

УДК 547.32 + 547.556.7

ПРОДУКТИ КОНДЕНСАЦІЇ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ І РОДАНИНУ У РЕАКЦІЯХ З МОНОЗАМІЩЕНИМИ ПІПЕРАЗИНАМИ

В. Карп'як*, О. Лесюк

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: karpyak01@gmail.com

Проведено конденсацію 5-арилфурфуролів з роданіном у середовищі безводної оцтової кислоти за наявності плавленого натрій ацетату. Одержані 5-(5-арилфурфуриліден)роданіни досліджено у реакції з монозаміщеними піперазинами. З'ясовано, що внаслідок цієї взаємодії утворюються 2-(4-R-піперазин-1-іл)-5-(5-арилфурфуриліден)-тіазол-4-они.

Ключові слова: 5-арилфурфуроли, роданін, монозаміщені піперазини, 5-(5-арилфурфуриліден)роданіни.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.273>

1. Вступ

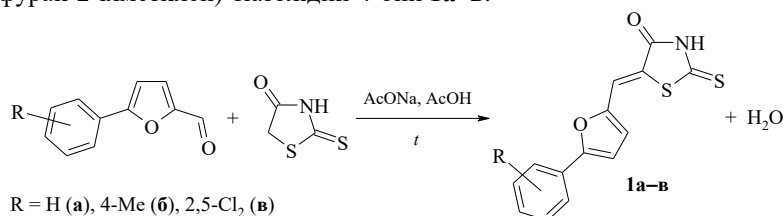
Похідні 4-тіазолідинонів – досить численний сьогодні клас гетероциклічних сполук. Результатам їхніх досліджень присвячено багато публікацій, зокрема чимало оглядів [1–3]. Ці сполуки мають різні напрями застосування. Багато з них виявляють біологічну активність широкого спектра дії.

Особливий інтерес викликають похідні 2-аміно-5-алкіліден(ариліден)-тіазол-4-ону [4]. Дослідженню біологічної активності сполук цього типу присвячено понад 150 публікацій, у тім числі понад 80 патентів [5–10].

2. Результати досліджень та їх обговорення

Раніше ми повідомляли про синтез заміщених 2-аміно-5-ариліден-4-тіазолідинонів взаємодією 5-ариліденроданінів з деякими вторинними гетероциклічними амінами [11, 12]. У цій реакції практично не досліджено 5-арилфурфуроли, які містять фурановий цикл – фармакофор, що входить до складу багатьох лікарських препаратів.

Ураховуючи сказане, ми провели конденсацію роданіну з 5-арилфурфууролами у середовищі крижаної оцтової кислоти за наявності каталізатора – плавленого натрій ацетату. З'ясували, що за даних умов з високими виходами утворюються 2-тіоксо-5-(5-арил-фуран-2-ілметилден)-тіазолідин-4-они **1a–b**:



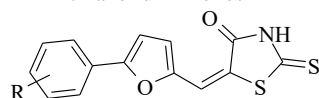
Конденсація відбувається за кип'ятіння реакційної суміші впродовж 30 хв, а у випадку сполуки **1в** – практично за 5 хв, що свідчить про високу реакційну здатність 5-арилфурфуролів. Дані про виходи, температури плавлення і результати елементного аналізу сполук **1а–в** наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу 2-тіоксо-5-(5-арил-фуран-2-ілметилен)-тіазолідин-4-онів **1**

Table 1

Yields, melting points and elemental analysis data of 2-thioxo-5-(5-aryl-furan-2-ylmethylene)-thiazolidin-4-ones **1**

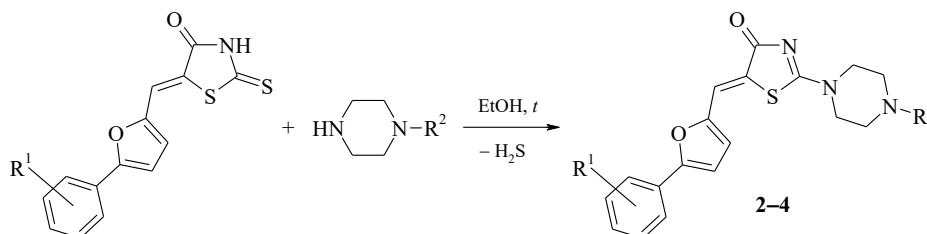


Сполука	Вихід, %	Т _{пл.} , °С*	Знайдено, % S	Формула	Обчислено, % S
1а	85	256	22,45	C ₁₄ H ₉ NO ₂ S ₂	22,32
1б	84	265	21,13	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ S ₂	21,28
1в	81	251	18,14	C ₁₄ H ₇ Cl ₂ NO ₂ S ₂	18,00

*Літературні дані [13]: т. пл. 255–256 °С (**1а**), 268–269 °С (**1б**).

Останнім часом набув широкого застосування підхід до проведення мультикомпонентних реакцій, використовуючи однореакторні синтези (one-pot synthesis) [7, 8]. Причому використовують методики без застосування розчинника мікрохвильове випромінювання. Цей метод не завжди дає добрі результати, оскільки продукти реакцій потребують очищення, незважаючи на високі виходи і простоту проведення експерименту. Особливо це стосується тих випадків, коли вихідні сполуки і продукти реакцій мають високі температури плавлення. Тому ми зупинилися на традиційному підході до проведення цієї трикомпонентної реакції (використання розчинника і виділення продукту на кожній стадії).

Отримані 5-(5-арилфурфуриліден)роданіни **1** ми дослідили у реакції з деякими монозаміщеними піперазинами. Піперазиновий цикл є фармакофором і входить до складу багатьох препаратів різної дії [14]. Взаємодію компонентів проводили за умов кип'ятіння реакційної суміші в середовищі етанолу або ізопропанолу (у разі поганого розчинення компонентів додавали невелику кількість ДМФА). Виділення сірководню завершувалося за 5–7 год, унаслідок чого одержували сполуки **2–4**:

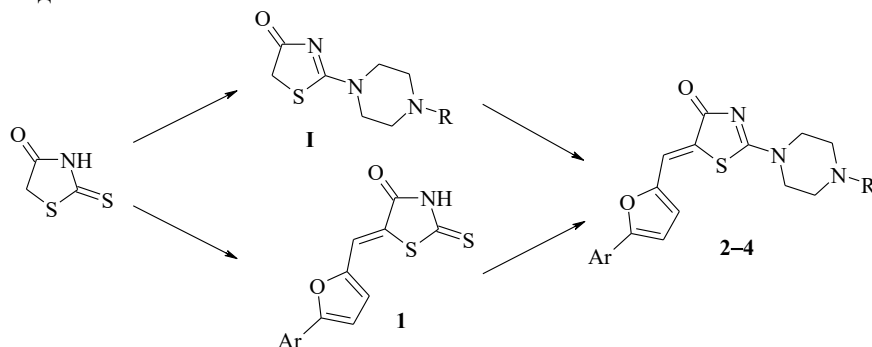


2: R¹ = H, R² = Ph (**a**), 2-MeC₆H₄ (**б**), 3-MeC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**), 3-ClC₆H₄ (**д**);

3: R¹ = 4-Me, R² = Ac (**a**), Bn (**б**), Ph (**в**), 3-MeC₆H₄ (**г**), 4-MeC₆H₄ (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**);

4: R¹ = 2,5-Cl₂, R² = Ph (**a**), 2-MeC₆H₄ (**б**), 3-MeC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**).

За умов синтезу сполук **2–4** одnoreакторним методом реакція може відбуватися за двома шляхами:



У цьому разі каталізатором реакції конденсації 5-арилфурфуролу з роданіном або сполуками (**I**) є амін (який також є реагентом). Однак реакційна здатність роданіну і сполук (**I**) є різною, що може викликати певні ускладнення під час взаємодії і призводити до утворення сумішей.

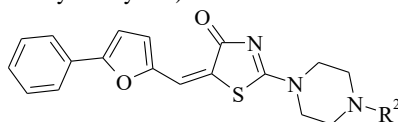
Дані про виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу сполук **2–4** наведено в табл. 2–4.

Таблиця 2

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу 2-(4-арил-піперазин-1-іл)-5-(5-феніл-фуран-2-ілметилден)-тіазол-4-онів **2**

Table 2

Yields, melting points and elemental analysis data of 2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-5-(5-phenyl-furan-2-ylmethylene)-thiazol-4-ones **2**



Сполука	Вихід, %	Т _{пл.} , °С	Знайдено, % S	Формула	Обчислено, % S
2a	90	197	7,61	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	7,72
2б	70	204	7,58	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	7,46
2в	61	196	7,39	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	7,46
2г	61	227	7,35	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	7,46
2д	63	217	7,22	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S	7,13

3. Матеріали та методика експерименту

Індивідуальність усіх речовин визначали методом ТШХ на пластинах Silufol UV 254, використовуючи суміші елюентів гексан–ацетон в об'ємних співвідношеннях компонентів 4:1 і 5:1. Дані спектрів ЯМР ¹H підтверджують будову синтезованих сполук.

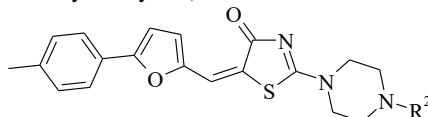
Конденсація 5-арилфурфуролів з роданіном. Змішували 0,02 моль відповідного 5-арилфурфуролу, 2,66 г (0,02 моль) роданіну, 4 г безводного натрій ацетату і 20 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 30 хв [у випадку 5-(2,5-дихлорофеніл)фурфуролу – 5 хв], охолоджували, простежували утворення осаду. Після виливання реакційної суміші у холодну воду (100 мл) осад відфільтровували, тричі промивали водою і висушували. Сполуки **1a–в** використовували для подальших перетворень без додаткового очищення.

Таблиця 3

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу 2-(4-R-піперазин-1-іл)-5-(5-n-толіл-фуран-2-ілметилден)-тіазол-4-онів **3**

Table 3

Yields, melting points and elemental analysis data of 2-(4-R-piperazin-1-yl)-5-(5-p-tolyl-furan-2-ylmethylene)-thiazol-4-ones **3**



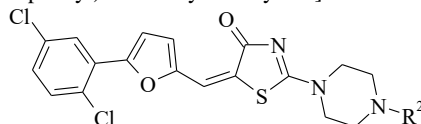
Сполука	Вихід, %	T _{пл} , °C	Знайдено, % S	Формула	Обчислено, % S
3а	58	257	8,24	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	8,11
3б	62	175	7,35	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	7,23
3в	74	175	7,56	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	7,46
3г	51	198	7,30	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	7,23
3д	50	205	7,17	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	7,23
3е	46	195	7,02	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ S	6,91

Таблиця 4

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу 2-(4-арил-піперазин-1-іл)-5-[5-(2,5-дихлорофеніл)-фуран-2-іл-метилден]-тіазол-4-онів **4**

Table 4

Yields, melting points and elemental analysis data of 2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-5-[5-(2,5-dichlorophenyl)-furan-2-yl-methylene]-thiazol-4-ones **4**



Сполука	Вихід, %	T _{пл} , °C	Знайдено, % S	Формула	Обчислено, % S
4а	58	257	6,74	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	6,62
4б	65	245	6,55	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	6,43
4в	58	193	6,37	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	6,43
4г	76	263	6,57	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	6,43

Взаємодія сполук 1а–в з монозаміщеними піперазинами. Змішували 15 мл етанолу або ізопропанолу, 5 ммоль відповідного 5-(5-арилфурфуриліден)роданіну і 6 ммоль монозаміщеного піперазину. Якщо реакційна суміш за нагрівання не була гомогенною, додавали ДМФА до повного розчинення компонентів суміші. Суміш кип'ятили впродовж 5–7 год до припинення виділення сірководню, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з етанолу, додаючи у разі необхідності ДМФА.

1. *Brown F. C.* 4-Thiazolidinones // *Chem. Rev.* 1961. Vol. 61, No. 5. P. 463–521. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr60213a002>
2. *Singh S. P., Parmar S. S., Raman K., Stenberg V. I.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones // *Chem. Rev.* 1981. Vol. 81, No. 2. P. 175–203. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00042a003>
3. *Lesyk R., Zimenkovsky B.* 4-Thiazolidinones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry // *Curr. Org. Chem.* 2004. Vol. 8, No. 16. P. 1547–1578. DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
4. *Metwally M. A., Farahat A. A., Abdel-Wahab B. F.* 2-Amino-4-thiazolidinones: synthesis and reactions // *J. Sulfur Chem.* 2010. Vol. 31, No. 4. P. 315–349. DOI: <https://doi.org/10.1080/17415993.2010.482155>
5. *Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R.* 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 542–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. *Jain A. K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S. K., Agrawal R. K.* Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review // *Bioorg. & Med. Chem.* 2012. Vol. 20, No. 11. P. 3378–3395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
7. *Pulici M., Quartieri F.* Traceless solid-phase synthesis of 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, Iss. 14. P. 2387–2391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.059>
8. *Anderluh M., Jukic M., Petric R.* Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65, No. 1. P. 344–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.10.045>
9. Pat. 52428 Ukraine, MPK C12N 1/38, C07D 413/00, C07D 417/00, A01N 43/72. 5-Benzyliden-2-morpholin-4-il-1,3-thiazol-4(5H)-one (morpholide), showing growth stimulating activity / K. O. Skvarko, V. V. Karpyak, I. D. Skrypa; Ivan Franko National University of Lviv (UA). – N u 2010 02425; Ann. 04.03.2010; Publ. 25.08.2010, Bull. N 16 (in Ukrainian).
10. Pat. 55943 Ukraine, MPK C12N 1/38, C07D 413/00, C07D 403/00, A01N 43/72, A01N 43/48. 5-Benzyliden-2-[4-(2-cyanoethyl)piperaziny]-1,3-thiazol-4(5H)-one (nitrile), showing growth stimulating activity / K. O. Skvarko, V. V. Karpyak, I. D. Skrypa; Ivan Franko National University of Lviv (UA). – N u 2010 09077; Ann. 19.07.2010; Publ. 27.12.2010, Bull. N 24 (in Ukrainian).
11. *Karpyak V., Fedorovych I., Lesyuk O.* Condensation products of aromatic aldehydes with rhodanine and their reactions with secondary heterocyclic amines // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2009. Iss. 50, Pt. 2. P. 210–213 (in Ukrainian).
12. *Karpyak V., Horak Yu., Lytvyn R., Lesyuk O., Obushak M.* Substituted 5-(2-allyloxybenzyliden)-2-aminothiazol-4-ones: synthesis and characteristics of NMR spectra // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2019. Iss. 60, Pt. 2. P. 291–296 (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.291>
13. *Yaremenko F. G., Kolos N. N., Orlov V. D., Lavrushin V. F.* Spectrophotometric study of 5-aryliden- and 5-(5-arylfurfurylidene)rhodanines // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1977. Vol. 13, No. 11. P. 1190–1194. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00475942>
14. Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology / Editors: P. Dargan, D. Wood // Academic Press. 2013. 440 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2011-0-04205-9>

CONDENSATION PRODUCTS OF 5-ARYLFURFURALS AND RHODANINE IN THE REACTIONS WITH MONOSUBSTITUTED PIPERAZINES

V. Karpyak*, O. Lesyuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: karpyak01@gmail.com*

Previously, we reported the synthesis of substituted 2-amino-5-arylidene-4-thiazolidinones by the interaction of 5-arylidenerhodanines with some secondary heterocyclic amines. In this reaction, 5-arylfurfurals containing the furan cycle, a pharmacophore that is included in many drugs, have been virtually absent.

The condensation of 5-arylfurfurals with rhodanine in anhydrous acetic acid in the presence of a catalyst fused sodium acetate was carried out. It was found that under these conditions, high yields produced 5-(5-arylfurfurylidene)rhodanines. Condensation occurs at the boiling of the reaction mixture for 30 min.

Recently, widespread approach to the implementation of multicomponent reactions, using the one-pot synthetic route. At the same time often use techniques without solvent, microwave radiation. This method does not always produce good results, since the reaction products require purification, despite the high yields and ease of experimentation. This is especially the case where the starting compounds and reaction products have high melting points. Therefore, we used the traditional approach to carrying out this three-component reaction (using a solvent and isolating the product at each stage).

The obtained 5-(5-arylfurfurylidene)rhodanines were investigated in reaction with some monosubstituted piperazines. The piperazine cycle is a pharmacophore and is a constituent of many different drugs. The components were reacted under boiling the reaction mixture in ethanol or isopropanol (a small amount of DMF was added in case of poor dissolution of the components). Hydrogen sulphide evolution was complete in 5–7 h, resulting in 2-(4-R-piperazin-1-yl)-5-(5-arylfurfurylidene)-thiazol-4-ones.

Keywords: 5-arylfurfurals, rhodanine, monosubstituted piperazines, 5-(5-arylfurfurylidene)rhodanines, 2-(4-R-piperazin-1-yl)-5-(5-arylfurfurylidene)-thiazol-4-ones.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2019

Прийнята до друку 14.01.2020