

УДК 547.721+547.556.7

<https://doi.org/10.37827/ntsh.chem.2024.75.073>

Юрій ГОРАК, Роман ЛИТВИН, Андрій ВАХУЛА, Микола ОБУШАК

СИНТЕЗ 2-[(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)МЕТИЛЕН]-5,6-ДИФЕНІЛІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛ-3-ОНІВ

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

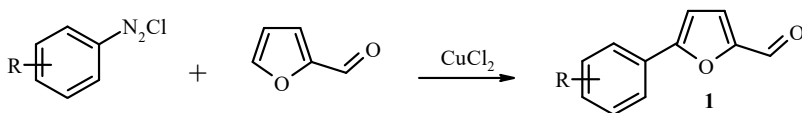
*Трикомпонентною циклізацією 5-арил-2-фуранкарбальдегідів з хлороцтовою кислотою і 4,5-дифеніл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-тіоном одержано 2-[(5-арил-2-фурил)метилен]-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они – перспективні азолі для фармакологічних досліджень.*

*Ключові слова: 5-арилфурфуроли, реакція Меєрвейна, мультикомпонентні реакції, імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазоли.*

Одним із напрямів дослідження в хімії гетероциклічних сполук є розробка методів синтезу конденсованих п'ятичленних азот- і сірковмісних гетероциклів, які привертають увагу дослідників високою реакційною здатністю та різноманітністю хімічних перетворень. Похідні азолів завдяки широкому спектру їхньої біологічної активності запропоновані до застосування у сучасній медицині та біотехнологіях. Відомо, що сполуки, які містять імідазольний фрагмент, входять до складу низки лікарських препаратів (нафтизин, клофелін, дибазол, метронідазол, вітамін В12) [1, 2].

Біологічна активність притаманна також багатьом сполукам 5-арилфуранового ряду [3–9]. Зручним методом одержання вихідних реагентів для таких сполук є арилювання функціоналізованих похідних фурану арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна [10–15]. Один із найбільш вживаних реагентів у цьому ряді – 5-арилфурфуроли. Наявність реакційноздатної альдегідної групи відкриває широкі можливості для конструювання на їхній основі гібридних структур з ансамблями гетероциклів і функційними групами.

Ми одержували вихідні 5-арилфуран-2-карбальдегіди **1** купрокаталітичним арилюванням фурфуролу, що є найпоширенішим і найдоступнішим серед фуранових сполук:

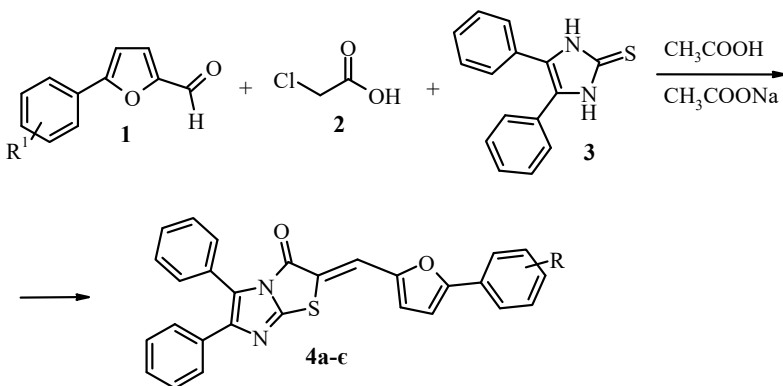


1: R = 4-Cl (а), 2-Cl (б), 4-Br (в), 2-NO₂-4-CH₃ (г), 2,4-Cl₂ (д), 2-NO₂ (е), 4-SO₂NH₂ (є).

Для одержання сполук **1** користувались методиками [10, 11]. 5-Арилфуран-2-карбальдегіди одержували з виходами до 60%. Ми досліджували їх у трикомпонентній реакції з метою одержання імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів з арилфурановим фрагментом.

Малостадійні синтетичні підходи, до яких належать тандемні та доміно-реакції, а також мультикомпонентні реакції, все ширше застосовують у практиці органічного синтезу. Мультикомпонентні реакції дають змогу одержувати цільові сполуки складної будови за одну стадію, не змінюючи у цьому випадку умов реакції (one-pot synthesis) [16], а розробка таких реакцій останнім часом стала важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в області органічного синтезу, оскільки вони економлять ресурси та сприяють впровадженню концепції «зеленої» хімії [17].

Ми дослідили взаємодію 5-арилфурфуролів **1** з хлороцтовою кислотою **2** і 4,5-дифеніл-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіоном **3**. Останні два реагенти мали сформувати тіазолідинонове кільце, анельоване з імідазольним. Експерименти виявили, що ця реакція відбувається під час нагрівання реагентів у крижаній оцтовій кислоті за наявності плавленого ацетату натрію. У цих умовах хлороцтова кислота циклізується з 4,5-дифеніл-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіоном **3**. У тих самих умовах активна метиленова група утвореного тіазолідинонового циклу реагує з альдегідами **1**, внаслідок чого утворюються 2-[(5-арил-2-фурил)метилен]-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они **4а-є**:



4: R = 4-Cl (а), 2-Cl (б), 4-Br (в), 2-NO₂-4-CH₃ (г), 2,4-Cl₂(д), 2-NO₂ (е), 4-SO₂NH₂ (є).

Отже, запропоновано синтетичний шлях до конструювання гібридних структур, у яких імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазольний фрагмент поєднаний з арилфурановим, що робить їх перспективними об'єктами для скринінгу на біологічну активність.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker 500 (500 МГц), розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС. Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову.

Методика одержання 2-[(5-арил-2-фурил)метилен]-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів 4а-с.

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль (0,21 г) моноклороцтової кислоти **2**, 2,3 ммоль (0,58 г) 4,5-дифеніл-1*H*-імідазол-2-тіолу **3**, 0,5 г плавленого ацетату натрію та 30 мл крижаної оцтової кислоти нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3–5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з суміші розчинників крижана оцтова кислота–диметилформамід.

2-[(5-4-Хлорофеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4а). Вихід 72%, т. пл. 230–231°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,24 – 7,32 (м, 3H, Ph), 7,39 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,41 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,44 – 7,49 (м, 5H, Ph), 7,50–7,54 (м, 2H, Ph), 7,65 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H, C₆H₄), 7,87 (с, 1H, CH), 7,95 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H, C₆H₄). Знайдено, %: С 69,70; Н 3,34; N 5,51, C₂₈H₁₇ClN₂O₂S, Обчислено %: С 69,92; Н 3,56; N 5,82.

2-[(5-2-Хлорофеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4б). Вихід 70%, т. пл. 261–262°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,24–7,32 (м, 3H, Ph), 7,42 – 7,54 (м, 10H), 7,63 – 7,69 (м, 2H, Ph), 7,91 (с, 1H, CH), 8,06 (дд, *J* = 7,9, 1,6 Гц, 1H, C₆H₄). Знайдено, %: С 69,73; Н 3,38; N 5,62, C₂₈H₁₇ClN₂O₂S, Обчислено %: С 69,92; Н 3,56; N 5,82.

2-[(5-4-Бромфеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4в). Вихід 77%, т. пл. 273–274°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,25 – 7,32 (м, 3H, Ph), 7,38 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,42 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,43 – 7,48 (м, 5H, Ph), 7,49 – 7,53 (м, 2H, Ph), 7,78 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,86 (с, 1H, CH), 7,87 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄). Знайдено, %: С 63,90; Н 3,05; N 5,12, C₂₈H₁₇BrN₂O₂S, Обчислено %: С 64,01; Н 3,26; N 5,33.

2-[(5-(2-Нітро-4-метилфеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4г). Вихід 73%, т. пл. 251–252°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 2,47 (с, 3H, CH₃), 7,22 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,24 – 7,31 (м, 3H, Ph), 7,38 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H, фуран), 7,42 – 7,47 (м, 5H, Ph), 7,48 – 7,52 (м, 2H, Ph), 7,68 (дд, *J* = 8,0, 0,9 Гц, 1H, C₆H₃), 7,83 (с, 1H, CH), 7,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H, C₆H₃), 7,90 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H, C₆H₃). Знайдено, %: С 68,77; Н 3,52; N 8,09, C₂₉H₁₉N₃O₄S, Обчислено %: С 68,90; Н 3,79; N 8,31.

2-[(5-(2,4-Дихлорофеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4д). Вихід 75%, т. пл. 246–247°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,24 – 7,32 (м, 3H, Ph), 7,41 – 7,49 (м, 6H, Ph + фуран), 7,49 – 7,54 (м, 3H, Ph + фуран), 7,75 (дд, *J* = 8,6, 2,2 Гц, 1H, C₆H₃), 7,85 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H, C₆H₃), 7,91 (с, 1H, CH), 8,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H, C₆H₃). Знайдено, %: С 65,02; Н 2,90; N 5,23, C₂₈H₁₆Cl₂N₂O₂S, Обчислено %: С 65,25; Н 3,13; N 5,44.

2-[(5-(2-Нітрофеніл)-2-фурил]метилен-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (4е). Вихід 68%, т. пл. 262–263°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,23 – 7,31 (м, 4H, Ph + фуран), 7,41 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,42 – 7,48 (м, 5H, Ph), 7,48 – 7,53 (м, 2H, Ph), 7,73 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H, C₆H₄), 7,84 – 7,90 (м, 2H, C₆H₄ + CH), 8,00 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H, C₆H₄), 8,06 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H, C₆H₄). Знайдено, %: С 68,08; Н 2,13; N 8,31, C₂₈H₁₇N₃O₄S, Обчислено %: С 68,42; Н 3,49; N 8,55.

4-[(5-(3-Оксо-5,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-2(3*H*)-іден)метил]-2-фурил]бензенсульфонамід (4е). Вихід 65%, т. пл. 195–196°C. Спектр ¹H ЯМР, δ: 7,23 – 7,31 (м, 3H, Ph), 7,39 (д, *J* = 3,8 Гц, 1H, фуран), 7,42 – 7,48 (м, 5H, Ph), 7,49 – 7,52 (м, 2H, Ph), 7,53 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,87 (с, 1H, CH), 8,07 (д, *J* = 8,8 Гц,

2H, C₆H₄), 8,11 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H, C₆H₄), Знайдено, %: С 63,68; Н 3,48; N 7,70, C₂₈H₁₉N₃O₄S₂, Обчислено %: С 63,98; Н 3,64; N 7,99.

Робота виконана за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України та Simons Foundation (Award Number: 1290588).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Grimmett M.R.* Imidazole and benzimidazole synthesis. London: Academic Press, 1997. 265 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-303190-7.X5012-2>.
2. *Agarwal S.* Imidazole-Based Drug Discovery. Elsevier Inc., 2022. 352 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85479-5.10000-0>.
3. *Furstner A., Castanet A. S., Radkowski K., Lehmann C. W.* Total Synthesis of (S)-(+)-Citrofurane by Ring Closing Alkyne Metathesis. *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. P. 1521–1528. <https://doi.org/10.1021/jo026686q>.
4. *Volynets G. P., Bdzholia V. G., Golub A. G. et al.* Rational design of apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibitors: Discovering novel structural scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 61. P.104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.022>.
5. *Kort M. E., Drizin I., Gregg R. J., et al.* Discovery and Biological Evaluation of 5-Aryl-2-furfuramides, Potent and Selective Blockers of the Nav1.8 Sodium Channel with Efficacy in Models of Neuropathic and Inflammatory Pain. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 407–416. <https://doi.org/10.1021/jm070637u>.
6. *Lee S., Yi K. Y., Hwang S. K., Lee B. H., Yoo S., Lee K.* (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1. *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 2882–2891. <https://doi.org/10.1021/jm0492305>.
7. *Qing-Qing Huang, Min Huang, Fa-Jun Nan, Qi-Zhuang Ye.* Metalloform-selective inhibition: Synthesis and structure–activity analysis of Mn(II)-form-selective inhibitors of *Escherichia coli* methionine aminopeptidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 5386–5391. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.019>.
8. *Inuki S., Miyamoto J., Hashimoto N., Shimizu H., Tabuchi H., Kawai A., Greiner L.C., Kimura I., Ohno H.* Structure-activity relationship studies of tetrahydroquinolone derivatives as GPR41 modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2024. 129758. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.129758>.
9. *Lesyuk O., Karpyak V., Obushak M.* Synthesis of substituted tetrahydropyrimidinones containing arylfuran moiety. *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2023. Vol. 64. P. 265–269 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.30970/vch.6401.265>.
10. *Vakhula A. R., Horak Y. I., Lytvyn R. Z., Lesyuk A. I., Kinzhybalov V., Zubkov F. I., Obushak M. D.* 5-Aryl-2-furaldehydes in the synthesis of tetrahydropyrimidinones by Biginelli reaction. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54(5). P. 545–549. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2301-3>.
11. *Obushak N. D., Lesyuk A. I., Ganushchak N. I., Mel'nik G. M., Zavalii P. Yu.* Catalytic arylation of furfural by arenediazonium salts. *Zh. Org. Khim.* 1986. Vol. 22(11). P. 2331–2336; engl. P. 2093–2097; *ChemInform.* 1987. Vol. 18(15). P. 83. <https://doi.org/10.1002/chin.198715186>.
12. *Obushak N. D., Gorak Yu. I., Matiichuk V. S., Lytvyn R. Z.* Synthesis of heterocycles based on arylation products of unsaturated compounds: XVII. Arylation of 2-acetylfuran and synthesis of 3-R-6-(5-Aryl-2-furyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *ChemInform.* 2009. Vol. 40(21). <https://doi.org/10.1002/chin.200921170>.
13. *Gorak Yu. I., Obushak N. D., Matiichuk V. S., Lytvyn R. Z.* Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and

- [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. ChemInform. 2009. Vol. 40(50). <https://doi.org/10.1002/chin.200950029>.
14. Obushak N.D., Ganushchak N.I., Lesyuk A.I., Dzikovskaya L.M., Kisilitsa P.P. Arylation of Furan Compounds by Arenediazonium Salts. Zh. Org. Chem. 1990. Vol. 26(4). P. 873–880.
 15. Obushak M., Horak Y., Lytyn R., Matiychuk V., Lesyuk O. Arylation of furan derivatives by arenediazonium salts. Proc. Shevchenko Sci. Soc.Chem. Sci. 2007. Vol. 18. P. 69–86. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/73962/08-Obushak.pdf?sequence=1>.
 16. Zhu J., Wang Q., Wang M. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. Weinheim: Wiley, 2014. 494 p.
 17. Anastas P. T., Warner J. C. Green chemistry: Theory and practice. New York: Oxford University Press, 2000. 152 p.

SUMMARY

Yuriy HORAK, Roman LYTUVYN, Andrii VAKHULA, Mykola OBUSHAK

SYNTHESIS OF 2-[(5-ARYL-2-FURYL)METHYLENE]-5,6-DIPHENYLIMIDAZO[2,1-*b*][1,3]THIAZOL-3-ONES

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

Condensed five-membered nitrogen- and sulfur-containing heterocycles continues to attract the attention of synthetic chemists with high reactivity and a variety of chemical transformations. Due to a wide range of biological activity azole derivatives are proposed for use in modern medicine and biotechnology. It is known that compounds which contains imidazole fragment are part of a number of drugs such as: naphthizine, dibazole, metronidazole. 5-Arylfuran derivatives also have the broad spectrum of biological activity. Convenient method for preparation of arylfuran compounds is a catalytic arylation of furan derivatives with arenediazonium salts under the conditions of Meerwein reaction.

In this work the initial 5-arylfuran-2-carbaldehyde were obtained by furan-2-carbaldehyde arylation in the presence of CuCl_2 as a catalyst. These aldehydes can be involved in three-component reaction with derivatives of azoles which were described above.

Tandem and domino reactions, as well as multicomponent reactions, are increasingly used in the practice of organic synthesis. Multicomponent reactions make possible to synthesize target compounds with greater efficiency, atom economy and contribute to the introduction of the concept of "green" chemistry.

We investigated the interaction of 5-aryl-2-furancarbaldehydes with chloroacetic acid and 4,5-diphenyl-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione. Experiments have shown that this reaction occurs when the reagents are heated in glacial acetic acid and in the presence of fused sodium acetate. In these conditions, chloroacetic acid is cyclized with 4,5-diphenyl-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione. Under the same conditions, the active methylene group of the thiazolidinone ring formed reacts with aldehydes. As a result 2-[(5-aryl-2-furyl)methylene]-5,6-diphenylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-3-ones are formed.

Thus, a synthetic way is proposed for the construction of hybrid structures in which the imidazo [2,1-*b*][1,3]thiazole fragment is coupled with arylfuran, which makes them perspective objects for screening for biological activity.

Keywords: 5-aryl-2-furancarbaldehydes, Meerwein reactions, multicomponent reactions, imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles.

Стаття надійшла: 06.05.2024.
Після доопрацювання: 08.07.2024.
Прийнята до друку: 04.10.2024.