

УДК 547.835

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ 2-(2-АМІНОФЕНІЛ)ФУРАНУ З МАЛЕЇНОВИМ АНГІДРИДОМ

Є.-О. Лаба<sup>1</sup>, В. Лучечко<sup>1</sup>, І. Максимович<sup>2</sup>,  
О. Мотовильський<sup>3</sup>, Р. Литвин<sup>1</sup>, Ю. Горак<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: oleh.laba@lnu.edu.ua;

<sup>2</sup>Львівський НДЕКЦ МВС,  
вул. Конюшинна, 24, 79040 Львів, Україна;

<sup>3</sup>Рівненський НДЕКЦ МВС,  
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна;

Запропоновано підхід до конструювання аналогів алкалоїдів та біологічно активних сполук, зокрема похідних фенантридону, тандемними циклізаціями при взаємодії 2-(2-амінофеніл)фурану з малеїновим ангідридом.

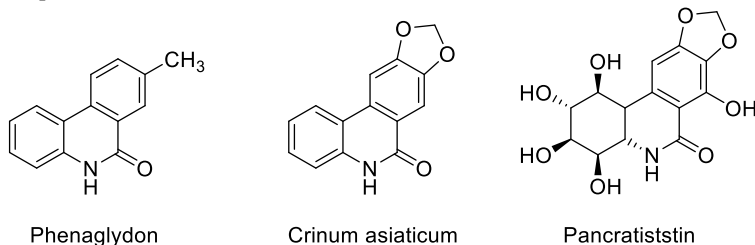
*Ключові слова:* похідні фурану, 2-арилфурани, тандемні циклізації, фенантридини.

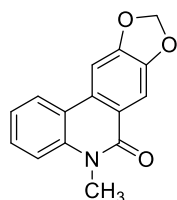
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.197>

### 1. Вступ

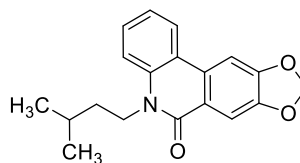
Сучасний стан органічного синтезу потребує нових препаративних стратегій та концепцій, що дають змогу ефективно утворювати нові вуглець-вуглецеві зв'язки між функціоналізованими фрагментами молекул, а також нових синтетичних підходів. Синтез складних сполук є надзвичайно актуальним завданням, однак відомі методи конструювання молекул не завжди дають можливість легко одержувати цільові продукти, отже, це потребує пошуку ефективних та оригінальних синтетичних методів. Особливо цікавими є малостадійні синтетичні схеми, що ґрунтуються на легкодоступних вихідних сполуках і вирізняються регіо- та стереоселективністю [1]. Це дає змогу вести ефективний пошук нових біологічно активних сполук, розробляти матеріали для різноманітних галузей техніки.

Серед похідних фенантридину знайдено значну кількість практично корисних синтетичних та природних сполук, зокрема й таких, що виявляють протиракову активність [2, 3]:





N-Methylcrinasiadine



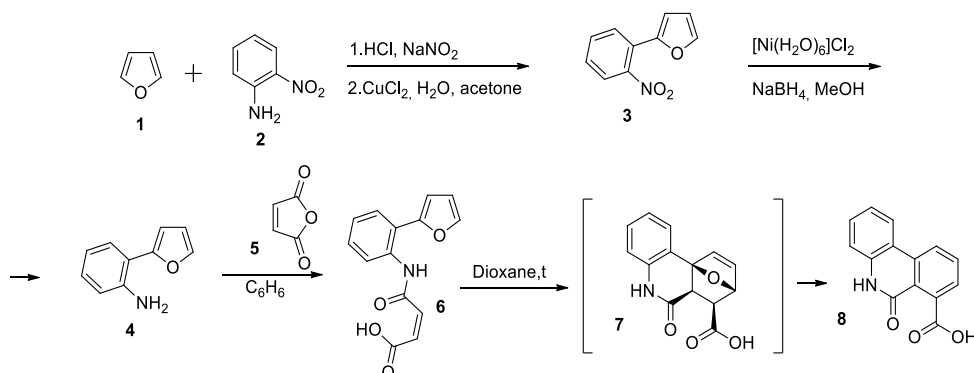
N-Isopentylcrinasiadine

Сполуки з фенатридиновим скелетом віддавна застосовують як протиракові, антилейкемійні, протипухлинні, противірусні, антимікробні, протигрибкові, антималярійні та протиподразнювальні препарати [2, 3 і цитовані там праці]. У [4] описано одержання похідних фенантридону – потенційних інгібіторів ферменту (АДФ-рибози)-полімерази-1 (PARP-1). За надмірної активації PARP-1 відбувається інтенсивна полімеризація АДФ-рибози, що веде до зниження АТФ у клітинах та їх деструкції та спричиняє чимало захворювань, натомість інгібітори PARP-1 – похідні фенантридину позитивно впливають у лікуванні ішемії серця й у комплексному лікуванні онкологічних захворювань.

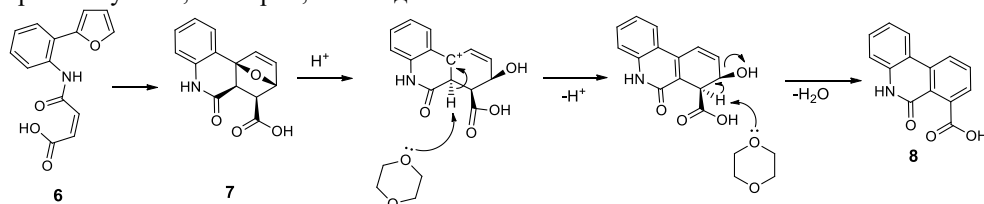
Крім того, похідні фенантридонів використовують в електролюмінесцентних матеріалах і в лазерах на основі органічних барвників [5].

## 2. Результати досліджень та їх обговорення

Для конструювання фенантридинового скелета застосували інтрамолекулярну реакцію Дільса-Альдера в ряду похідних фурану [6–9]. Як вихідний субстрат для синтезу похідних фенантридину використовували похідні 2-(2-амінофеніл)фурану, який одержали арилюванням фурану **1** 2-нітрофенілдіазоній хлоридом з наступним відновленням нітрогрупи борогідридом натрію за наявності гексагідрату хлориду нікелю. Отриманий амін **4** ацилювали малеїновим ангідридом **5** у бензені за кімнатної температури. Реакцію Дільса-Альдера вели, нагріваючи ацильовані похідні **6** у діоксані. Як з'ясувалось, у реакційному середовищі під час нагрівання у діоксані відбувається розщеплення оксабіциклогептенового фрагмента сполук **7** з утворенням продукту **8**. Варто зауважити, що проведення перетворення **6**→**8** за нагрівання у бензолі закінчується утворенням темнозбарвлених смолоподібних продуктів.



Під час нагрівання малеїніміду 2-амінофеніл-2-фурану **6** у діоксані відбувається утворення адукту реакції Дільса-Альдера **7**, унаслідок чого утворений оксабіциклопентеновий фрагмент ароматизується. Такий перебіг реакції підтверджують дані хромато-мас-спектрометрії. З літературних джерел відомо [10], що такі інтрамолекулярні циклоприєднання за участю фуранового кільця відбуваються з утворенням екзо-адуктів реакції Дільса-Альдера. На нашу думку, *cis*-розміщення карбоксильної групи та мостикового атома кисню сприяє легкій міграції протона із розкриттям оксабіциклопентену. Утворений карбокатион далі ароматизується, ймовірно, за наведеним нижче механізмом:



Варто також зазначити, що у розчині продукт **8** перебуває у фенантридинової таутомерній формі, про що свідчить сигнал атома водню гідрокси-групи при 12,83 м.ч. та протона NH-групи при 11,76 м.ч. у  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі сполуки **8**.

### 3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладах Bruker 500 та Bruker 400, розчинник –  $\text{DMSO-}d_6$ . Мас-спектри отримано на хромато-мас-спектрометрі GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B, оснащеним капілярною колонкою HP-5MS (довжина – 30 м, діаметр – 250 мкм, газ-носіє – гелій; постійний потік – 1,5 мл/хв) зі способом йонізації електронним ударом, енергія йонізації – 70 еВ. Дані елементного аналізу сполук **3**, **4**, **6**, **8** узгоджуються з обчисленими значеннями.

**2-Нітрофеніл-2-фуран 3.** У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок поміщали 68 г (1 моль) фурану **1**, 1 г купрум(II) хлориду і 100 мл ацетону. До одержаного розчину за інтенсивного перемішування поступово додавали розчин 2-нітрофенілдіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 13,8 г (0,1 моль) 2-нітроаніліну **2**. Після закінчення виділення азоту до реакційної суміші додавали 200 мл води, екстрагували метиленом хлористим, екстракт промивали водним розчином соди до нейтральної реакції, сушили безводним сульфатом натрію, розчинник упарювали й переганяли у вакуумі. Вихід – 6,4 г (34 %); температура кипіння – 120–123 °C/2 мм рт. ст.

**2-Амінофеніл-2-фуран 4.** За інтенсивного перемішування до розчину 6,4 г (0,034 моль) 2-нітрофеніл-2-фурану **3** в 215 мл метанолу додавали 23,75 г (0,1 моль) гексагідрату хлориду нікелю (II). Після повного розчинення солі до суміші поступово додавали 19 г (0,5 моль) борогідриду натрію під час охолодження (крижана баня). Після додавання усього борогідриду натрію (2,5–3 год) суміш перемішували ще 2 год, розводили водою (0,7 л), екстагували бензолом, сушили сульфатом натрію та після відгонки бензолу 2-амінофеніл-2-фуран **4** використовували у подальших перетвореннях без очистки.

**(2-Z)-4-(2-(2-Фурил)феніл)аміно)-4-оксобутен-2-онова кислота 6.** До бензольного розчину аміну **4** (0,48 г в 20 мл  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) додають 0,35 г малеїнового ангідриду **5** і витримують суміш за кімнатної температури протягом 24 год. Осад, що випав, відфільтровують і промивають 5 мл бензену. Вихід 49 %. Т. топл. 130–131 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ),  $\delta$ : 13,35 (s, 1H, COOH), 10,16 (s, 1H, CONH), 7,79 (s, 1H), 7,74–7,72 (m, 1H), 7,56–7,50 (m, 1H), 7,37–7,32 (m, 2H), 6,84 (d, 1H,  $J = 3,2$  Hz), 6,64–6,59 (m, 2H), 6,35 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz).

**Синтез фенантридону 8.** До розчину 3 ммоль аміну **4** у сухому діоксані додають 3 ммоль розтертого в порошок малеїнового ангідриду. Суміш кип'яять протягом 36 год. Осад відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують з суміші спирт–ДМФА.

**6-Гідроксифенантридин-7-карбонова кислота 8.** Вихід 83 %. Т. топл. 310–311°C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ),  $\delta$ : 12,83 (s, 1H, COOH), 11,76 (s, 1H, NH), 8,58 (dd,  $J = 8,4, 1,1$  Hz, 1H), 8,42 (dd,  $J = 8,3, 1,3$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,2, 7,3$  Hz, 1H), 7,54–7,50 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, 1H), 7,28 (ddd,  $J = 8,3, 7,1, 1,3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ ),  $\delta$ : 170,83, 159,62, 136,98, 136,56, 134,77, 132,47, 130,01, 126,07, 123,60, 123,20, 122,40, 121,52, 117,10, 116,05.

Роботу виконано за підтримки Національного фонду досліджень України (проект № 2020.01/0166).

1. *Tietze L. F.* Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis. Wiley-VCH, 2013. 648 p.
2. *Yedage S. L., Bhanage B. M.* Palladium-Catalyzed Deaminative Phenanthridinone Synthesis from Aniline via C–H Bond Activation // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81, No. 10. P. 4103–4111. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00378>
3. *Feng M., Tang B., Wang N.* et al. Ligand Controlled Regiodivergent C 1 Insertion on Arynes for Construction of Phenanthridinone and Acridone Alkaloids // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54. P. 14960–14964. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201508340>
4. *Дуденков А. А., Фарат О. К., Зализная Е. В.* и др. Синтез потенциальных ингибиторов PARP-1 // *Вопросы химии и химической технологии.* 2014. No. 1. С. 11–14. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchem\\_2014\\_1\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchem_2014_1_4)
5. *Raju S., Annamalai P., Chen P.-L.* et al. Iptycenes with an acridinone motif developed through [4+2] cycloaddition of tethered naphthalene and iminoquinone *via* a radical reaction // *Chem. Commun.* 2017. Vol. 53. P. 6247–6250. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7cc03030d>
6. *Horak Yu. I., Lytvyn R. Z., Homza Yu. V.* et al. The Intramolecular Diels-Alder Vinylfuran (IMDAV) Reaction: a Short Approach to Aza-analogues of Pinguisane-Type // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56, No. 30. P. 4403–4558. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.115>
7. *Zubkov F. I., Zaytsev V. P., Mertsalov D. F.* et al. Easy Construction of Furo[2,3-f]isoindole Core by the IMDAV Reaction between 3-(Furyl)allylamines and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acid Anhydrides // *Tetrahedron.* 2016. Vol. 72, No. 18. P. 2239–2253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.023>
8. *Horak Yu. I., Lytvyn R. Z., Laba Ye-O. V.* et al. The intramolecular Diels-Alder vinylthiophen (IMDAV) reaction: An easy approach to thieno[2,3-f]isoindole-4-carboxylic acids // *Tetrahedron Letters.* 2017. Vol. 58, No. 43. P. 4103–4106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.038>
9. *Nadirova M. A., Laba Ye-O. V., Zaytsev V. P.* et al. Application of the Intramolecular Diels–Alder Vinylarene (IMDAV) Approach for the Synthesis of Thieno[2,3-f]isoindoles // *Synthesis.* 2020. Vol. 52. P. 2196–2223. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690833>

10. *Fulgheri T., Cornwall P., Turner A. et al. Parallel kinetic resolution of intramolecular furan Diels-Alder cycloadducts via asymmetric hydroboration // Eur. J. Org. Chem. 2019. No. 43. P. 7223–7227. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901407>*

## INVESTIGATION OF THE REACTION OF 2-(2-AMINOPHENYL)FURAN WITH MALEIC ANHYDRIDE

**Ye.-O. Laba<sup>1</sup>, V. Luchehko<sup>1</sup>, I. Maksymovych<sup>2</sup>,  
O. Motovylsky<sup>3</sup>, R. Lytvyn<sup>1</sup>, Yu. Horak<sup>1\*</sup>**

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

<sup>2</sup>*Lviv Expert center for scientific research  
Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Lviv region,  
Konyushynna Str., 24, 79007 Lviv, Ukraine;*

<sup>3</sup>*Rivne Expert center for scientific research  
Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,  
Gagarina Str., 39, 33003 Rivne, Ukraine;*

Phenanthridinone derivatives have long been used as anticancer, antileukemic, antitumor, antiviral, antimicrobial, antifungal, antimalarial, and anti-irritant drugs. Despite several methods for the synthesis of phenanthridinone derivatives, flexible and versatile methodologies to construct phenanthridinones are still desirable.

An intramolecular Diels-Alder reaction was used to construct the phenanthridine skeleton. The starting material was 2-(2-aminophenyl)furan.

2-(2-Aminophenyl)furan was obtained by arylation of furan with 2-nitrophenyldiazonium chloride followed by reduction of the nitro group with sodium borohydride in the presence of nickel chloride hexahydrate. The amine was acylated with maleic anhydride in benzene at room temperature. The formation of the Diels-Alder reaction adduct occurs when maleinimide 2-(2-aminophenyl) furan is heated in dioxane. During heating, the oxacycloheptene moiety is cleaved. And as a result, the oxabicycloheptene fragment is flavored to form 6-hydroxyphenanthridine-7-carboxylic acid. This reaction is confirmed by chromat-mass spectrometry. It is also interesting that when maleinimide 2-(2-aminophenyl) furan is heated in benzene it's leads to the formation of dark-colored resinous products. It is known that such intramolecular cycloadditions involving the furan ring occur with the formation of exo-adducts of the Diels-Alder reaction. In our opinion, the cis-placement of the carboxyl group and the bridging oxygen atom promotes easy proton migration with the opening of oxabicycloheptene. It should also be noted that in solution the Diels-Alder reaction product is in phenanthridinone tautomeric form. Proof of this is the signal of the hydrogen atom of the hydroxy group at 12.83 ppm and NH group proton at 11.76 ppm in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the obtained compound.

*Keywords:* furan derivatives, 2-arylfurans, tandem cyclizations, phenanthridines

Стаття надійшла до редколегії 28.10.2020

Прийнята до друку 18.05.2021