

УДК 547.721+547.556.7

СИНТЕЗ 8,8-R-5-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-5,8,9,10-ТЕТРАГІДРОПРИМІДО[4,5-*b*]ХІНОЛІН-2,4,6-ТРИОНІВ

**А. Вахула¹, Є.-О. Лаба¹, Р. Литвин¹, О. Лесюк¹,
Н. Козлов², І. Максимович³, Ю. Горак¹**

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

²*Інститут фізико-органічної хімії Національної академії наук Білорусі,
вул. Сурганова 13, 220072 Мінськ, Білорусь*

³*НДЕКЦ при Головному управлінні МВС України у Львівській області,
вул. Конюшинна, 24, 79040 Львів, Україна*

Трикомпонентною циклоконденсацією 5-арилфурфуrolів з 1,3-циклогександіоном або димедоном та 6-аміноурацилом за умов реакції Ганча одержано неописані раніше похідні дигідропіримідинового ряду з арилфурановими фрагментами.

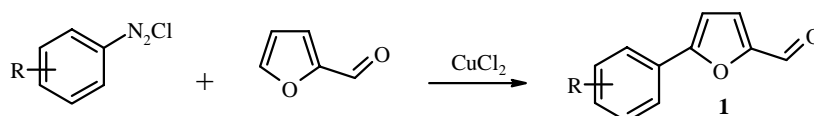
Ключові слова: похідні фурану, 5-арилфурфуроли, циклоконденсації, дигідропіримідини.

Більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент, а це спонукає до пошуку ключових структурних елементів – фармакофорів і нових синтетичних підходів. Важливим у цьому сенсі класом сполук є похідні арилфуранів, оскільки такі структурні фрагменти входять до складу багатьох природних і синтетичних речовин, які виявляють біологічну активність [1–3]. Деякі з них уже використовують як лікарські засоби, тому й синтез нових речовин, що містять арилфурильний фрагмент, є актуальною проблемою. Останніми роками опубліковано у наукових журналах з медичної хімії і запатентовано низку розробок, що стосуються різних видів біологічної активності арилфуранових сполук [4–7].

Зручними реагентами для їхнього синтезу є 5-арилфурфуроли. Вони можуть вступати в реакції гетероциклізацій, конденсації з амінами та сполуками, що містять активну метиленову або метильну групи. Наявність реакційноздатної альдегідної групи в 5-арилфурфуrolах відкриває широкі можливості для перетворення їх у різноманітні арилфурановмісні гетероцикли, кислоти, естери та їхні похідні. Ми досліджували ці альдегіди у деяких мультикомпонентних реакціях. Зазначимо, що розробка мультикомпонентних реакцій останнім часом є важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в галузі органічного синтезу.

Вихідним реагентом для одержання 5-арил-2-фуранкарбальдегідів за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та найдоступніший серед фуранових сполук.

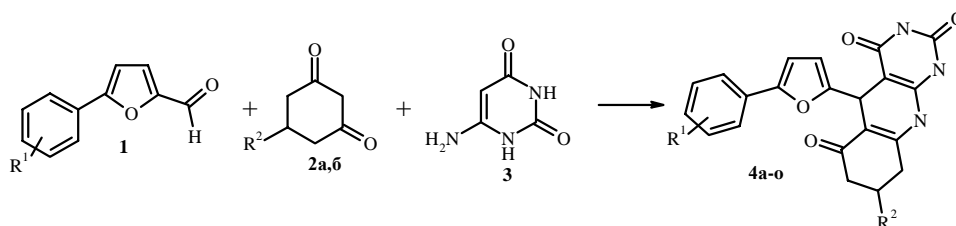
У літературі наведено багато даних, що стосуються арилювання фурфуролу [8, 9]. Виходи отриманих 5-арилфурфуролів з акцепторними замісниками в бензеновому ядрі здебільшого становлять 40–50 %, а з електродонорними – 25–40 %.



R = H (**a**), 4-CH₃ (**б**), 4-F (**в**), 2-Cl (**г**), 4-Cl (**д**), 4-Br (**е**), 2,3-Cl₂ (**є**), 2,4-Cl₂ (**ж**), 2,5-Cl₂ (**з**), 2-NO₂ (**и**), 3-NO₂ (**й**), 4-NO₂ (**к**), 2-Cl-4-NO₂ (**л**), 3-CF₃ (**м**), 3-CF₃-4-Cl (**н**), 4-COOEt (**о**).

Як відомо, реакція Ганча є вигідним методом побудови гетероциклічних систем, що містять 1,4-дигідропіридиновий фрагмент [10]. Особливо продуктивним методом побудови конденсованих гетероциклів з 1,4-дигідропіридиновим фрагментом є трикомпонентна циклоконденсація Ганча за участю β-дикарбонільної сполуки, альдегіду і ненасиченого β-амінокетону. Ми з'ясували можливість синтезу похідних декагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів циклоконденсацією за участю 1,3-циклогександіону або димедону, 5-арилфурфуролу і 6-аміноурацилу. Відомо, що похідні 1,4-дигідропіридину використовують для лікування серцево-судинних захворювань [2]. Отже, вивчення меж застосування реакції Ганча і синтез нових похідних дигідропіримідинового ряду з арилфурановими фрагментами становить інтерес з погляду пошуку нових ефективних лікарських препаратів.

З цією метою ми вивчили поведінку альдегідів арилфуранового ряду в умовах реакції Ганча з 1,3-циклогександіоном **2а** (або димедоном **2б**) та 6-аміноурацилом **3**. Реакція відбувається під час кип'ятіння компонентів в оцтовому ангідриді з утворенням конденсованої системи гетероциклів – 8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів **4а-о** (див табл. 1):



4: R¹ = H, R² = H (**a**); R¹ = 3-CF₃, R² = H (**б**); R¹ = 2,3-Cl₂, R² = H (**в**); R¹ = 2-NO₂, R² = H (**г**); R¹ = 2,5-Cl₂, R² = (CH₃)₂ (**д**); R¹ = 4-Br, R² = (CH₃)₂ (**е**); R¹ = 4-F (**є**), R² = (CH₃)₂ (**ж**); R¹ = 3-NO₂, R² = (CH₃)₂ (**з**); R¹ = 4-NO₂, R² = (CH₃)₂ (**и**); R¹ = 4-Cl, R² = (CH₃)₂ (**й**); R¹ = 2-Cl-4-NO₂, R² = (CH₃)₂ (**к**); R¹ = 3-CF₃-4-Cl, R² = (CH₃)₂ (**л**); R¹ = 4-CH₃, R² = (CH₃)₂ (**м**); R¹ = 2-Cl, R² = (CH₃)₂ (**н**); R¹ = 4-COOEt, R² = (CH₃)₂ (**о**).

Таблиця 1
Характеристики 8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів

Номер спол.	R ¹	R ²	Вихід	T _{пл.} , °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
4а	H	H	81	256–257	66,96	4,62	10,88	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	67,19	4,56	11,19
4б	3-CF ₃	H	80	212–213	59,31	3,43	9,12	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	59,60	3,64	9,48
4в	2,3-Cl ₂	H	77	277–278	56,34	3,29	9,41	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	56,77	3,40	9,46
4г	2-NO ₂	H	79	293–294	59,70	3,75	13,47	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₆	60,00	3,84	13,33
4д	2,5-Cl ₂	(CH ₃) ₂	81	297–298	57,08	3,31	9,06	C ₂₁ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	56,77	3,40	9,46
4е	4-Br	(CH ₃) ₂	75	342–343	57,01	3,95	8,50	C ₂₃ H ₂₀ BrN ₃ O ₄	57,27	4,18	8,71
4є	4-F	(CH ₃) ₂	77	>350	65,28	4,50	9,71	C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₄	65,55	4,78	9,97
4ж	3-NO ₂	(CH ₃) ₂	79	>350	61,33	4,24	12,13	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₆	61,60	4,50	12,49
4з	4-NO ₂	(CH ₃) ₂	83	336–337	61,30	4,26	12,17	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₆	61,60	4,50	12,49
4и	4-Cl	(CH ₃) ₂	73	315–316	62,84	4,36	9,41	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	63,09	4,60	9,60
4й	2-Cl-4-NO ₂	(CH ₃) ₂	78	>350	57,02	3,68	11,44	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O ₆	57,21	3,97	11,60
4к	2,4-Cl ₂	(CH ₃) ₂	85	>350	58,21	3,82	8,69	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	58,49	4,05	8,90
4л	3-CF ₃ -4-Cl	(CH ₃) ₂	72	209–210	56,82	3,54	8,12	C ₂₃ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O ₄	56,98	3,79	8,31
4м	4-CH ₃	(CH ₃) ₂	74	317–318	68,88	5,29	9,87	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄	69,05	5,55	10,07
4н	2-Cl	(CH ₃) ₂	79	>350	62,85	4,39	9,33	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄	63,09	4,60	9,60
4о	4-COOEt	(CH ₃) ₂	80	>350	65,51	5,18	8,60	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₆	65,68	5,30	8,84

*Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,79–1,98 м (2H, CH₂); 2,27–2,33 м (2H, CH₂); 2,53–2,62 м (2H, CH₂); 4,98 с (1H, CH); 6,02 д (1H, J = 3,2 Гц, 4-H_{фуран}); 6,72 д (1H, J_{3,2} Гц, 3-H_{фуран}); 7,22 т (1H, J = 7,8 Гц, 4-H C₆H₅); 7,37 т (2H, J = 7,8 Гц, 3,5-H₂ C₆H₅); 7,53 д (2H, J = 7,8 Гц, 2,6-H₂ C₆H₅); 9,02 с (1H, NH); 10,31 с (1H, NH); 10,86 с (1H, NH).

**Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0,98 і 1,05 с (3H, CH₃); 2,11 д (1H, J_{16,1} Гц, 9-CH₂); 2,29 д (1H, J = 16,1 Гц, 9-CH₂); 2,43 д (1H, J = 16,1 Гц, 7-CH₂); 2,53 д (1H, J = 16,1 Гц, 7-CH₂); 4,98 с (1H, CH); 6,16 д (1H, J = 3,4 Гц, 4-H_{фуран}); 7,07 д (1H, J_{3,4} Гц, 4-H_{фуран}); 7,32 д.д (1H, J = 8,6 і 2,4 Гц, 4-H C₆H₅); 7,53 д (1H, J = 8,6 Гц, 3-H C₆H₅); 7,61 д (1H, J = 2,4 Гц, 6-H C₆H₅); 9,00 с (1H, NH); 10,36 с (1H, NH); 10,89 с (1H, NH).

Експериментальна частина. Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.). Результати хроматомас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B)

підтверджують їхню будову. Одержані спектри розглядали на підставі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару. Кількісний вміст розраховували за співвідношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі.

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди 1а-о. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 19 г (0,2 моль) фурфуролу, 2 г купрум(II) хлориду і 80 мл ацетону. До одержаного розчину під час інтенсивного перемішування поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаного діазотуванням 0,21 моль відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукт відфільтровували (здебільшого сполуки з електроноакцепторними замісниками в ароматичному ядрі) або виділяли перегонкою у вакуумі (здебільшого сполуки з електронодонорними замісниками в ароматичному ядрі) і перекристалізували з етанолу або суміші розчинників етанол-ДМФА.

8,8-R-5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони 4 а-о. Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль 1,3-циклогександіону **2а** або димедону **2б**, 2,3 ммоль 6-аміноурацилу **3** та 10 мл оцтового ангідриду нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження суміш розводили 20 мл теплої води і залишали на 3 год, утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з диметилформаміду.

1. *Ковтуненко В. О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. К., 1997.
2. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: 14-е изд. М., 2000. Т. 1, 2.
3. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc, 2001.
4. *Fürstner A., Castanet A. S., Radkowski K., Lehmann C. W.* Total Synthesis of (S)-(+)-Citrefuran by Ring Closing Alkyne Metathesis // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. P. 1521–1528.
5. *Обушак М. Д., Куцик Р. В., Матійчук В. С., Горак Ю. І.* Пат. 23769 Україна, 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти, які виявляють протимікробну активність, № U200613987; заяв. 28.12.2006; Опубл. 11.06.2007, Бюл. 8.
6. *Lee Sunkyung, Yi Kyu Yang, Kyung Hwang Sun et al.* (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na/H exchanger isoform-1 // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 2882–2891.
7. *Qing-Qing Huang, Min Huang, Fa-Jun Nana, Qi-Zhuang Ye.* Metalloform-selective inhibition: Synthesis and structure–activity analysis of Mn(II)-form-selective inhibitors of Escherichia coli methionine aminopeptidase // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 5386–5391.
8. *Обушак Н. Д., Лесюк А. И., Ганущак Н. И., и др.* О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдиазония // *Журн. орган. химии.* 1986. № 22, Вып. 11. С. 2331–2336.
9. *Обушак М. Д., Горак Ю. І., Литвин Р. З., та ін.* Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію // *Праці НТШ. Сер. хем. і біохем.* 2007. Т. 18. С. 69–86.
10. *Eisner U., Kuthant J.* The chemistry of dihydropyridine // *Chem. Rev.* 1972. Vol. 72. N 1. P. 1–42.

SYNTHESIS OF 8,8-R-(5-ARYL-2-FURYL)-5,8,9,10-TETRAHYDROPYRIMIDO[4,5-*b*]QUINOLENE-2,4,6-TRIONES**A. Vakhula¹, Ye.-O. Laba¹, R. Lytvyn¹, O. Lesyuk¹,
N. Kozlov² I. Maksymovych³, Yu. Horak¹**

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

²*Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences
Surganov Str., 13, 220072, Minsk, Belarus*

³*Expert center of scientific researches Ministry of
Internal Affairs of Ukraine in Lviv region,
Konyushynna Str., 24, 79007, Lviv, Ukraine*

A series of 5-arylfuran-2-carbaldehydes – initial reagents in multicomponent reactions is obtained. It was found that Hantzsch reaction is beneficial for construction of heterocyclic systems containing 1,4-dihydropyridine moiety. It turned out that the most productive method of constructing condensed heterocycles with 1,4-dihydropyridine moiety is a three-component Hantzsch cyclocondensation involving β -dicarbonyl compounds, aldehyde and unsaturated β -aminoketone. Thus, previously undescribed dihydropyrimidine derivatives with arylfuran fragments are obtained by cyclocondensation of 5-arylfurfuroles with 1,3-cyclohexandione or dimedone and 6-aminouracil in Hantzsch reaction conditions.

Key words: furan derivatives, 5-arylfurfurals, cyclocondensations, dihydropyrimidines.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014