

УДК 547.32 + 547.72

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРАЗИДІВ 5-АРИЛ-2-ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ У РЕАКЦІЯХ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ

О. Лесюк, В. Карп'як, Ю. Горак, Р. Литвин

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

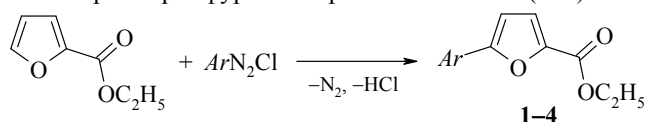
Під час взаємодії гідрозидів 5-арил-2-фуранкарбонних кислот з сірковуглецем в абсолютному етанолі за наявності калій гідроксиду утворюються 2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-оксадіазоли. 2-Меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-оксадіазоли реагують з гідразингідратом і рециклізуються до 1-аміно-2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-триазолів. Ці сполуки взаємодіють з бензойними кислотами у середовищі  $\text{POCl}_3$ , утворюючи [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли 5-арилфуранового ряду.

*Ключові слова:* гідрозиди, 5-арил-2-фуранкарбонні кислоти, 1,3,4-оксадіазоли, 1,3,4-триазоли, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли.

Відомо, що гідрозиди 5-арил-2-фуранкарбонних кислот виявляють високу бактеріостатичну активність до збудника туберкульозу [1]. Також відомо, що похідні [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу виявляють антимікробну [2], антибактеріальну [3], протигрибкову [4], протипухлинну [5], антигельмінтну [6] та противірусну [7] активність.

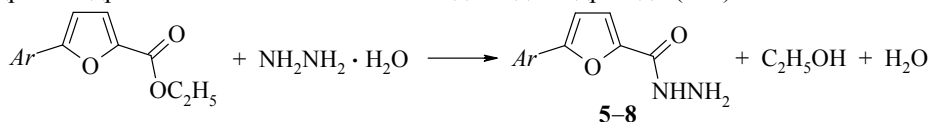
З метою пошуку нових біологічно активних речовин у ряду арилфуранових сполук, що містять триазольний та тіадіазольний цикли, ми дослідили гетероциклізацію гідрозидів 5-арил-2-фуранкарбонних кислот.

Арилюванням етилового естеру фуран-2-карбонної кислоти у водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичної кількості купрум(II) хлориду одержано етилові естери 5-арилфуран-2-карбонних кислот (**1–4**):



$\text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**1**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**2**),  $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**3**),  $2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**4**)

Реакцією етилових естерів 5-арилфуран-2-карбонних кислот з гідразингідратом в етанолі синтезовано відповідні гідрозиди (**5–8**):

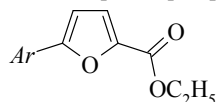


$\text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**5**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  (**6**),  $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**7**),  $2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**8**)

Фізико-хімічні константи етилових естерів та гідразидів 5-арилфуран-2-карбонових кислот збігаються з літературними даними [1] та наведені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

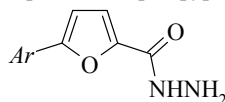
Виходи та константи етилових естерів 5-арилфуран-2-карбонових кислот



Номер сполуки	Ar	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	T <sub>кип</sub> , °C / 2 мм рт. ст.
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48,6	136	–
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60,3	83	185–190
3	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50,5	–	165–175
4	2,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	62,2	–	175–185

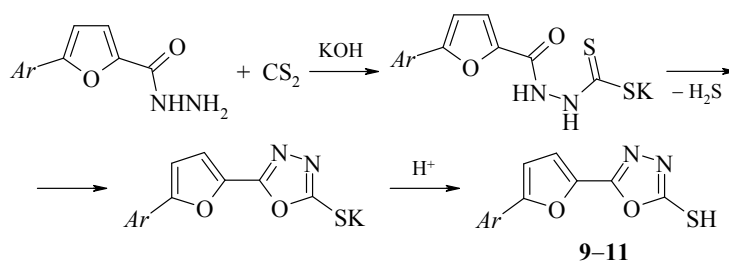
Таблиця 2

Виходи та константи гідразидів 5-арилфуран-2-карбонових кислот



Номер сполуки	Ar	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C
5	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84,2	237
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64,5	168
7	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53,1	151
8	2,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	70,2	154

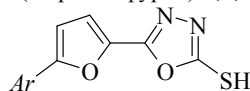
У ході дослідження реакцій гетероциклізації гідразидів 5-арил-2-фуранкарбонових кислот ми з'ясували, що під час їхньої взаємодії з сірковуглецем в абсолютному етанолі за наявності калій гідроксиду утворюються 2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-оксадіазоли (**9–11**):



Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук (**9–11**) наведено в табл. 3.

Таблиця 3

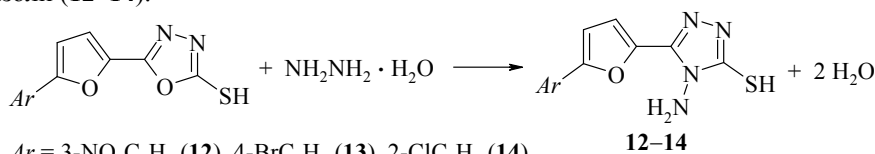
Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу  
2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-оксадіазолів



Номер сполуки	Ar	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Знайдено, % N	Формула	Обчислено, % N
<b>9</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70,5	205	14,45	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	14,53
<b>10</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76,7	230	8,53	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	8,67
<b>11</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87,5	180	10,16	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	10,05

Будову сполуки (**10**) доводили методом спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H. У спектрі цієї сполуки є такі сигнали (δ, м. ч.): 7,33 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран), 7,43 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран), 7,68 (2H, д, J = 8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,76 (2H, д, J = 8,0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,45 (1H, ш. с., SH).

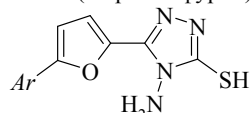
З'ясовано, що під час кип'ятіння оксадіазолів (**9–11**) з гідрозингідратом в етанолі впродовж 6 год утворюються 1-аміно-2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-триазоли (**12–14**):



Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук (**12–14**) наведено в табл. 4.

Таблиця 4

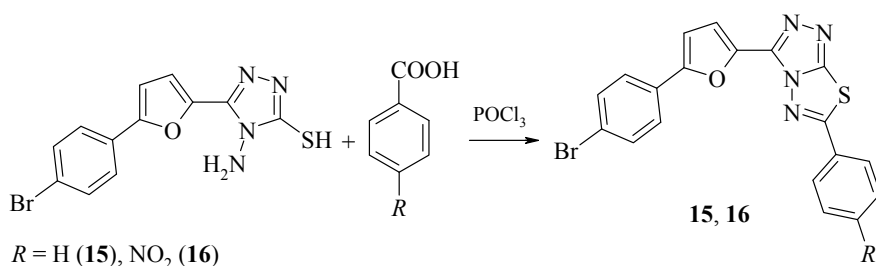
Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу  
1-аміно-2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-триазолів



Номер сполуки	Ar	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Знайдено, % N	Формула	Обчислено, % N
<b>12</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	201	23,21	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	23,09
<b>13</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78	235	16,53	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OS	16,62
<b>14</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45	180	19,25	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OS	19,14

Будову сполуки (**13**) доводили методом спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H. У спектрі цієї сполуки є такі сигнали (δ, м. ч.): 5,87 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 7,26 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран), 7,47 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран), 7,67 (2H, д, J = 8,2 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,75 (2H, д, J = 8,2 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 14,00 (1H, ш. с., SH).

У ході дослідження властивостей одержаних 1-аміно-2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-триазолів ми з'ясували, що під час їхнього нагрівання з бензойними кислотами у середовищі POCl<sub>3</sub> утворюються триазолотіадіазоли 5-арилфуранового ряду (**15, 16**) внаслідок формування нового тіадіазольного циклу:



Отже, ми запропонували нові підходи до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолу, 1,3,4-триазолу та триазолотіадиазолу, які ґрунтуються на використанні в реакціях гетероциклізації гідразидів 5-арилпірослизювих кислот.

**Експериментальна частина.** Індивідуальність усіх сполук доводили методом тонкошарової хроматографії на незакріпленому шарі алюміній оксиду, використовуючи суміші елюентів бензен-ацетон (10:1) та гексан-ацетон (5:2). Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на приладі Bruker (400 МГц) у розчиннику ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

**Етилові естери 5-арилфуран-2-карбонових кислот (1–4).** А. У стакані змішували 0,1 моль ароматичного аміну, 30 мл концентрованої хлоридної кислоти та 10 мл води. Охолоджену до 0 °С сіль аміну діазотували, додаючи 7,6 г (0,11 моль) натрій нітриту, розчиненого в мінімальній кількості води. Розчин діазосолі за необхідності профільтрували.

Б. У тришийкову колбу, оснащену мішалкою, крапельною лійкою та термометром, вносили 3,0 г купрум(II) хлориду, 14,0 г (0,1 моль) етилового естеру фуран-2-карбонової кислоти та 50 мл ацетону. До цієї суміші, перемішуючи, поступово додавали розчин діазосолі. Реакцію проводили за температури 5–10 °С. Після припинення виділення азоту утворену сполуку, залежно від її агрегатного стану, екстрагували діетиловим етером або відфільтровували та очищували вакуумною перегонкою чи перекристалізацією з етанолу.

**Синтез гідразидів 5-арилфуран-2-карбонових кислот (5–8).** До розчину 0,01 моль відповідного етилового естеру 5-арилфуран-2-карбонової кислоти (1–4) у 20 мл абсолютного етанолу додавали 2 мл гідразингідрату. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 4 год, охолоджували та виливали у 100 мл води. Утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізовували з етанолу.

**Одержання 2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-оксадіазолів (9–11).** До розчину 0,006 моль відповідного гідразиду (5–8) і 0,34 г (0,006 моль) калій гідроксиду у 20 мл етилового спирту поступово додавали, перемішуючи, 0,46 г (0,006 моль) сірковуглецю. Суміш перемішували ще впродовж 1 год, розводили водою (50 мл) і підкислювали розведеною хлоридною кислотою. Утворений осад відфільтровували, промивали водою до нейтральної реакції і перекристалізовували з етанолу.

**Синтез 1-аміно-2-меркапто-5-(5-арил-2-фурил)-1,3,4-триазолів (12–14).** У колбу вносили 0,005 моль відповідного оксадіазолу (9–11) і 0,75 г (0,015 моль) гідразингідрату, попередньо розчиненого у 20 мл етанолу. Суміш кип'ятили впродовж 6 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу.

**Синтез триазолотіадіазолів (15, 16).** Суміш 1,69 г (0,005 моль) 1-аміно-2-меркапто-5-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-1,3,4-триазолу (13), 0,005 моль відповідної бензойної кислоти і 10 мл  $\text{POCl}_3$  кип'ятили до припинення виділення  $\text{HCl}$ , охолоджували до кімнатної температури і виливали на 100 г подрібненого льоду. До цієї суміші, охолоджуючи її, додавали водний розчин амоніаку до рН 8. Утворений осад відфільтровували, промивали водою, висушували на повітрі і перекристалізували з суміші розчинників етанол–діоксан.

**3-[5-(4-Бромофеніл)-фуран-2-іл]-6-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (15).** Вихід – 28 %;  $T_{\text{пл}} = 348$  °С. Знайдено: 13,37 % N.  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{OS}$ . Обчислено: 13,24 % N.

**3-[5-(4-Бромофеніл)-фуран-2-іл]-6-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (16).** Вихід – 30 %;  $T_{\text{пл}} > 350$  °С. Знайдено: 15,09 % N.  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено: 14,96 % N.

1. Олейник А. Ф., Возякова Т. И., Новицкий К. Ю. и др. Синтез и туберкулоstaticческая активность 5-арилпирозлизовых кислот // Хим.-фарм. журн. 1976. Т. 10. № 4. С. 46–49.
2. Invidiata F. P., Furno G., Simoni D. et al. 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles: synthesis and evaluation for antimicrobial and antiviral activity. III // *Farmaco*. 1997. Vol. 52. N 4. P. 259–261.
3. Xua P.-F., Zhanga Z.-H., Huia X.-P. et al. Synthesis of triazoles, oxadiazoles and condensed heterocyclic compounds containing cinchopheny and studies on biological activity of representative compounds // *J. Chin. Chem. Soc.* 2004. Vol. 51. N 2. P. 315–319.
4. Li D., Long D., Fu H. The synthesis and fungicidal activities of 2,6-bis[(3-aryl)-s-triazolo[3,4-*b*]-[1,3,4]thiadiazole-6-yl]pyridines // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2006. Vol. 181. N 9. P. 2079–2087.
5. Bhat K. S., Prasad D. J., Poojary B., Holla B. S. Synthesis of some new 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2004. Vol. 179. N 8. P. 1595–1603.
6. El-Khawass S. M., Khalil M. A., Hazzaa A. A. et al. Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles as potential anthelmintics // *Farmaco*. 1989. Vol. 44. N 7–8. P. 703–709.
7. Farghalya A.-R., De Clercq E., El-Kashef H. Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines // *Arkivoc*. 2006. P. 137–151.

**INVESTIGATION OF HYDRAZIDES OF 5-ARYL-2-FURANCARBOXYLIC ACIDS IN HETEROCYCLIZATION REACTIONS****O. Lesyuk, V. Karpyak, Yu. Horak, R. Lytvyn***Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla & Mefodiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: vvkarpyak@gmail.com*

By the arylation of the ethyl furan-2-carboxylate in an aqueous-acetonic medium in the presence of copper(II) chloride as catalyst ethyl 5-arylfuran-2-carboxylates were obtained.

Reaction of ethyl 5-arylfuran-2-carboxylates with hydrazine hydrate in ethanol leads to corresponding hydrazides.

The interaction of hydrazides of 5-aryl-2-furancarboxylic acids with carbon disulfide in absolute ethanol in the presence of potassium hydroxide affords 2-mercapto-5-(5-aryl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazoles. 2-Mercapto-5-(5-aryl-2-furyl)-1,3,4-oxadiazoles react with hydrazine hydrate and cyclized to the 1-amino-2-mercapto-5-(5-aryl-2-furyl)-1,3,4-triazoles. These compounds react with benzoic acids in the medium of  $\text{POCl}_3$  forming [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles of 5-arylfuran series.

*Key words:* hydrazides, 5-aryl-2-furancarboxylic acids, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-triazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015

Прийнята до друку 12.01.2016