

УДК 547.721+547.556.7

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛІВ НА ОСНОВІ 5-АРИЛТІОФЕН-2-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Р. Литвин¹, Ю. Горак¹, А. Нещадін¹, В. Матійчук¹,
І. Максимович², Т. Ярошук², М. Обушак¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: obushak@in.lviv.ua

²Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр
при Головному управлінні МВС України у Львівській області,
вул. Конюшинна, 24, 79040 Львів, Україна

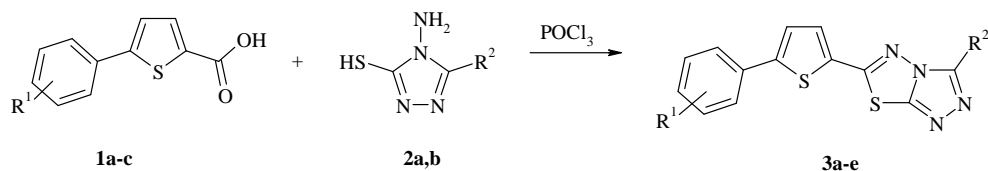
Розроблено способи синтезу похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, 1,2,4-тіадіазолу, 1,3,4-оксадіазолу та хромену з арилтіофеновими замісниками, що ґрунтуються на використанні 5-арилтіофен-2-карбонів кислот та їхніх хлорангідридів.

Ключові слова: 5-арилтіофен-2-карбонів кислоти, гетероциклізація, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-оксадіазол, флавоон.

Багато сполук арилтіофенового ряду вже давно використовують для отримання електропровідних полімерів, синтезу біологічно активних сполук, отримання люмінофорів та інших практично корисних речовин [1–9].

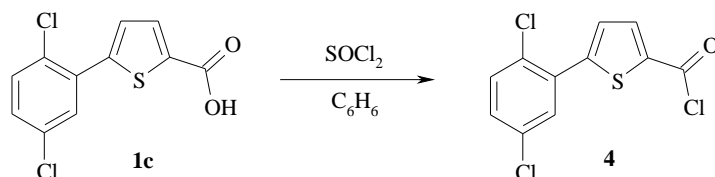
Арилтіофени є важливим класом сполук у практиці, їх можна використати в реакціях гетероциклізацій та конденсацій, де вони утворюють нові фармакофорні фрагменти. Крім того, відомі природні речовини, які містять арилтіофеновий фрагмент і виявляють біологічну активність, що спонукає проводити дослідження в цьому напрямі [10]. Тому мета цієї роботи – отримання нових гетероциклічних похідних арилтіофенів на основі раніше синтезованих 5-арилтіофен-2-карбонів кислот **1** [11].

У ході дослідження взаємодії кислот **1a–c** з 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами **2a,b**, ми з'ясували, що у всіх випадках реакція відбувається із замиканням тіадіазольного кільця і формуванням 6-(5-арил-2-тієніл)-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3a–e**:

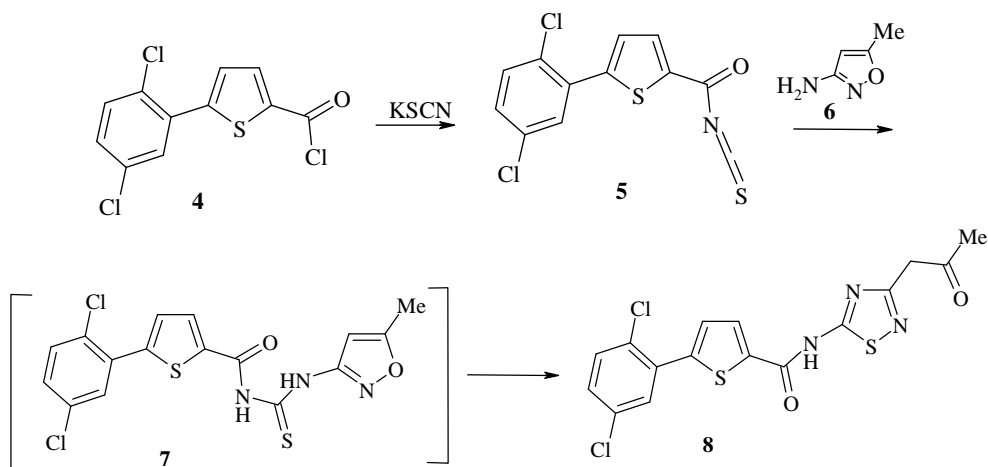


3: R¹ = 2-Cl, R² = 3-MeC₆H₄ (**a**), R¹ = 4-Cl, R² = 3-MeC₆H₄ (**b**), R¹ = 2,5-Cl₂, R² = 3-MeC₆H₄ (**c**); R¹ = 2-Cl, R² = 2-метил-3-фурил (**d**), R¹ = 4-Cl, R² = 2-метил-3-фурил (**e**).

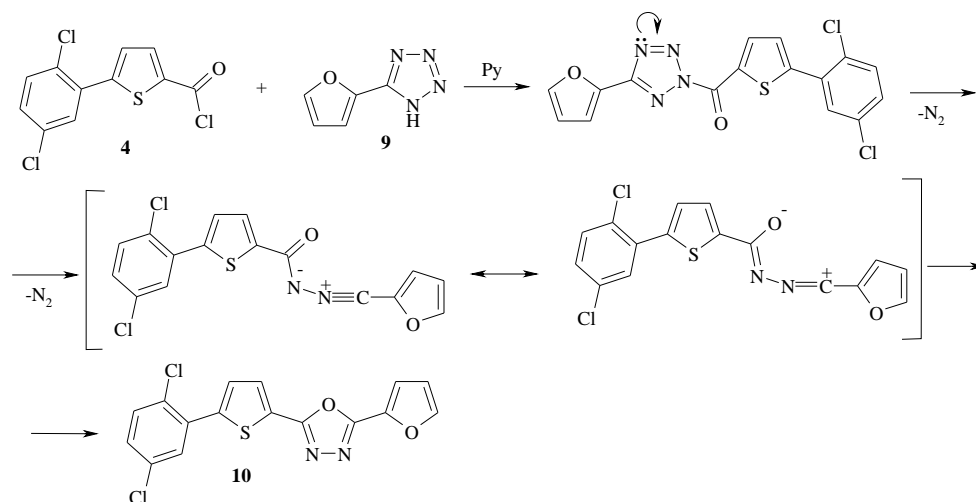
Потенційні можливості отримання різноманітних гетероциклічних систем на основі 5-арилтіофен-2-карбонових кислот **1** ми описали на прикладі 5-(2,5-дихлорофеніл)-2-тієнілкарбонової кислоти **1c**. Для цього синтезували хлорангідрид цієї кислоти **4**.



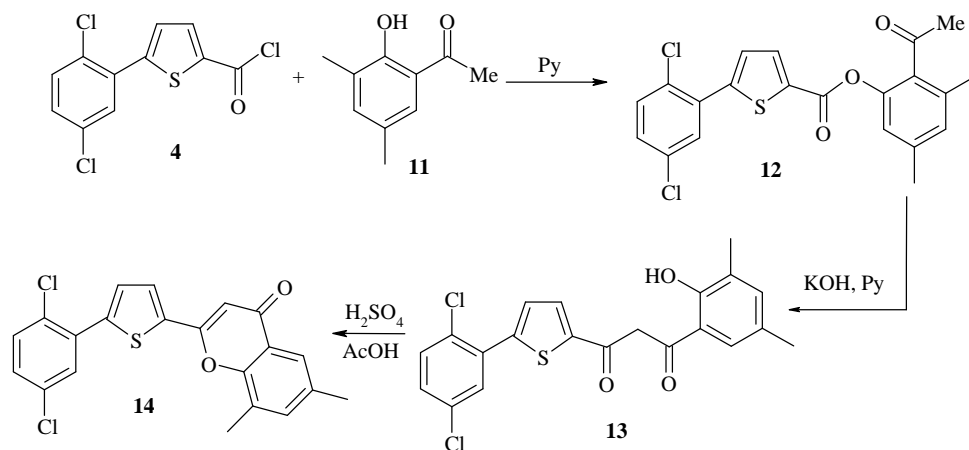
Хлорангідрид **4** використали для конструювання 1,2,4-тіадіазольного циклу. Спочатку одержували ацилізотіоціанати **5**, які без виділення вводили в реакцію з 3-аміно-5-метилізоксазолем **6**. З'ясовано, що продукти нуклеофільного приєднання – ацилтіосечовини **7** є лише інтермедіатами цієї взаємодії. В умовах реакції відбувається рециклізація: руйнується ізоксазольний цикл і формується 1,2,4-тіадіазольний. Отож, ми одержали 5-[5-(2,5-дихлорофеніл)-2-тієнілкарбоксамідо]-3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол **8**.



Для формування оксадіазольного циклу використали підхід, який ґрунтується на рециклізації тетразольного циклу [12]. З цією метою ми вивчили взаємодію тетразолу **9** з хлорангідридом **4**. Під час нагрівання реагентів у піридині до припинення виділення азоту отримали сполуку **10**.



Відомо, що багато похідних флавону виявляють біологічну активність; їх виділяють із природних об'єктів [13]. Тому сполуки, у яких поєднувались би арилтіофеновий та флавоновий (хроменоновий) фрагменти, є перспективними для скринінгу на біологічну активність. Ацилюючи гідроксиацетофенон **11** хлорангідридом **4**, одержували сполуку **12**. Далі проводили перегрупування естеру **12** у піридині за наявності KOH. Дикетон **13** циклізували в оцтовій кислоті, додаючи каталітичну кількість сірчаної кислоти. 2-(2,5-Дихлорфеніл-2-тієніл)-6,8-диметилхроменон **14** одержали з загальним виходом 47 %.



Виходи і температури плавлення синтезованих сполук наведені у таблиці. Дані елементного аналізу (C, H, N) сполук **3**, **4**, **8**, **10**, **12–14** узгоджуються з обчисленими значеннями.

Виходи і температури плавлення одержаних сполук

Номер сполуки	Вихід, %	$T_{пл}$, °C
3a	82	177–178
3b	76	230–231
3c	83	243–244
3d	79	206–207
3e	61	197–198
4	87	105–106
8	68	158–159
10	71	183–184
12	69	137–138
13	90	149–150
14	75	223–224

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник DMSO-d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу DMSO (2,50 м.ч.). Результати хромато-маспектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову. Дані елементного аналізу сполук, наведених в таблиці, узгоджуються з обчисленими значеннями.

6-(5-Арил-2-тіснїл)-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4] тіадіазол (3a–e)

Суміш 5 ммоль 1-аміно-2-меркаптотриазолу **2a,b**, 5 ммоль відповідної 5-арилтіофен-2-карбонової кислоти **1a–c** і 10 мл POCl_3 кип'ятили до припинення виділення HCl і ще 3 год додатково. Охолоджували до кімнатної температури, виливали на 100 г подрібненого льоду. Під час ефективного зовнішнього охолодження додавали водний розчин аміаку до рН 8. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі теплою водою (до 500 мл), сушили на повітрі і перекристалізовували з суміші етанол–ДМФА.

Спектр ЯМР ^1H сполуки **3d**: 2,70 (3H, с, CH_3); 7,05 (1H, д, $J = 1,2$ Гц, фуран); 7,40–7,46 (2H, м); 7,53–7,62 (3H, м); 7,70 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4); 7,22 (1H, д, $J = 3,6$ Гц, тіофен).

Спектр ЯМР ^1H сполуки **3e**: 2,67 (3H, с, CH_3); 6,94 (1H, д, $J = 2,0$ Гц, фуран); 7,22 (1H, д, $J = 3,9$ Гц, тіофен); 7,49–7,54 (4H, м, C_6H_4); 7,59 (1H, д, $J = 2,0$ Гц, фуран); 7,97 (1H, д, $J = 3,9$ Гц, тіофен).

Хлорангідрид 5-(2,5-дихлорофенїл)тіофен-2-карбонової кислоти (4)

Суміш 5-(2,5-дихлорофенїл)тіофен-2-карбонової кислоти **1c** (0,044 моль) та тіонілхлориду (3 мл) в 50 мл безводного бензолу кип'ятили зі зворотним холодильником до повного розчинення осаду. Залишок після випарювання кристалізували з бензолу.

5-(5-Арил-2-тіснїлкарбоксамїдо)-3-(2-оксопропїл)-1,2,4-тіадіазол (8)

Перемішуючи розчин 3,4 ммоль хлорангідриду **4** в 10 мл безводного ацетонїтрилу, додавали 0,33 г (3,4 ммоль) тіоціанату калію. Суміш нагрівали, перемішуючи

30 хв, після чого вносили 0,34 г (3,4 ммоль) 3-аміно-5-метил ізоксазолу. Реакційну масу перемішували і нагрівали протягом 2 год. Після закінчення реакції суміш виливали у воду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали кілька разів водою і перекристалізували з етанолу.

2-(5-Арил-2-тієніл)-5-(2-фурил)-1,3,4-оксадіазол (10)

До суміші 3,4 ммоль хлорангідриду **4** в 15 мл безводного піридину вносили 0,46 г (3,4 ммоль) 2-фурилтетразолу. Суміш нагрівали на киплячій водяній бані протягом 3 год. Після закінчення реакції суміш виливали у воду. Утворений осад відфільтровували, промивали кілька разів водою, перекристалізували з етанолу.

2-Ацетил-4,6-диметилфеніл-5-(2,5-дихлорофеніл)-2-тіофенкарбоксилат (12)

Суміш 0,0034 моль хлорангідриду **4**, 0,5 г 2-гідроксиацетофенону **11** і 5 мл піридину в 20 мл діоксану кип'ятили протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у 50 мл води, відфільтровували і кристалізували з суміші етанол–ДМФА.

1-[5-(2,5-Дихлорофеніл)-2-тієніл]-3-(2-гідрокси-3,5-диметилфеніл)-1,3-пропандіон (13)

У склянці ємністю 100 мл розчиняли 3 ммоль естеру **12** в 15 мл піридину і нагрівали розчин до 50 °С. Під час інтенсивного перемішування додавали 0,5 г порошкоподібного КОН. Утворений осад відфільтровували, промивали водою.

6,8-Диметил-2-[5-(2,5-дихлорофеніл)-2-тієніл]хромен-4-он (14)

У круглодонній колбі ємністю 50 мл розчиняли 3 ммоль неочищеного пропандіону **13** в 30 мл крижаної оцтової кислоти і додавали 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти. Суміш нагрівали на водяній бані протягом 1 год, після чого виливали на 100 г подрібненого льоду. Утворений осад відфільтровували і перекристалізували з суміші етанол–ДМФА.

1. *Tanaka A., Terasawa T., Hagihara H.* et al. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase. Identification and structure–activity relationships of a novel series of N-alkyl-N-(heteroaryl-substituted benzyl)-N-aryleureas // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. N 13. P. 2390–2410.
2. *Pellicciari R., Camaioni E., Constantino G.* et al. Towards new neuroprotective agents: design and synthesis of 4H-thieno[2,3-c]isoquinolin-5-one derivatives as potent PARP-1 inhibitors // *Farmaco.* 2003. N 58. P. 851–858.
3. *Duchararme Y., Blouin M., Carrière M.C.* et al. 2,3-Diarylthiophenes as selective EP₁ receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. N 15. P. 1155–1160.
4. *Balsamo A., Coletta I., Guglielmotti A.* et al. Synthesis of heteroaromatic analogues of (2-aryl-1-cyclopentyl-1-alkylidene)-(arylmethoxy)amine COX-2 inhibitors: effects on the inhibitory activity of the replacement of the cyclopentene central core with pyrazole, thiophene or isoxazole ring // *Eur. J. Med. Chem.* 2003. N 38. P. 157–168.
5. *Zablocki J., Palle V., Elzein E.* et al. 2-Substituted PI system derivatives of adenosine that are coronary vasodilators acting via the A_{2A} adenosine receptor // *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* 2001. Vol. 20. N 4. P. 343–360.
6. *Asawapirom U., Untner R.G., Forster M.* et al. Dialkylfluorene-oligothiophene and dialkyl-fluorene-dithienylvinylene alternating copolymers // *Synthesis.* 2002. N 9. P. 1136–1142.

7. *Laforgue A., Simon P., Fauvarque J.F.* Chemical synthesis and characterization of fluorinated polyphenylthiophenes: application to energy storage // *Synthetic Metals*. 2001. Vol. 123. P. 311–319.
8. *Boas U., Dhanabalan A., Greve D.R., Meijer E.W.* Synthesis of thiophene-based building blocks via Facile α -monoiodination // *Synlett*. 2001. N. 5. P. 634–636.
9. *Yu D., Gharavi A., Yu L.* Novel aromatic polyimides for nonlinear optics // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 11680–11686.
10. *Bohlmann F., Knauf W., Misra L.N.* Structure and synthesis of chlorophenol derivatives from *Helichrysum* species // *Tetrahedron*. 1984. Vol. 40. N 23. P. 4987–4989.
11. *Литвин Р., Горак Ю., Матійчук В., Обушак М.* Арилювання 2-тіофенкарбонової кислоти та її етилового естеру // *Праці НТШ. Хем. Біохем.* 2008. Т. 21. С. 64–67.
12. *Несынов Е.П., Греков А.П.* Химия производных 1,3,4-оксадиазола // *Успехи химии*. 1964. Т. 33. N 10. С. 1184–1197.
13. *Племенков В.В.* Введение в химию природных соединений. Казань, 2001.

SYNTHESIS OF HETEROCYCLES ON THE BASIS OF 5-ARYLTHIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACIDS

**R. Lytvyn¹, Yu. Horak¹, A. Neshchadin¹, V. Matiychuk¹,
I. Maksymovych², T. Yaroshchuk², M. Obushak¹**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str. 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

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

The methods of synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole and chromenone derivatives possessing an arylthiophene moiety by using of 5-arylthiophene-2-carboxylic acids or acid chlorides were developed.

Key words: 5-arylthiophene-2-carboxylic acids, heterocyclizations, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, flavone.

**СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 5-АРИЛТИОФЕН-2-КАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**

**Р. Лытвын¹, Ю. Горак¹, А. Нецадин¹, В. Матийчук¹,
И. Максимович², Т. Ярошук², Н. Обушак¹**

¹*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: obushak@in.lviv.ua*

²*Научно-исследовательский экспертно-криминалистический центр при Главном
управлении Министерства внутренних дел Украины во Львовской области,
ул. Конюшинная, 24, 79040, Львов, Украина*

Разработано способы синтеза производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, 1,2,4-тиадиазолов, 1,3,4-оксадиазолов и хроменонов с арилтиофеновыми заместителями с использованием 5-арилтиофен-2-карбоновых кислот и их хлорангидридов.

Ключевые слова: 5-арилтиофен-2-карбоновые кислоты, гетероциклизации, [1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-оксадиазол, флаван.

Стаття надійшла до редколегії 21.10.2011
Прийнята до друку 21.12.2011