

УДК 547.721+547.78

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ N-ЦИКЛОГЕКСИЛІМІДАЗО[2,1-*b*] [1,3,4]ТІАДІАЗОЛ ([1,3]ТІАЗОЛ)-5-АМІНІВ З АРИЛФУРАНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

А. Вахула¹, О. Лесюк¹, Є.-О. Лаба¹, В. Лучечко¹, І. Максимович²,
О. Мотовильський³, В. Кінжибало⁴, Р. Литвин¹, Ю. Горак^{1*}

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: horrak@gmail.com;

²НДЕКЦ при Головному управлінні МВС України у Львівській області,
вул. Конюшинна, 24, 79040 Львів, Україна;

³НДЕКЦ при Управлінні МВС України у Рівненській області,
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна;

⁴Інститут низьких температур і структурних досліджень, ПАН,
вул. Окульна, 2, 50-422 Вроцлав, Польща

Трикомпонентним [4+1] циклоприсднанням 5-арилфурфуролів з похідними 2-аміногіазолу та циклогексилонітрилом за умов реакції Грьобке одержано неописані раніше заміщені N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміни та N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-аміни з арилфурановими фрагментами.

Ключові слова: похідні фурану, 5-арилфурфуроли, циклоприсднання, N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол(тіазол)-5-аміни.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.297>

1. Вступ

Сполуки, що містять імідазольний фрагмент, володіють широким спектром біологічної активності. Імідазольні фрагменти містяться в молекулах алкалоїдів (кофеїн, пілокарпін), коферментів (флавінаденіннуклеотид), незамінних амінокислот (гістидин), транквілізаторів (мебікар), аналогів гормонів (мерказоліл), антиметаболітів (6-меркаптопурин) [1]. Серед ліків є багато похідних імідазолу, наприклад, нафтизин, галазолін, оксфендазол, мікозолон, етимізол, клофелін та ін. [2]. Останнім часом хіміки інтенсивно працюють над одержанням лікарських препаратів, що містять у своїй структурі арилфурановий фрагмент, і їх уже використовують у терапевтичній практиці, зокрема, у лікуванні генетичних захворювань [3], створенні лікарських засобів для лікування тютюнової залежності з метою зменшення потреби в нікотині та усунення симптомів абстиненції у курців, які вирішили кинути палити [4]. Тому поєднання імідазольного та арилфуранового

фрагментів зображає великий інтерес з погляду медичної хімії. З іншого боку, увагу хіміків привертають мультикомпонентні реакції на основі ізоціанідів, які вирізняються високою реакційною здатністю та великим різноманіттям хімічних перетворень [5–7]. Як відомо, мультикомпонентні реакції є важливими з погляду економії енергозатрат, розчинників і реагентів та запобігання забруднення навколишнього середовища [8]. Одним із таких перетворень є трикомпонентна реакція Грьобке (Groebke), головною стадією якої є [4+1] циклоприєднання ізонітрилу й основи Шиффа, утвореного з альдегіду та заміщеного амініотіазолу.

2. Результати досліджень та їх обговорення

На початковому етапі досліджень вибрали один ізонітрил – циклогексилізонітрил. Він є зручним у роботі, його легко синтезувати та очистити перегонкою на відміну від інших ізоціанідів.

Ми дослідили поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів **1** у трикомпонентній циклізації з 5-(бензилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-аміном **2**, 2-амінотіазолом **5** та циклогексилізоціанідом **3** в умовах реакції Грьобке. На першій стадії реакції утворюються основи Шиффа з альдегідів **1** та сполук **2**, **5**, які внаслідок [4+1] циклоприєднання з циклогексилізоціанідом формують заміщені N-циклогексилімідазо-6-(5-арил-2-фурил)-[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол([1,3]тіазол)-5-аміни **4**, **6**.

Реакція відбувається у середовищі етилового спирту за нетривалого нагрівання компонентів:

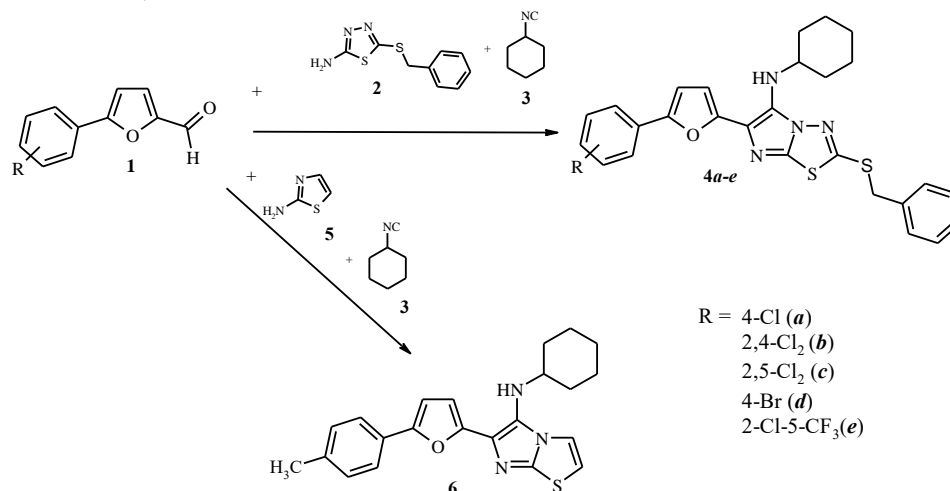


Схема 1. Синтез N-циклогексилімідазо-6-(5-арил-2-фурил)-[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол ([1,3]тіазол)-5-амінів **4**, **6**

Scheme 1. Synthesis of N-cyclohexylimidazo-6-(5-aryl-2-furyl)-[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol ([1,3]thiazol)-5-amines **4**, **6**

3. Висновки

Отже, вивчено поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів в умовах реакції Грьобке. З'ясовано, що внаслідок [4+1] циклоприєднання 5-арилфуранолів з похідними 2-амінотіазолу та циклогексилізонітрилом одержано неописані раніше заміщені N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміни та N-циклогексилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-амін з арилфурановими фрагментами.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker 500, розчинник – ДМСО-*d*₆. Дані елементного аналізу сполук **4**, **6** узгоджуються з обчисленими значеннями. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **4с** виконано на дифрактометрі Kuma KM4CCD. Результати рентгеноструктурного аналізу підтверджують структуру отриманих сполук.

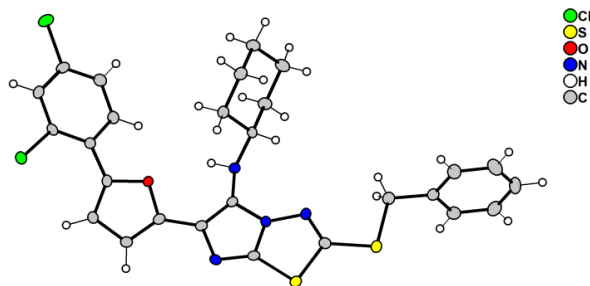


Рис. 1. Молекулярна структура 2-(бензилтіо)-*N*-циклогексил-6-[5-(2,4-дихлорофеніл)-2-фурил]імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-аміну

Fig. 1. Molecular structure of 2-(benzylthio)-*N*-cyclohexyl-6-[5-(2,4-dichlorophenyl)-2-furyl]imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-amine

Синтез сполук 4, 6. Суміш 3,3 ммоль відповідного 5-арил-2-фуран-карбальдегіду, 3,3 ммоль відповідного похідного 2-амінотіазолу **2**, **5** і 3,5 ммоль (0,38) г циклогексилізонітрилу у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3–4 год. Після охолодження суміші осад, що утворився, відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

2-(Бензилтіо)-6-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-*N*-циклогексилімідазо [2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-амін **4а.** Вихід 74 %. $T_{\text{топл.}}$ 168–169°C. ЯМР ¹H спектр: (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,75 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, Ph), 7,49 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, Ph), 7,46 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph), 7,37–7,27 (м, 3H, Ph), 7,09 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H, Fur), 6,71 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H, Fur), 4,84 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, NH), 4,56 (с, 2H, CH₂), 1,84 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,70 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,53 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, Cyclohexyl), 1,35–1,13 (м, 6H, Cyclohexyl).

2-(Бензилтіо)-6-[5-(2,4-дихлорофеніл)-2-фурил]-*N*-циклогексилімідазо [2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-амін **4б.** Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}}$ 165–166°C. ЯМР ¹H спектр: (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, Ph), 7,70 (с, 1H, Ph), 7,53 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, Ph), 7,46 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H, Ph), 7,36–7,28 (м, 3H, Ph), 7,26 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H, Fur), 6,76 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H, Fur), 4,87 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, NH), 4,55 (с, 2H, CH₂), 1,84 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,68 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,53 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H, Cyclohexyl), 1,31–1,09 (м, 6H, Cyclohexyl).

2-(Бензилтіо)-6-[5-(2,5-дихлорофеніл)-2-фурил]-*N*-циклогексилімідазо [2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-амін **4с.** Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}}$ 182–183°C. ЯМР ¹H спектр: (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,97 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, Ph), 7,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, Ph), 7,47 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, Ph), 7,38–7,32 (м, 4H, Ph), 7,30 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, Fur), 6,76 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H, Fur), 4,99 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H, NH), 4,57 (с, 2H, CH₂), 1,88 (д, $J = 11,0$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,71 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,55 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H, Cyclohexyl), 1,35–1,15 (м, 6H, Cyclohexyl).

2-(Бензилтіо)-6-[5-(4-бромобеніл)-2-фурил]-N-циклогексилімідазо [2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-амін 4d. Вихід 74 %. $T_{\text{топл.}}$ 168–169°C. ЯМР ^1H спектр: (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,68 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, Ph), 7,62 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H, Ph), 7,46 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H, Ph), 7,37–7,28 (м, 3H, Ph), 7,10 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H, Fur), 6,70 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H, Fur), 4,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, NH), 4,56 (с, 2H, CH $_2$), 1,84 (д, $J = 12,6$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,69 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,53 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H, Cyclohexyl), 1,32–1,13 (м, 6H, Cyclohexyl).

2-(Бензилтіо)-6-[5-(2-хлоро-5-трифторметилфеніл)-2-фурил]-N-циклогексилімідазо [2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-амін 4e. Вихід 70 %. $T_{\text{топл.}}$ 166–167°C. ЯМР ^1H спектр: (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,24 (с, 1H, Ph), 7,80 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, Ph), 7,64 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, Ph), 7,47 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H, Ph), 7,43 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H, Fur), 7,36–7,28 (м, 3H, Ph), 6,78 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H, Fur), 5,02 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, NH), 4,56 (с, 2H, CH $_2$), 1,89 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,69 (д, $J = 13,7$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,55 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,32–1,08 (м, 6H, Cyclohexyl).

N-циклогексил-6-[5-(4-метилфеніл)-2-фурил]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-амін 6. Вихід 83 %. $T_{\text{топл.}}$ 244–245°C. ЯМР ^1H спектр: (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,15 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H, Thiazole), 7,72 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H, Ph), 7,65 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H, Thiazole), 7,28 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, Ph), 7,08 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H, Fur), 6,97 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H, Fur), 3,06–3,10 (м, 1H), 2,33 (с, 3H, CH $_3$), 1,89 (д, $J = 10,2$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,69 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, Cyclohexyl), 1,54 (с, 1H, Cyclohexyl), 1,37–1,04 (м, 6H, Cyclohexyl).

1. *Mashkovskij M. D.* Medicinal products (14-th edition). Moscow, 2000. Vol. 1, 2. (in Russian).
2. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc, 2001.
3. *Moya-Garzón M. D., Higuera M., Peñalver C.* et al. Salicylic Acid Derivatives Inhibit Oxalate Production in Mouse Hepatocytes with Primary Hyperoxaluria Type 1 // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61. P. 7144–7167.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00399>
4. *Denton T. T., Srivastava P., Xia Z.* et al. Identification of the 4-Position of 3-Alkynyl and 3-Heteroaromatic Substituted Pyridine Methanamines as a Key Modification Site Eliciting Increased Potency and Enhanced Selectivity for Cytochrome P-450 2A6 Inhibition // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61. P. 7065–7086.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00084>
5. *Zhu J., Wang Q., Wang M.* Multicomponent Reactions in Organic Synthesis // Eds. Wiley, 2014.
6. *Marcaccini S., Torroba T.* The use of isocyanides in heterocyclic synthesis. A review // *Org. Prep. Proc. Int.* 1993. Vol. 25, No. 2. P. 141–208.
DOI: <https://doi.org/10.1080/00304949309457947>
7. *Dömling A., Ugi I.* Multicomponent Reactions with isocyanides // *Angew. Chem Int. Ed.* 2000. Vol. 39, No. 18. P. 3168–3210.
8. *Anastas P. T., Warner J. C.* Green chemistry: Theory and practice // Oxford University Press. New York, 1998.

SYNTHESIS OF *N*-CYCLOHEXYL-6-(5-ARYL-2-FURYL)IMIDAZO [2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOL ([1,3]THIAZOL)-5-AMINE DERIVATIVES

**A. Vakhula¹, O. Lesyuk¹, Ye.-O. Laba¹, V. Luchechko¹, I. Maksymovych³,
O. Motovytsky⁴, V. Kinzhybalo², R. Lytvyn¹, Yu. Horak^{1*}**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: horrak@gmail.com;*

²*Expert center of scientific researches
Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Lviv region,
Konyushynna Str., 24, 79007 Lviv, Ukraine;*

³*Expert center of scientific researches
Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,
Gagarina Str., 39, 33003 Rivne, Ukraine;*

⁴*Institute of Low Temperature and Structure Research
Polish Academy of Sciences,
Okólna, 2, 50-422 Wrocław, Poland*

Substances that contain imidazole fragment show a wide range of biological activity. The imidazole moieties are widely presented in the molecules of alkaloids (caffeine, pilocarpine), coenzymes (flaviniden nucleotide), essential amino acids (histidine), tranquilizers (mebicar), hormones analogues (Mercazolil), antimetabolites (6-mercaptapurine). Lots of imidazole derivatives are found among the drugs such as naftisin, galazolin, oxfendazole, mycozalone, etymizole, clonidine etc. Likewise, drugs that contain arylfuran unit are being used in therapeutic practice, especially in the treatment of genetic diseases and in the development of drugs for the treatment of tobacco dependence. In the last case, in order to reduce the need for nicotine and eliminate the symptoms of withdrawal from smokers who decide to quit smoking. Therefore, merging of imidazole and arylfuran fragments is very interesting in terms of medicinal chemistry. On the other hand, the attention of chemists is attracted to multicomponent reactions based on isocyanides which are characterized by high reactivity and a large variety of chemical transformations. One of such transformations is three-component Groebke method, where, aldehyde with the derivative of aminothiazole and isonitrile react. At the initial stage of research, one isonitrile was selected. It was cyclohexylisonitrile. It is convenient in operation and it is easy to synthesize and purify by distillation, unlike other isocyanides. Through the three-component cycloaddition of 5-arylfurfurals with 2-aminothiazole derivatives and cyclohexylisonitrile under the Groebke reaction conditions a series of new substituted *N*-cyclohexylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-amines and *N*-cyclohexylimidazo [2,1-*b*][1,3]thiazol-5-amine with arylfuran moieties were obtained.

Keywords: furan derivatives, arylfurfurals, cycloadditions, *N*-cyclohexylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol(thiazol)-5-amines.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2018

Прийнята до друку 23.01.2019