

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

А. Р. Вахула, Ю. І. Горак, Р. З. Литвин, М. Д. Обушак
Львівський національний університет імені Івана Франка

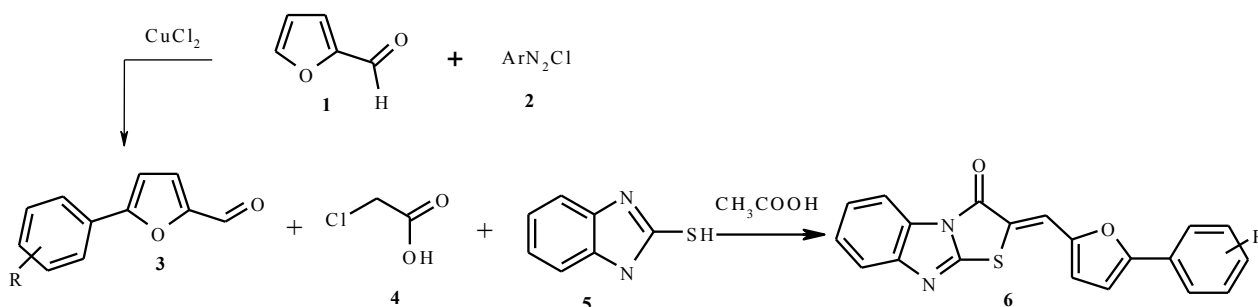
УДК: 547.789.61

СИНТЕЗ 2-[(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)МЕТИЛІДЕН]БЕНЗО[4,5]ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛ-3-ОНІВ ТРИКОМПОНЕНТНОЮ РЕАКЦІЄЮ

Відомо, що чимало похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-ону виявляють біологічну активність, зокрема, антимікробну [1–3], протипухлинну [4] та протизапальну [5]. Загальний метод синтезу таких сполук ґрунтується на циклоконденсації 2-меркаптоімідазолів і споріднених сполук з α -хлор(бром) карбоновими кислотами або їхніми естерами [6–10]. Інший спосіб синтезу похідних імідазотіазолу полягає у взаємодії 2-амінотіазолів з α -галогенокарбоновими кислотами чи α -галогенкетонами [11–13].

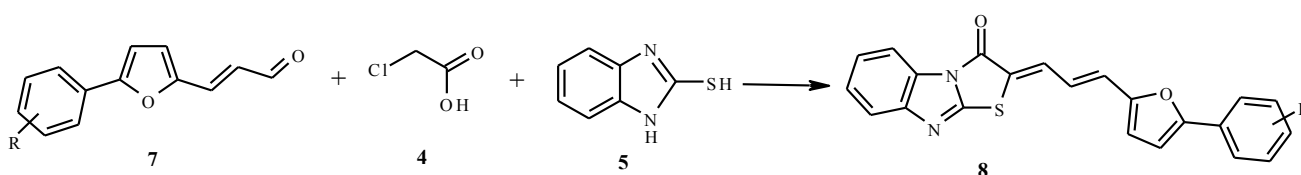
В даній роботі нами запропоновано спосіб одержання похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-ону з арилфурановими замісниками. Слід відзначити, що поєднання тіазолідинового каркасу з іншими гетероциклічними фрагментами є виправданим підходом до створення "лікоподібних" молекул з погляду стратегії і логіки сучасної органічної та медичної хімії, оскільки часто дозволяє досягати нового фармакологічного ефекту. Ми досліджували можливість одержання сполук з імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазольними та арилфурановими фрагментами за допомогою використання мультикомпонентних реакцій. Розробка мультикомпонентних реакцій останнім часом є важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в області органічного синтезу, оскільки вони економлять ресурси і сприяють впровадженню концепції «зеленої» хімії.

Вихідними реагентами слугували 5-арилфурфуроли **3**, які одержували, використовуючи арилювання фурфуролу **1** арендіазонієвими солями **2** [14, 15]. Нами встановлено, що при нагріванні 5-арилфурфуролів **3** у крижаній оцтовій кислоті з хлороцтовою кислотою **4** і бензімідазол-2-тіоном **5** одержуються сполуки **6**. Хлороцтова кислота у крижаній оцтовій кислоті циклізується з бензімідазол-2-тіоном, формуючи тіазолідиновий цикл, в якому активна метиленова група в цих умовах реагує з альдегідами **3**, внаслідок чого утворюються 2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они **6** з арилфурановими замісниками.



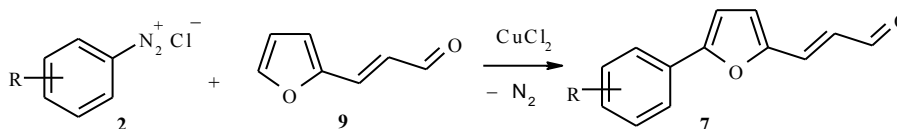
6: R = H (**6.1**), 4-CH₃ (**6.2**), 2-Cl (**6.3**), 4-F (**6.4**), 3-NO₂ (**6.5**), 2-Br-4-CH₃ (**6.6**), 2-Cl-4-NO₂ (**6.7**), 2,4-Cl₂ (**6.8**), 2-NO₂-4-OMe (**6.9**).

У подібній синтетичній схемі ми випробували 5-арил-2-фурилакroleїни **7**. З'ясовано, що їх також можна використовувати у трикомпонентній реакції з хлороцтовою кислотою **4** та бензімідазол-2-тіоном **5**. При цьому утворюються бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-они **8**:



R = 2,4-Cl₂ (**8.1**), 2-Cl-5-CF₃ (**8.2**), 2-Cl-4-NO₂ (**8.3**).

Альдегіди **7** одержували з виходами до 40% взаємодією 2-фурилакroleїну **9** з солями арендіазонію **2** в умовах реакції Мерсвейна [16]:



Сполука	R	Вихід, %	Т.пл., °С
7.1	2,4-Cl ₂	37	150–151
7.2	2-Cl-5-CF ₃	40	162–163
7.3	2-Cl-4-NO ₂	35	161–162

Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2.50 м.ч.). Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову.

Методика одержання 2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **6, 8**

Суміш 2,3 ммоль альдегіду **3** (заміщеного фурилакroleїну **7**), 2,3 ммоль монохлороцтової кислоти **4**, 2,3 ммоль імідазол-2-тіону **5**, 0,5 г плавненого 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 із суміші розчинників оцтова кислота–диметилформамід.

2-(5-Феніл-2-фурил)метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.1). Вихід 63%, т. пл. 256–257°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 345$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 69.45; Н 3.35; N 7.93. C₂₀H₁₂N₂O₂S. Виразувано, %: С 69.75; Н 3.51; N 8.13.

2-[5-(4-Метилфеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.2). Вихід 56%, т. пл. 265–266°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 359$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 70.01; Н 3.85; N 7.93. C₂₁H₁₄N₂O₂S. Виразувано, %: С 70.37; Н 3.94; N 7.82.

2-[5-(2-Хлорофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.3). Вихід 69%, т. пл. 271–272°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 379$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 63.22; Н 2.83; N 7.16. C₂₀H₁₁ClN₂O₂S. Виразувано, %: С 63.41; Н 2.93; N 7.39.

2-[5-(4-Флуорофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.4). Вихід 68%, т. пл. 262–263°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 363$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 66.36; Н 2.89; N 7.62. C₂₀H₁₁FN₂O₂S. Виразувано, %: С 66.29; Н 3.06; N 7.73.

2-[5-(3-Нітрофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.5). Вихід 69%, т. пл. 304–305°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 390$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 61.44; Н 2.86; N 10.56. C₂₀H₁₁N₃O₄S. Виразувано, %: С 61.69; Н 2.85; N 10.79.

2-[4-(2-Бromo-4-метилфеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.6). Вихід 64%, т. пл. 259–260°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.05 (с, 3H, CH₃), 7.31–7.45 (м, 3H), 7.61–7.71 (м, 2H), 7.89–8.18 (м, 4H), 8.38 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H). Мас-спектр (XI): $m/z = 437$ [$M^+ + 1$, ⁷⁹Br], 439 [$M^+ + 1$, ⁸¹Br]. Знайдено, %: С 57.44; Н 2.75; N 6.42. C₂₁H₁₃BrN₂O₂S. Виразувано, %: С 57.68; Н 3.00; N 6.41.

2-[4-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.7). Вихід 80%, т. пл. 287–288°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 424$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 56.34; Н 2.32; N 9.82. C₂₀H₁₀ClN₃O₄S. Виразувано, %: С 56.68; Н 2.38; N 9.91.

2-[4-(2,4-Дихлорофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.8). Вихід 73%, т. пл. 260–261°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 413$ [$M^+ + 1$, ³⁵Cl + ³⁵Cl], 415 [$M^+ + 1$, ³⁵Cl + ³⁷Cl], 417 [$M^+ + 1$, ³⁷Cl + ³⁷Cl]. Знайдено, %: С 57.87; Н 2.13; N 6.83. C₂₀H₁₀Cl₂N₂O₂S. Виразувано, %: С 58.13; Н 2.44; N 6.78.

2-[5-(4-Метокси-2-нітрофеніл)-2-фурил]метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (6.9). Вихід 63%, т. пл. 246–247°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.93 (с, 3H, OCH₃), 7.16 (д, $J = 3.0$ Hz, 1H, Fur), 7.34–7.45 (м, 4H), 7.63–7.69 (м, 2H), 7.89–7.96 (м, 3H). Мас-спектр (XI): $m/z = 420$ [$M^+ + 1$]. Знайдено, %: С 59.83; Н 2.72; N 9.87. C₂₁H₁₃N₃O₅S. Виразувано, %: С 60.14; Н 3.12; N 10.02.

2-[3-[5-(2,4-Дихлорофеніл)-2-фурил]-2-пропеніліден]-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (7.1). Вихід 58%, т. пл. 282–283°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 439$ [$M^+ + 1$, ³⁵Cl + ³⁵Cl], 441 [$M^+ + 1$, ³⁵Cl + ³⁷Cl], 443 [$M^+ + 1$, ³⁷Cl + ³⁷Cl]. Знайдено, %: С 60.98; Н 2.65; N 6.11. C₂₂H₁₂Cl₂N₂O₂S. Виразувано, %: С 61.15; Н 2.75; N 6.38.

2-{3-[5-(2-Хлоро-5-трифторометилфеніл)-2-фурил]-2-пропенілден}-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (7.2). Вихід 54%, т. пл. 272–273°C. Мас-спектр (XI): $m/z = 473 [M^+ + 1]$. Знайдено, %: С 58.26; Н 2.51; N 5.71. $C_{23}H_{12}ClF_3N_2O_2S$. Вирахувано, %: С 58.42; Н 2.56; N 5.92.

2-{3-[5-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)-2-фурил]-2-пропенілден}-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-он (7.3). Вихід 61%, т. пл. 296–297°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 6.75 (т, $J = 3.1$ Hz, 1H, Fur), 7.09 (т, $J = 3.2$ Hz, 1H, Fur), 7.23 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.27–7.43 (м, 3H), 7.68 (д, $J = 7.0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7.81–7.89 (м, 2H), 7.93 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_6H_4), 8.04 (д, $J = 7.0$ Hz, 1H, C_6H_4), 8.19 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, C_6H_4). Мас-спектр (XI): $m/z = 450 [M^+ + 1]$. Знайдено, %: С 58.54; Н 2.82; N 9.21. $C_{22}H_{12}ClN_3O_4S$. Вирахувано, %: С 58.74; Н 2.69; N 9.34.

РЕЗЮМЕ

5-Арилфуран-2-карбальдегіди та 3-(5-арил-2-фурил)пропеналі реагують з монохлороцтовою кислотою і бензімідазол-2-тіоном у крижаній оцтовій кислоті з утворенням 2-(5-арил-2-фурил)метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів та 2-[3-(5-арил-2-фурил)-2-пропенілден]-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів відповідно.

РЕЗЮМЕ

5-Арилфуран-2-карбальдегиды и 3-(5-арил-2-фурил)пропеналы реагируют с монохлоруксусной кислотой и бензимидазол-2-тионом в ледяной уксусной кислоте с образованием 2-(5-арил-2-фурил)метиліден-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онов и 2-[3-(5-арил-2-фурил)-2-пропенілден]-2,3-дигідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онов соответственно.

SUMMARY

5 Arylfuran-2-carbaldehyde and 3-(5-aryl-2-furyl)propenals react with monochloroacetic acid and benzimidazole-2-tion in glacial acetic acid to form 2-(5-aryl-2-furylmethylidene)-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-ones and 2-[3-(5-aryl-2-furyl)-2-propenilidene]-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-ones respectively.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ulusoy N.G. New 6-(4-Bromophenyl)-imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives: Synthesis and Antimicrobial Activity / N.G. Ulusoy, M. Kiraz, Ö. Küçükbasmacı // *Monatsh. Chem.* – 2002. – Vol. 133, № 10. – P. 1305–1315.
2. Ulusoy N. Synthesis and antimicrobial activity of new 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / N. Ulusoy, G. Capan, G. Otük, M. Kiraz // *Boll. Chim. Farm.* – 2000. – Vol. 139, № 4. – P. 167–172.
3. Ali M.I. 2,3,5,6-Tetrahydro-5,6-diphenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazol-3-one / I.M. Ali, A.A. El-Sayed, A.H. Hammouda // *J. Prakt. Chem.* – 2004. – Vol. 318, № 1. – P. 168–172.
4. Andreani A. Antitumor activity of new substituted 3-(5-imidazo[2,1-*b*]thiazolylmethylene)-2-indolinones and study of their effect on the cell cycle / A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 17. – P. 5604–5607.
5. Labanauskas L. Synthesis of 6,7-dialkoxy-2-arylmethylidene-2,3-dihydrobenzo[4,5]-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-3-ones exhibiting anti-inflammatory activity / L. Labanauskas, A. Brukštus, E. Udrėnaitė [et al.] // *Pharmazie.* – 2000. – Vol. 55, № 6. – P. 429–431.
6. Duffin G.F. Anhydro-compounds from nitrogen-containing derivatives of thioglycollic acid. Part II. Glyoxaline and benzimidazole compounds / G.F. Duffin, J.D. Kendall // *J. Chem. Soc.* 1956. – P. 361–368.
7. Krasovskii A.N. Studies in the imidazole series / A.N. Krasovskii, P.M. Kochergin, A.B. Roman // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1971. – № 7. – P. 767–770.
8. Ogura H. Derivatives of Thiazolo [3, 2- α] benzimidazole (Studies on Heterocyclic Compounds. II) / H. Ogura, T. Itoh, Y. Shimada // *Chem. Pharm. Bull.* – 1968. – Vol. 16, № 11. – P. 2167–2171.
9. Koos M. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-alkyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-ones and 2-alkylbenzo[d]imidazo[2,1-*b*]-thiazolidin-3-ones / M. Koos // *Monatsh. Chem.* – 1994. – Vol. 125, № 8–9. – P. 1011–1016.
10. Gürsoy A. Synthesis of some hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials / A. Gürsoy, S. Demirayak, Z. Cesur [et al.] // *Pharmazie.* – 1990– Vol. 45, № 4. – P. 246–250.
11. Ogura H. Derivatives of Imidazo [2, 1-*b*] benzothiazole (Studies on Heterocyclic Compounds. VII) / H. Ogura, T. Itoh // *Chem. Pharm. Bull.* – 1970. – Vol. 18, № 10. – P. 1981–1986.
12. Rached A. Synthèse et approche pharmacologique de nouveaux hétérocycles azotés et soufrés apparentés au Fostedil / A. Rached, G. Baziard-Mouysset, M. Payard [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 27, № 4. – P. 425–429.
13. Mase T. Imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles. 2. New immunosuppressive agents / T. Mase, H. Arima, K. Tomioka [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1986. – Vol. 29, № 3. – P. 386–394.
14. Обушак М.Д. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію / М.Д. Обушак, Ю.І. Горак, Р.З. Литвин [та ін.] // *Праці НТШ. Хім. Біохім.* – 2007. – Т. 18. – С. 69–86.
15. Obushak N.D. Mechanism of Meerwein Arylation of Furan Derivatives / N.D. Obushak, A.I. Lesyuk, Yu.I. Gorak, V.S. Matiichuk // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, № 9. – P. 1375–1381.
16. Горак Ю. Арилювання 3-(2-фурил)акролеїну солями солями арендіазонію / Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Литвин [та ін.] // *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2014. – Вип. 55. – С. 355–359.

Поступило до редакції 18.07.2015 р.