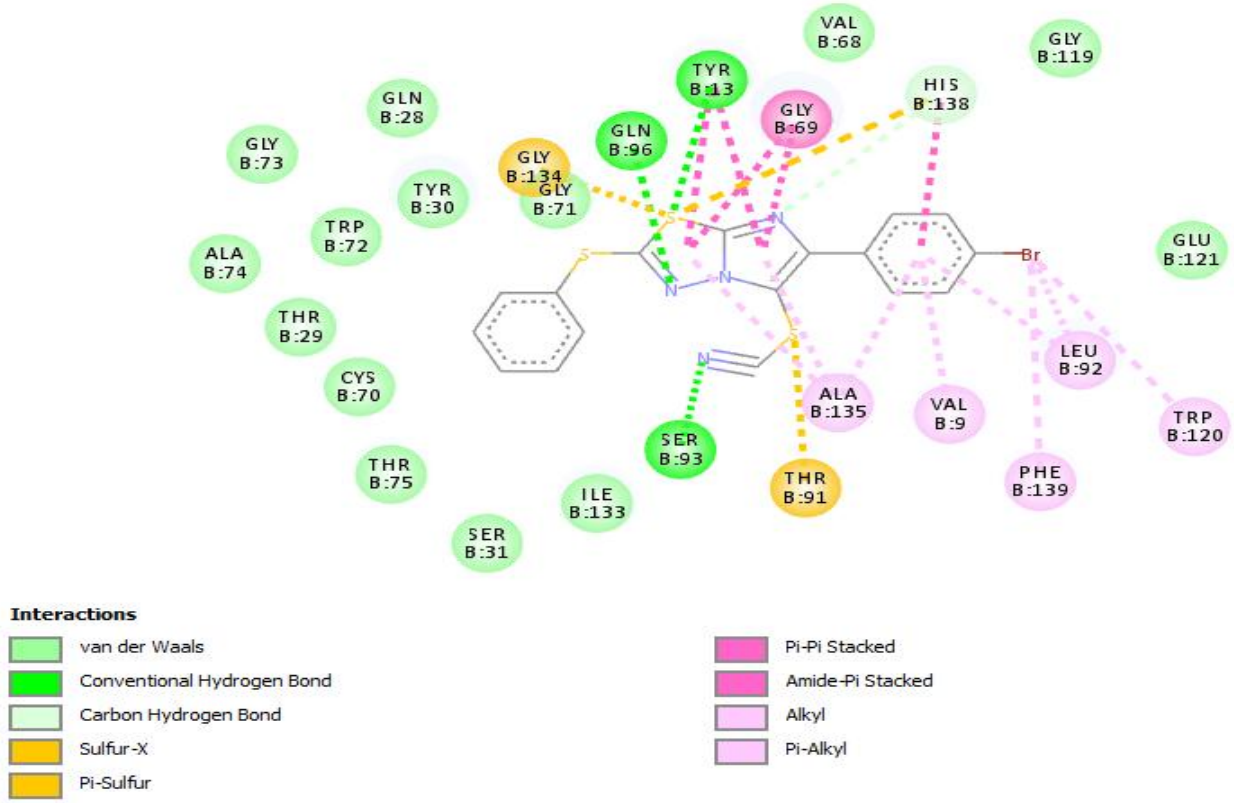


Рисунок 1 - Взаимодействие молекулы 6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)-5-тиоцианатоимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с аминокислотами целевого белка CmaA1.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза соединений **(3)-(5)** - ключевых продуктов для синтеза серии новых производных имидазотиадиазолов.

2. Синтезированы и модифицированы новые производные 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и их 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфидпроизводных.

3. Изучены реакции окисления 2-алкиламино- и 2-алкилтиопроизводных 5-((2-бром-6-(4-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

4. Изучена реакционная способность 2-алкиламино- и 2-алкилтио-производных 5-((2-бром-6-(4-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов с окислительными агентами как перекись водорода и уксусным ангидридом соответственно.

5. С помощью ИК- ^{1}Н- , ^{13}С-ЯМР – спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа доказано строение и индивидуальность полученных 5-((2-

бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и их производных.

6. Впервые показана возможность получения 2-аминопроизводных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов реакцией нуклеофильного замещения атома брома в положении 2 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов. Изучены реакции ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и выявлено, что ацилирование протекает по аминогруппе.

7. Изучение бактериостатической и бактерицидной активности полученных веществ показало, что *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Bac. antracis* оказались наиболее чувствительными к соединениям **(19)**, **(26), (33)** и **(36)** которые в разведённых растворах от 1:2 до 1:256 обладали высокой бактериостатической и бактерицидной активностью. Далее следовали **(17)**, **(11)** и **(3).** Следует отметить, что соединения **(19), (26)**, **(33) и (36)** по активности незначительно различаются между собой по результатам действия на различных тест-штаммах.

8. При изучении биологической активности (***in silico***) синтезированных соединений установлено, что 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и его 2-тиофенилпроизводные проявляют противотуберкулёзную активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ходжибаев, Ю. Синтез и ИК-спектральная характеристика 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Ю. Ходжибаев, Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова,** М.А. Куканиев, С.Д. Атоликшоева, А.А. Абдиразоков // ДАН РТ. - 2012. – Т.55. - № 10. - С. 817-820.

2. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-фенилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, М.А. Куканиев, Ю. Ходжибаев, Д.К. Саидов, **М.Т. Зоидова** // ДАН РТ. - 2012. - Т. 55. - № 7. -С. 573-576.

3. Рахмонов, Р.О. Синтез и ацилирование 2-бутиламин-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, **М.Т. Зоидова,** М.А. Куканиев, Франческо Де Анджелис // Известия АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. - 2013. - № 3(152). - С. 59-63.

4. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-замещённых производных 6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, **М.Т. Зоидова** // Известия АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. - 2014. - № 2(155). - С. 35-41.

5. **Зоидова, М.Т.** ИК-спектры некоторых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, содержащие различные функциональные группы / М.Т. Зоидова, Д.К.

Саидов, Р.О. Рахмонов, С.Г. Бандаев // The USA Journal of Applied Sciences. – 2016. - № 1. – P. 56-60.

6. Худойбердизода, С.У. Синтез и ИК-спектральная характеристика некоторых 5-замещённых производных новых модифицированных пара-Х-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / С.У. Худойбердизода, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова,** М.М. Амонзода // Вестник Таджикского национального университета (ТНУ). Серия естественных наук. - 2016. - № 1/2(196). - С. 167-173.

7. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-R-5-оксо-5Н-циклопентано[4,5-*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидина / Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова,** Д.К. Саидов, Д.С. Лангариева, И.Ф. Рахимов, М.М. Амонзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2016. - № 1/3(200). - С. 191-195.

8. Рахмонов, Р.О. Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов на основе винилацетилбромида и диэтилового эфира α-броммалоновой кислоты / Р.О. Рахмонов, Д.С. Лангариева, А.М. Кобилзода, М.Ф. Косимзода, **М.Т. Зоидова,** Д.К. Саидов, С.Д. Атоликшоева, М.М. Амонзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2017. - № 2. - С. 185-190.

9. Рахмонов, Р.О. Синтез новых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов на основе 2-бромо-6-*n*-Х-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, **М.Т. Зоидова,** М.М. Акбарова, М.М. Одилзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2018. - № 1. - С. 169-177.

10. Рахмонов, Р.О. О ацилировании N-((2-метил-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)-этиламина / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, **М.Т. Зоидова,** М.М. Одилзода, У.А. Розиков, Ш.С. Шарипов, С. Хабибзода, Б.Ф. Сафаров, М.С. Мухамеджанов // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2019. - № 1. - С. 226-231.

11. **Зоидова, М.Т.** Антимикробная активность производных 2-бромо- и 2,5-дибромо-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазолов / **М.Т. Зоидова,** Р.О. Рахмонов, А.А. Саматова // Известия Вузов Кыргызстана. -2019. - № 11. - С. 68-73.

12. Рахмонов, Р.О. Синтез 2,5-замещенных производных 6-(4-r-2-фенил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов и изучение их строения спектральными методами / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, **М.Т. Зоидова,** Д.К. Саидов, Е.В. Иванова, М.Б. Никишина, Л.Г. Мухторов, Ю.М. Атрощенко // Бутлеровские Сообщения. - 2022. – Т. 69. - № 1. - С. 128-134.

Статьи и тезисы докладов, опубликованные в материалах республиканских и международных научных конференций

13. Рахмонов, Р.О. Реакция нуклеофильного замещения 2,5-дибром-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с вторичными аминами /Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М.Т. **Зоидова,** М.А. Куканиев // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 59-60.

14. Рахмонов, Р.О. Синтез некоторых производных 2-R-5-R_2-6-R_1-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Д.К. Саидов, **М.Т. Зоидова,** С.Д. Атоликшоева

// III Междунар. всерос. науч. конф. «Успехи синтеза и комплексообразования», посвящ. 55-летию РУДН. – М., 2014. - С. 268.

15. Рахмонов, Р.О. Реакция окисления 2-алкил/алкилал-киленсульфид-производных-5R-6-*п*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола - путь к синтезу 2-алкил/алкилалкилен-сульфонилпроизводных-5-Br-6-п-бром-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, **М.Т. Зоидова,** Хаджи Акбар Айса // The 4th International Symposium on edible Plant Resources and the bioactive Ingredients. - Dushanbe, Tajikistan, 2014. - P. 126-127.

16. Рахмонов, Р.О. ИК-спектральные характеристики продукта ацилировании некоторых 2-RNH-5-R1-6-*п*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Д.К. Саидов, С.Д. Атоликшоева, **М.Т. Зоидова,** З.С. Ахмедова, С.У. Худойбердизода // XII Нумановские чтения. -Душанбе, 2015. - С. 16-17.

17. Рахмонов, Р.О. Синтез новых биологических веществ на основе 2-бром-6-(*п*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова,** Д.К. Саидов, М.М. Амонзода, С.У. Худойбердизода // Междунар. науч.-практич. конф. «Роль молодых ученых в развитии науки, инноваций и технологий», посвящ. 25-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан. – Душанбе, 2016. - С. 163-166.

18. **Зоидова, М.Т.** Синтез и спектральные исследования некоторых 5-замещённых сульфонилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / М.Т. Зоидова, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, С.Г. Бандаев // X Междунар. теплофизическая школа «Теплофизические исследования и измерения при контроле качества веществ, материалов и изделий». - Душанбе-Тамбов, 2016. - С. 277-283.

19. Рахмонов, Р.О. Синтез, ИК-спектральные характеристики и биологическая активность 2-гидразинпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова,** Д.К. Саидов, С.Д. Атоликшоева, М.М. Амонзода // Междунар. науч.-практ. конф. «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты использования», посвящ. 25-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан и реализации «Программы инновационного развития Таджикистана на период 2011-2020 гг.». - Дангара, Таджикистан, 2016. - С. 21-24.

20. **Зоидова, М.Т.** Исследование реакции ацилирования N-((2-R-6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)алкиламина / М.Т. Зоидова, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, Г.А. Ташбаев, С.Г. Бандаев, М.М. Амонзода, Х. Бобиев // XIII Нумановские чтения «Достижения химической науки за 25 лет Государственной Независимости Республики Таджикистан», посвящ. 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ. -Душанбе, ИХ АН РТ, 2016. - С. 46-48.

21. **Зоидова, М.Т.** Синтез, физико-химические свойства производных 5-бромо-6-пара-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / М.Т. Зоидова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, Д.Ш. Мирзобеков // XIV Нумановские чтения «Вклад молодых учёных в развитие химической науки», посвящ. Году молодёжи. - Душанбе, ИХ АН РТ, 2017. - С. 7-10.

22. Рахмонов, Р.О. Синтез и исследование 2-бромо-5-R-6-пара-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова**, Ю.

Ходжибаев, У.А. Розиков, Ш.С. Шарипов // XV Междунар. науч.-практ. конф. по медицине, биологии и химии. – М., 2018. - № 7. – С. 88-95.

23. **Зоидова, М.Т.** Синтез, физико-химические свойства аминопроизводных 5-бромо-6-(*пара*-бромфенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо- ла / М.Т. Зоидова // Республ. конф. с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел». – Душанбе, 2018. - С. 200-201.

24. **Зоидова, М.Т.** 2-Пиперазин-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазола[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазол, обладающий антимикробной активностью / М.Т. Зоидова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев // XV Междунар.науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн Сино. - 2019. - Т. 3. – С. 149-151.

25. Муминов, А.А. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов против возбудителей некоторых инфекционных болезней животных / А.А. Муминов, Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова** // XV Междунар. науч.-практ. конф. «Противодействие и снижение угроз распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам в пищевых продуктах Республики Таджикистан». – Душанбе, 2019. - С. 34-39.