

УДК 547.78+547.792

## СИНТЕЗ ВИБРАНИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛО[3,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗОЛУ, ІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛУ ТА ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛУ

**Н. Походило**

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: nazariy.pokhodylo@lnu.edu.ua*

Синтезовано нові функціоналізовані похідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу та імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Так, використовуючи доступні реагенти 5-алкіл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли, одержані з відповідних 2-ацетилгідразонів, синтезовано 2-алкіл-5-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбонові кислоти. Досліджено шляхи синтезу імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбоксилатів та 3-арил-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилатів. Показано, що останні можуть бути відновлені у відповідні спирти, що дає можливість вводити їх у біомолекули.

*Ключові слова:* тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазоли, імідазо[2,1-*b*]тіазоли, імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазоли, циклізація.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6401.255>

### 1. Вступ

Функціоналізовані похідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу та імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу є критично важливими будівельними блоками для медичної хімії, чий потенціал лише недавно став об'єктом досліджень [1, 2]. Це зумовлено тим, що введення цих конденсованих систем, які складаються з п'ятичленних гетероциклічних ядер, у сполуки індукують прояв різноманітної біологічної дії. Для прикладу, похідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбоксаміду слугують інгібіторами рецептора тирозин кінази судинного ендотеліального фактора росту, що відіграє важливу роль у лікуванні та профілактиці різних видів раку [3]. Похідні піридил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу є хорошими протизапальними засобами [4–6]. Відкрито чимало протиракових агентів, що містять фрагмент імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу [7, 8]. Крім того, відомо багато сполук, які проявляють антибактеріальну [9], фунгіцидну [10], протитуберкульозну [11], протизапальну дію [12] та анти-Альцгеймера [13]. Не менше уваги у відкритті ліків приділено імідазо[2,1-*b*]тіазолам [14]. Зокрема, ведуть активні пошуки нових сполук, що володіють протираковим потенціалом [15], нейропротекторів [16], протитуберкульозних [17], антивірусних [18].

Проте багато представників цих гетероциклічних сполук ще досі складно одержувати через певні синтетичні обмеження, пов'язані як з лабільністю окремих їх похідних, так і регіонаправленістю реакцій їх утворення.

Раніше в цьому журналі ми повідомляли про зручний спосіб синтезу нової гетероциклічної системи тiazоло[3,2-*a*]тієно[2,3-*d*]імідазолу на основі реакції похідних 6-хлорімідазол[2,1-*b*]тіазол-5-карбальдегіду з меркаптооцтовою кислотою [19].

## 2. Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи літературні дані, ми звернули увагу на те, що реальний хімічний простір представлений лише декількома похідними тiazолотриазол карбонових кислот. Це зумовлено тим, що похідні карбонових кислот цих класів сполук є доволі лабільними та схильними до декарбоксілювання і розкриття 1,2,4-триазольного циклу. Для прикладу, одержано деякі похідні тiazоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол-5-карбонових кислот внутрішньомолекулярною циклізацією гідразидоїлхлоридів, одержаних діазосполученням солей діазонію 2-амінотіазолів з 2-хлорацетооцтовим естером [20, 21]. Цікаво, що для синтезу ізомерних тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбонових кислот використовують інший підхід, у якому під час формування тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолової системи спочатку формують 1,2,4-триазолове кільце, а потім анелюють тiazолове. Проте згаданий підхід був використаний лише для одержання 3-(гет)арилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбонових кислот [22]. У зв'язку з цим ми застосували цей підхід для одержання легких алкільних похідних тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбонових кислот. Перевага методу полягає в тому, що замісник у третє положення вводиться під час оснóвного замикання 1,2,4-триазолозольного з відповідного ацилтієосеміказиду, що дає можливість широко варіювати структуру (Схема 1). Так, використовуючи широкодоступні 2-ацетил- та 2-ізобутирилгідразин-1-карботіоаміди **1a,b** під дією метилату натрію, синтезовано 5-метил- та 5-ізопропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли **2a,b**. Під час алкільювання тіолів **2a,b** 2-хлорацетооцтовим естером одержали солі **4a,b**, які за внутрішньомолекулярної циклізації під дією дегітруючого агента – сірчаної кислоти – утворювали етил 2-метил/ізопропіл-5-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбоксилати **5a,b**, які за м'якого гідролізу дають цільові кислоти **6**. Відомо, що 2-(гет)арилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбонові кислоти в оснóвному середовищі легко декарбоксілюють за наявності бромів з утворенням 3-бромопохідних [22]. У нашому випадку одержані кислоти **6a,b** є стабільними, що дає змогу розглядати їх як структурні блоки для створення біологічних молекул.

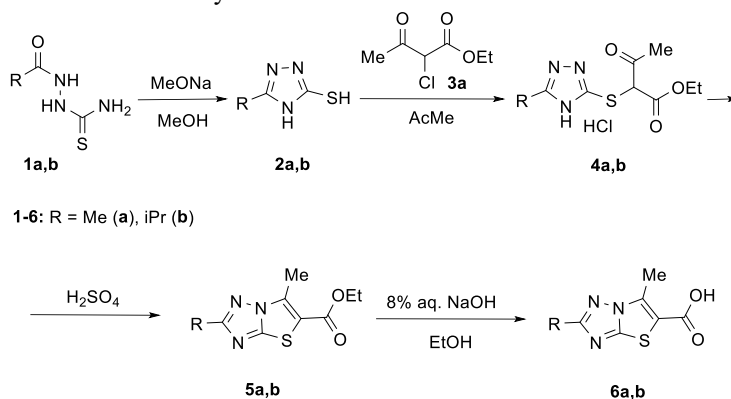


Схема 1. Синтез 3-метил/ізопропіл-5-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-карбонових кислот **6a,b**  
 Scheme 1. Synthesis of 3-methyl/isopropyl-5-methylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole-6-carboxylic acids **6a,b**

Серед біоізомерних до тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазольних фрагментів немає даних про імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбонові кислоти. У зв'язку з цим було зроблено спроби одержати 6-метилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбонову кислоту двома паралельними підходами із доступних вихідних реагентів (Схема 2). Циклізацією 1,3,4-тіадіазол-2-аміну **7** з етиловим та бензиловим естерами 2-хлорацетооцтової кислоти одержано естери **8a,b**. Однак спроби гідролізу етилового естеру чи зняття бензильного захисту в умовах каталітичного гідронування були невдалими.

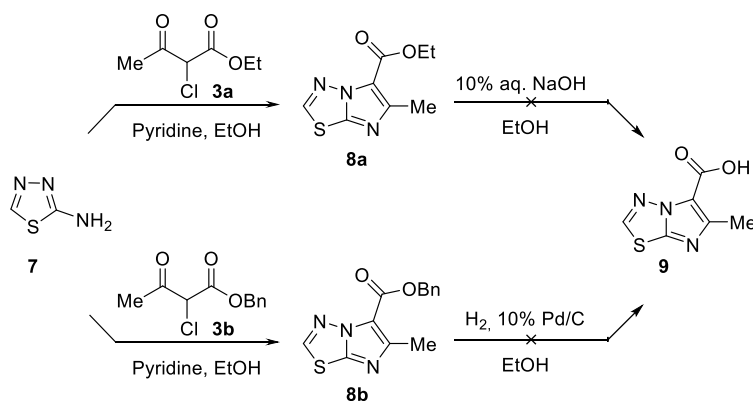


Схема 2. Синтез етил/бензил 6-метилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбоксилатів **8a,b**  
Scheme 2. Synthesis ethyl/benzyl 6-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carboxylates **8a,b**

Зважаючи на практичну цінність будівельних блоків імідазоліт(ді)азолових рядів, проведено синтез похідних імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбонової кислоти **15** (Схема 3). З цієї метою було вибрано шлях синтезу, що дає можливість широко варіювати замісники у тiazоловому кільці. Імідазоловий фрагмент сформований з гідрохлориду етилового естеру гліцину **10** послідовним N- та C-ацилюванням етилформиатом з утворенням динатрієвої солі **11**, що під дією роданіду калію циклізується, утворюючи вихідний етил 2-меркапто-1H-імідазол-5-карбоксилат **12**. Після S-алкілювання  $\alpha$ -бромкетонами одержані проміжні тіокетони легко зазнають внутрішньомолекулярної циклізації з ацилюванням тiazольного кільця та утворенням етил 3-арил-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилатів **15a,b**. Як варіант їхнього можливого застосування відновлено естерну групу до спиртової (**16**), що є перспективним шляхом для подальших кон'югацій у біомолекули.

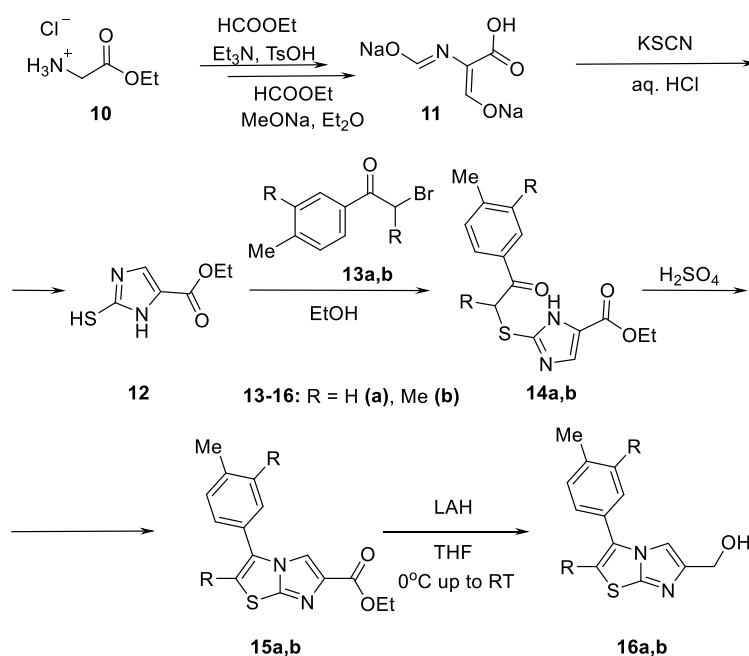


Схема 3. Синтез похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу **15, 16**  
Scheme 3. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives **15, 16**

### 3. Висновки

Розроблено зручні синтетичні методи для одержання деяких функціоналізованих похідних тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу та імідазо[2,1-*b*][1,3,4]гіадіазолу. Одержано, зокрема, 2-алкіл-6-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-5-карбонові кислоти, імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилати та (імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метаноли, придатні для використання як будівельні блоки у конструюванні молекул з біологічною активністю.

### 4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладах Varian Mercury з робочою частотою 400 МГц для  $^1\text{H}$ , розчинник ДМСО- $d_6$ . Хімічні зміщення ( $\delta$ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записано за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (C, H, N).

#### Синтез 5-алкіл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів **2**

1-Ацетилтіосемікарбазид (0,25 моль) розчиняють в 150 мл метанолу, додають 27 г (0,5 моль) натрій метилату. Суміш кип'ять 12 год і упарюють розчинник під пониженим тиском. Розчиняють залишок в 50 мл води і додають 50 мл конц. HCl, утворений осад фільтрують. Промивають осад водою і розведеним спиртом. У разі потреби осад кристалізують з води.

**5-Метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол 2а.** Вихід 79 %,  $T_{\text{топл}}$  282–283 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 12,97 (с, 1H), 12,89 (с, 1H), 2,17 (с, 3H).

Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 116  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С, 31,34; Н, 4,27; N, 36,41.  $C_3H_5N_3S$ . Обчислено, С, 31,29; Н, 4,38; N, 36,49.

**5-Ізопропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол 2b.** Вихід 71 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12,99 (с, 1Н), 2,98–2,78 (м, 1Н), 1,24 (д,  $J = 6,8$  Hz, 6Н). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 144  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С, 41,84; Н, 6,45; N, 29,21.  $C_5H_9N_3S$ . Обчислено, С, 41,94; Н, 6,33; N, 29,34.

**Синтез етил 2-((4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-3-оксобутаноат гідрохлоридів 4**

До розчину 5-алкіл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (0,03 моль) **2** в ацетоні (50 мл) додають, перемішуючи, 4,5 мл (0,033 моль) 2-хлорацетооцтового естеру **3**, суміш залишають на ніч. Осад фільтрують, вимивають ацетоном і діетиловим етером та висушують на повітрі.

**Етил 2-((5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-3-оксобутаноат гідрохлорид 4a.** Вихід 87 %. (суміш таутомерів)  $\delta$  8,47 (с, 2Н), 5,96 та 5,26 (с, 1Н), 4,27 та 4,19 (кв,  $J = 7,1$  Hz, 2Н), 2,43 та 2,40 (с, 3Н), 1,28 та 1,21 (т,  $J = 7,2$  Hz, 3Н).

**Етил 2-((5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-3-оксобутаноат гідрохлорид 4b.** Вихід 84 %.

**Синтез 5-алкіл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів 2**

Розчиняють 4,5 г етил 2-((4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-3-оксобутаноат гідрохлорид в 11 мл конц.  $H_2SO_4$ , суміш перемішують при 70 °С протягом 30–40 хв. Охолоджують до кімнатної температури і залишають на 36 год. Виливають на лід (50 г) і нейтралізують сухим  $Na_2CO_3$ . Утворений осад відфільтровують, промивають спиртом і одержують.

**Етил 2,6-диметилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбоксилат 5a.** Вихід 85 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 4,34 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2Н), 2,79 (с, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 1,37 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3Н). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 226  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 47,91; Н 4,79; N 18,77.  $C_9H_{11}N_3O_2S$ . Обчислено, С 47,99; Н 4,92; N 18,65.

**Етил 2-ізопропіл-6-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбоксилат 5b.** Вихід 74 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 4,35 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2Н), 3,13–3,03 (м, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 1,37 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3Н), 1,33 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6Н). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 254  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С, 52,00; Н 5,93; N 16,74.  $C_{11}H_{15}N_3O_2S$ . Обчислено, С, 52,16; Н 5,97; N 16,59.

**Синтез 6-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбонових кислот 6**

Розчиняють етил 2-алкіл-6-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбоксилат **5** (0,01 моль) в 25 мл етанолу і додають розчин 0,4 г NaOH в 5 мл води. Нагрівають 5 год при 50 °С, упарюють етанол, залишок розчиняють у мінімальній кількості води (10 мл), екстрагують дихлорометаном. Водну фракцію нейтралізують 0,6 мл AcOH та одержують цільову кислоту.

**2,6-Диметилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбонова кислота 6a.** Вихід 75 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2,70 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 198  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 42,78; Н 3,41; N 21,55.  $C_7H_7N_3O_2S$ . Обчислено, С 42,63; Н 3,58; N 21,31.

**2-Ізопропіл-6-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбонова кислота 6b.** Вихід 79 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 3,09 (гепт,  $J = 6,8$  Гц, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 1,33 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6Н). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 226  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 47,90; Н 4,72; N 18,81.  $C_{11}H_{15}N_3O_2S$ . Обчислено, С 47,99; Н 4,92; N 18,65.

**Синтез 6-метилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбоксилатів 8**

До розчину 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу **7** 5 г (0,05 моль) у 9 мл EtOH і 4 мл води додають (0,05 моль) відповідного 2-хлорацетоцтового естеру **3** та 1 мл піридину. Суміш кип'яють, перемішуючи, 5 год. Після охолодження утворився осад, який відфільтровують.

**Етил 6-метилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбоксилат 8a** [8]. Вихід 75 %,  $T_{\text{топл}}$  120–121 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9,20 (с, 1H), 4,34 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,37 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 212  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . Знайдено, %: С 45,43; Н 4,05; N 19,99.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, С 45,49; Н 4,29; N 19,89.

**Бензил 6-метилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбоксилат 8b**. Вихід 54 %. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 9,22 (с, 1H), 7,51–7,09 (м, 5H), 4,53 (с, 2H), 2,57 (с, 3H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 274  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . Знайдено, %: С, 57,21; Н 4,14; N, 15,48.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, С, 57,13; Н 4,06; N, 15,37.

**Синтез бензил 2-хлор-3-оксобутаноату 3b**

До 8,7 мл ( $d$  1,11, 0,05 моль) бензил 3-оксобутаноату за кімнатної температури краплями додають 4,3 мл ( $d$  1,67, 0,05 моль) сульфурил хлориду і залишають на 2 год. Упарюють у вакуумі залишки сульфурил хлориду та леткі продукти й одержують цільовий бензил 2-хлор-3-оксобутаноат **3b**. Вихід 86 %. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7,43–7,25 (м, 5H), 5,26–5,19 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 2,30 (с, 3H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 227  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Синтез етил 2-меркапто-1H-імідазол-5-карбоксилату 12**

До 140 г (1,00 моль) гідрохлориду етилового естеру мурашиної кислоти прикранують 140 мл триетиламіну, отриману суміш кип'яють зі зворотним холодильником 20 год. Потім реакційну суміш охолоджують до 20 °С, триетиламоній хлорид, що утворився, відфільтровують, а фільтрат упарюють у вакуумі до 150 мл та охолоджують до –5 °С. Утворений осад ще деякої кількості триетиламоній хлориду відфільтровують, а фільтрат переганяють у вакуумі, отримують етиловий естер N-формілгліцину (126 г, 96 %) у вигляді прозорої рідини з т. кип. 110 °С/0,1 мм рт. ст.

До охолодженої до –15 °С суспензії 10,8 г MeONa в 100 мл діетилового етеру додають за інтенсивного перемішування 24 мл етилового естеру N-формілгліцину та 37 мл етилового естеру мурашиної кислоти. Перемішують протягом 1 год та залишають на ніч при –20 °С. Декантують діетиловий етер, одержують динатрієву сіль **11**, яку використовують у подальших перетвореннях без очищення.

Динатрієву сіль **11** (одержану з 24 г етилового естеру N-формілгліцину) розчиняють у 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , додають за інтенсивного перемішування 21 г KSCN та 34,4 мл конц. HCl. Перемішують при 70 °С протягом 2 год, охолоджують до 0 °С і відфільтровують утворений осад естеру **12**. Промивають водою і розведеним спиртом. У разі потреби осад кристалізують з етанолу.  $T_{\text{топл}}$  182–183 °С. Вихід 39 %.

**Синтез 2-((2-оксо-2-арилетил)тіо)-1H-імідазол-5-карбоксилатів 14**

До розчину 1,72 г (0,01 моль) 2-меркапто-1H-імідазол-5-карбоксилату **12** в 7 мл етанолу додають 2,13 г (0,01 моль)  $\alpha$ -бромкетону **13**. Реакційну суміш перемішують під час кипіння протягом 30–40 хв. Охолоджують до кімнатної температури і відфільтровують утворений осад. Промивають спиртом та розчиняють у мінімальній кількості гарячої води. Додають соди до нейтральної реакції і відфільтровують осад **14**.

**Етил 2-((2-оксо-2-(п-толіл)етил)тіо)-1Н-імідазол-5-карбоксилат 14а.** Вихід 89 %. Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 305  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 59,47; Н 5,14; N, 9,27.  $C_{15}H_{16}N_2O_3S$ . Обчислено, С 59,19; Н 5,30; N, 9,20.

**Етил 2-((1-(3,4-диметилфеніл)-1-оксопропан-2-іл)тіо)-1Н-імідазол-5-карбоксилат 14б.** Вихід 84 %. Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 334  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 61,44; Н 6,14; N 8,53.  $C_{17}H_{20}N_2O_3S$ . Обчислено, С 61,42; Н 6,06; N 8,43.

#### **Синтез імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилатів 15**

Розчиняють 2-((2-оксо-2-арилетил)тіо)-1Н-імідазол-5-карбоксилат **14** (0,01 моль) у 9 мл конц.  $H_2SO_4$  і перемішують при 70 °С протягом 30–40 хв. Охолоджують до кімнатної температури і залишають на 36 год. Виливають на подрібнений лід (100 г) і нейтралізують  $Na_2CO_3$ . Утворений осад відфільтровують і промивають спиртом.

**Етил 3-(п-толіл)імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилат 15а.** Вихід 85 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 8,25 (с, 1H), 7,62 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 4,29 (кв,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,36 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 287  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 62,72; Н 4,83; N 9,59.  $C_{15}H_{14}N_2O_2S$ . Обчислено, С 62,92; Н 4,93; N 9,78.

**Етил 3-(3,4-диметилфеніл)-2-метилімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилат 15б.** Вихід 74 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7,81 (с, 1H), 7,39–7,21 (м, 3H), 4,24 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (с, 6H), 1,32 (т,  $J = 7,1$  Гц). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 315  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 64,84; Н 5,71; N 9,09.  $C_{17}H_{18}N_2O_2S$ . Обчислено, С 64,94; Н 5,77; N 8,91.

#### **Синтез (імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метанолів 16**

До розчину імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-карбоксилату **15** (0,0033 моль) у 50 мл THF при 0 °С та перемішуванні додають порціями 0,14 г ЛАН (0,0033 моль) і залишають на ніч. Охолоджують і додають краплями воду (0,14 мл), 10 % NaOH (0,28 мл) і знову воду (0,28 мл). Суміш перемішували за кімнатної температури 15 хв, фільтрували через  $SiO_2$  й упарювали у вакуумі THF. Отримали чисту сполуку **16**.

**(3-(п-Толіл)імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метанол 16а.** Вихід 95 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7,62 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,32 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 4,82 (т,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 2,42 (с, 3H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 245  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 64,02; Н 5,07; N, 11,37.  $C_{13}H_{12}N_2OS$ . Обчислено, С 63,91; Н 4,95; N, 11,47.

**3-(3,4-Диметилфеніл)-2-метилімідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл)метанол 16б.** Вихід 93 %. Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 7,37–7,22 (м, 3H), 7,19 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,34 (с, 6H). Мас-спектр (CI),  $m/z$ : 273  $[M+H^+]$ . Знайдено, %: С 66,17; Н 5,84; N, 10,21.  $C_{15}H_{16}N_2OS$ . Обчислено, С 66,15; Н 5,92; N, 10,29.

#### **4. Подяка**

Роботу виконано за підтримки Міністерства освіти і науки України (проект 0121U107777).

1. *Bhongade B. A., Talath S., Gadad R. A.* et al. Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review // *J. Saudi Chem. Soc.* 2016. Vol. 20. P. 463–475. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2013.01.010>
2. *Grygorenko O. O., Volochnyuk D. M., Vashchenko B. V.* Emerging building blocks for medicinal chemistry: Recent synthetic advances // *Eur. J. Org. Chem.*, 2021. Vol. 2021, Iss. 47. P. 6478–6510. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100857>
3. *Liu S.* et al. Preparation of the 6-methyl-thiazole-5-carboxamide derivative and application as vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor CN107445979 A <https://patents.google.com/patent/CN107445979A/en?q=CN107445979>
4. *Toma A., Mogoşan C., Vlase L.* et al. Heterocycles 39. Synthesis, characterization and evaluation of the anti-inflammatory activity of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole derivatives bearing pyridin-3/4-yl moiety // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26, Iss. 10. P. 2602–2613. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1959-x>
5. *Tozkoparan B., Aytaç S. P., Gürsoy Ş.* et al. Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents // *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21, Iss. 2. P. 192–201. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9508-x>
6. *Zaharia V., Silvestru A., Palibroda N.* et al. Heterocycles 28. Synthesis and characterization of some bis and polyheterocyclic compounds with anti-inflammatory potential // *Farmacia.* 2011. Vol. 59. P. 624–635. <https://farmaciajournal.com/arhiva/20115/art.3.zaharia%20624-635.pdf>
7. *Janowska S., Paneth A., Wujec M.* Cytotoxic properties of 1, 3, 4-thiadiazole derivatives – A review // *Molecules.* 2020. Vol. 25, Iss. 18. Art. 4309. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25184309>
8. *Terzioglu N., Gürsoy A.* Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide // *Eur. J. Med. Chem.* 2003. Vol. 38, Iss. 7–8. P. 781–786. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(03\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(03)00138-7)
9. *Atta K. F., Farahat O. O., Ahmed A. Z.* et al. Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles // *Molecules.* 2011. Vol. 16, Iss. 7. P. 5496–5506. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules16075496>
10. *Yan Guo F., Ji Zheng C., Wang M.* et al. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of imidazole-fused imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole analogues // *Chem. Med. Chem.* 2021. Vol. 16, Iss. 15. P. 2354–2365. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100122>
11. *Ramprasad J., Nayak N., Dalimba U.* et al. One-pot synthesis of new triazole—Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole hybrids via click chemistry and evaluation of their antitubercular activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25, Iss. 19. P. 4169–4173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08.009>
12. *Cristina A., Leonte D., Vlase L.* et al. Heterocycles 48. Synthesis, characterization and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as anti-inflammatory agents // *Molecules.* 2018. Vol. 23, Iss. 10. Art. 2425. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23102425>
13. *Azimi S., Firuzi O., Iraj A.*, et al. Synthesis and in vitro biological activity evaluation of novel imidazo [2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole as anti-alzheimer agents // *Lett. Drug Des. Discov.* 2020. Vol. 17, Iss. 5. P. 610–617. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570180816666181108115510>



14. *Shareef M. A., Khan I., Babu B. N.* et al. A comprehensive review on the therapeutic versatility of imidazo[2,1-*b*]thiazoles // *Curr. Med. Chem.* 2020. Vol. 27, Iss. 40. P. 6864–6887. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867326666190729152440>
15. *Sbenati R. M., Semreen M. H., Semreen A. M.*, et al. Evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole-based anticancer agents in one decade (2011–2020): Current status and future prospects // *Bioorg. Med. Chem.* 2021. Vol. 29. Art. 115897. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115897>
16. *Leoni A., Frosini M., Locatelli A.* et al. 4-Imidazo [2, 1-*b*] thiazole-1, 4-DHPs and neuroprotection: preliminary study in hits searching // *Eur. J. Med. Chem.*, 2019. Vol. 2019. Iss. 169. P. 89–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.075>
17. *Moraski G. C., Seeger N., Miller P. A.* et al. Arrival of imidazo[2,1-*b*]thiazole-5-carboxamides: potent anti-tuberculosis agents that target QcrB. *ACS Infect. Dis.* 2016. Vol. 2, Iss. 6. P. 393–398. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00154>
18. *Wang N. Y., Xu Y., Zuo W. Q.* et al. Discovery of imidazo[2,1-*b*]thiazole HCV NS4B inhibitors exhibiting synergistic effect with other direct-acting antiviral agents // *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58, Iss. 6. P. 2764–2778. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm501934n>
19. *Shyyka O., Pokhodylo N., Obushak M.* Synthesis of new heterocyclic system thiazolo[3,2-*a*]thieno[2,3-*d*]imidazole. // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2015. Iss. 56, Part. 2. P. 237–242.
20. *Ibrahim M. K. A., Elghandour A. H., Abou-hadeed K.* Reactions with heterocyclic diazonium salts: synthesis of several new thiazolo[2,3-*c*]as-triazines and thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazole derivatives // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991. Vol. 60, Iss. 1–2. P. 119–123. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426509108233932>
21. *Abdelhamid A. O., Afifi M. A.* Reactions of hydrazidoyl halides: Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-*as*-triazole and heterocyclic enamionitriles. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1988. Vol. 36, Iss. 1–2. P. 129–133. DOI: <https://doi.org/10.1080/03086648808079007>
22. *Simiti I., Zaharia V., Coman M.* et al. Heterocyclen, 65. Mitt.: Darstellung und chemisches Verhalten einiger 2-Aryl-6-ethoxycarbonyl-5-methyl-thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole // *Arch. Pharm.* 1991. Vol. 324, Iss. 1. P. 49–51. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.19913240113>

**SYNTHESIS OF SELECTED FUNCTIONALIZED DERIVATIVES  
OF THIAZOLO[3,2-*b*][1,2,4]TRIAZOLE, IMIDAZO[2,1-*b*]THIAZOLE  
AND IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE**

**N. Pokhodylo**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: nazariy.pokhodylo@lnu.edu.ua*

Functionalized thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole, imidazo[2,1-*b*]thiazole, and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives are critical building blocks for medical chemistry. Their potential has, however, only become the object of research relatively recently. This is due to the fact that the introduction of these condensed systems, consisting of five-membered heterocyclic nuclei, into compounds induces the manifestation of various biological effects. Nevertheless, many representatives of these heterocyclic compounds are still difficult to obtain due to a number of synthetic limitations associated with the lability of a number of their derivatives.

In such regard, alkyl derivatives of thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazole-6-carboxylic acids were synthesized. The advantage of the method is that the substituent in the third position is introduced during the main closure of 1,2,4-triazolazole from the corresponding acylthiosemicazide, which allows for a wide variety of substituents. Thus, available 2-acetyl- and 2-isobutyrylhydrazine-1-carbothioamides **1a,b** were cyclized under the action of sodium methylate to 5-methyl- and 5-isopropyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols **2a,b**. During the alkylation of thiols **2a,b** with 2-chloroacetoacetic ester, salts **4a,b** were obtained, which during intramolecular cyclization under the action of a dehydrating agent – sulfuric acid – formed ethyl 3-methyl/isopropyl-5-methylthiazolo[2,3-*c*][1,2, 4]triazole-6-carboxylates **5a,b**, which upon mild hydrolysis give the target acids **6**. The obtained acids **6a,b** are stable, which allows us to consider them as building blocks for the creation of biological molecules.

Among bioisosteric to thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolo ring, there are no data on imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carboxylic acids. Attempts were made to obtain 6-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carboxylic acid by two parallel approaches based on the available starting reagents. In particular, cyclization of 1,3,4-thiadiazol-2-amine **7** with ethyl and benzene esters of 2-chloroacetoacetic acid gave esters **8a,b**. However, attempts to hydrolyze the ethyl ester or remove benzyl protection under catalytic hydrogenation were unsuccessful.

Taking into account the practical value of the building blocks of imidazolylthia(di)azole series, the synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole-6-carboxylic acid derivatives **15** was carried out. For this purpose, the synthesis route was chosen to widely vary the substituents in the thiazole ring. The imazole fragment was formed from glycine ethyl ester hydrochloride **10** by sequential N- and C-acylation of ethyl formate with the formation of a disodium salt **11**, which under the action of potassium thiocyanate is cyclized to form the original ethyl 2-mercapto-1H-imidazole-5-carboxylate **12**. After alkylation of sulphur with  $\alpha$ -bromoketones, the obtained intermediate thioketones easily undergo intramolecular cyclization with the thiazole ring annulation and the formation of ethyl 3-aryl-imidazo[2,1-*b*]thiazole-6-carboxylates **15a,b**. As a way of their possible application, the reduction of the ester groups to alcohols **16** were carried out, which is promising for further conjugations into biomolecules.

In conclusion, convenient synthetic methods for the synthesis of some functionalized derivatives of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole, imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole were developed. In particular, 2-alkyl-6-methylthiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole-5-carboxylic acids, imidazo[2,1-*b*]thiazole-6-carboxylates and (imidazo[2,1-*b*]thiazol-6-yl)methanols are useful for their use as building blocks for constructing molecules to discover biological activity.

*Keywords:* thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, cyclization.

Стаття надійшла до редколегії 27.10.2022  
Прийнята до друку 17.05.2023