ISSN 2078-5615. Вісник Львівського університету. Серія хімічна. 2014. Випуск 55. Ч. 2. С. 355–359
Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry. 2014. Issue 55. Pt. 2. P. 355–359

УДК 547.721+547.556.7

АРИЛЮВАННЯ 3-(2-ФУРИЛ)АКРОЛЕЇНУ СОЛЯМИ АРЕНДІАЗОНІЮ

Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Литвин, А. Вахула, Ю. Гомза, Є.-О. Лаба, В. Матійчук

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

Розширено межі застосування реакції Меєрвейна стосовно 3-(2-фурил)акролеїну ароматичними солями діазонію. Одержано низку 5-арил-3-(2-фурил)акролеїнів – вихідних реагентів у синтезі конденсованих гетероциклів з арилфурановими замісниками.

Ключові слова: похідні фурану, арилфурани, арилювання, 3-(2-фурил)акролеїн, арендіазонієві солі.

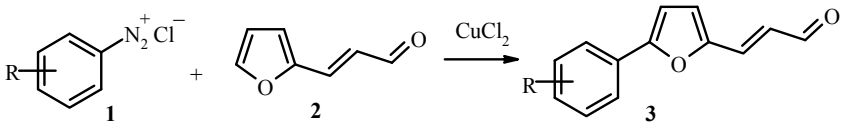
Інтерес до реакції арилювання фуранових сполук зумовлений передусім тим, що серед похідних фуранового ряду є значна кількість сполук, які застосовують у медицині як лікарські засоби [1–4]. Останнім часом поряд з широковідомими нітрофурановими сполуками увагу хіміків привернули похідні арилфурану, які мають широкий спектр біологічної дії [2–8]. Створено низку лікарських препаратів, що містять у структурі арилфурановий фрагмент, і їх уже використовують у терапевтичній практиці. Нітрафудан [2] – дієвий антидепресант, який використовують для лікування психічних розладів. Дандролен та його аналог клоданолен [2] мають здатність через центральну нервову систему знижувати спазми скелетних м'язів; азимілід [3] – засіб від аритмії серця.

З іншого боку, розширення меж застосування відомих синтетичних методів – важливий аспект досліджень в органічній хімії. Особливо це стосується препаративно вагомих методів, які вирішують багато синтетичних завдань, ґрунтуються на використанні доступних реагентів і які можна застосувати в ході планування багатостадійних синтезів. До таких методів належить реакція арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями (реакція Меєрвейна). Важлива модифікація цієї реакції стосується арилювання п'ятичленних ароматичних гетероциклів. З похідних фурану у купрокаталітичній реакції з діазонієвими солями досліджували фуран, фурфурол, 2-ацилфурани, 2- і 3-фуранкарбонові кислоти, 2-(2-нітровініл)фуран, 3-(2-фурил)-2-пропенову кислоту, 2-арилфурани, 2-фурилгліоксаль і 2-фурилгліоксилова кислота. Огляд цих робіт зроблено у праці [9]. Загалом каталітичне арилювання похідних фурану є зручним і загальним методом синтезу арилфуранових сполук.

У літературі описано арилювання 3-(2-фурил)акролеїну [10]. Ми розширили межі реакції, щоб використати синтетичний потенціал одержаних продуктів арилювання. З'ясовано, що хлориди арендіазонію **1** взаємодіють з 3-(2-фурил)-акролеїном **2** селективно, утворюючи продукти арилювання у положення 5 фуранового кільця (сполуки **3а–з**). Арилювання проводили у водно-ацетоновому

© Горак Ю., Лесюк О., Литвин Р. та ін., 2014

середовищі за наявності $CuCl_2$ до припинення виділення азоту. Так одержали 5-арил-2-фурилакролеїни **3** з виходами до 40 % (табл. 1). Будову сполук **3** підтверджували даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії (табл. 2).



1 **2** **3**

3: R = 4-CH_3(а), 2-Cl(б), 2-F(в), 3-NO_2(г), 4-NO_2(д), 2-CF_3(е), 2,4-Cl_2(є), 2-NO_2-4-Cl(ж), 2-Cl-4-NO_2(з).

Таблиця 1

Характеристики 5-арил-2-фурилпропеналів **3а**–**з**

Номер сполуки	Вихід, %	*T* пл, *T*.кип, °C	Знайдено,%			Брутто-формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
3а	20	176–180/ 2 мм рт. ст	78,97	5,54		$C_{14}H_{12}O_2$	79,22	5,70	
3б	39	175–177/ 2 мм рт. ст	66,89	3,68		$C_{13}H_9ClO_2$	67,11	3,90	
3в	40	167–170/ 2 мм рт. ст	71,95	3,94		$C_{13}H_9FO_2$	72,22	4,20	
3г	33	154–155	63,97	3,45	5,47	$C_{13}H_9NO_4$	64,20	3,73	5,76
3д	38	172–173	63,92	3,48	5,44	$C_{13}H_9NO_4$	64,20	3,73	5,76
3е	37	160–163/ 2 мм рт. ст	62,88	3,12		$C_{14}H_9F_3O_2$	63,16	3,41	
3є	37	150–151	58,12	2,87		$C_{13}H_8Cl_2O_2$	58,46	3,02	
3ж	30	134–135	56,01	2,69	4,78	$C_{13}H_8ClNO_4$	56,23	2,90	5,04
3з	35	161–162	55,95	2,67	4,73	$C_{13}H_8ClNO_4$	56,23	2,90	5,04

5-Арил-3-(2-фурил)акролеїни – перспективні реагенти у синтезі ізоіндолів, ізобензофуранів та інших конденсованих гетероциклів з арилфурановими замісниками.

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C 5-арил-2-фурилпропеналів **3**

Номер сполуки	R	Хімічні зміщення, δ, м.ч.
3б	2-Cl	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,69 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,8 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,89 (1H, д, *J* = 3,9 Гц, фуран); 7,22–7,29 (3H, м); 7,36 (1H, т, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 7,46 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 7,91 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 9,65 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO).
3г	3-NO_2	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,71 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,8 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,90 (1H, д, *J* = 3,5 Гц, фуран); 6,95 (1H, д, *J* = 3,9 Гц, фуран); 7,25 (1H, д, *J* = 15,7 Гц, C<u>H</u>=CH–COH); 7,61 (1H, т, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 8,03 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 8,16 (1H, д, *J* =8,2 Гц, C_6H_4); 9,67 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 110,2; 118,7; 119,1; 123,0; 126,5; 129.7; 130,0; 131,0; 136.7; 148,7; 151,0; 154,3; 192,5.

Закінчення табл. 2

3д	4-NO_2	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,73 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,8 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,92 (1H, д, *J* = 3,5 Гц, фуран); 7,01 (1H, д, *J* = 3,5 Гц, фуран); 7,27 (1H, д, *J* = 15,7 Гц, C<u>H</u>=CH–COH); 7,87 (2H, д, *J* = 8,8 Гц, C_6H_4); 8,29 (2H, д, *J* = 8,8 Гц, C_6H_4); 9,69 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 111,6; 116,8; 124,4 (2C); 124,8 (2C); 126,9; 135,0; 136,6; 147,2; 151,7; 154,3; 192,5.
3е	2-CF_3	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,67 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,8 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,83 (1H, д, *J* = 3,9 Гц, фуран); 6,86 (1H, д, *J* = 3,9 Гц, фуран); 7,24 (1H, д, *J* = 15,7 Гц, C<u>H</u>=CH–COH); 7,50 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 7,62 (1H, т, *J* = 7,8 Гц, C_6H_4); 7,76–7,80 (2H, м, C_6H_4); 9,43 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 112,9; 118,5; 126,2; 127.0; 126,9 (m); 128,2; 128.8; 130,0 (2C); 131,9; 137,3; 150,8; 153,8; 192,9.
3є	2,4-Cl_2	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,67 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,4 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,87 (1H, д, *J* = 3,9 Гц, фуран); 7,19–7,28 (2H, м, C<u>H</u>=CH–COH + фуран); 7,32 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, C_6H_3); 7,46 (1H, с, C_6H_3); 7,83 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, C_6H_3); 9,65 (1H, д, *J* = 7,4 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 114,0; 118,7; 126,3; 126,5; 127,5; 128,9; 130,6; 131,3; 134,5; 136,8; 149,9; 152,3; 192,5.
3ж	2-NO_2-4-Cl	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,60 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,4 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,79 (1H, д, *J* = 3,1 Гц, фуран); 6,85 (1H, д, *J* = 3,1 Гц, фуран); 7,21 (1H, д, *J* = 15,7 Гц, C<u>H</u>=CH–COH); 7,60 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, C_6H_3); 7,71–7,75 (2H, м, C_6H_3); 9,64 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 112,9; 118,2; 121,3; 124,3; 126,9; 129,9; 132,2; 135,1; 136,4; 147,6; 150,1; 151,5; 192,5.
3з	2-Cl-4-NO_2	δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 6,75 (1H, д.д, *J* = 15,7 і 7,8 Гц, CH=C<u>H</u>–COH); 6,96 (1H, д, *J* = 3,5 Гц, фуран); 7,29 (1H, д, *J* = 15,7 Гц, C<u>H</u>=CH–COH); 7,52 (1H, д, *J* = 3,5 Гц, фуран); 8,11 (1H, д, *J* = 8,6 Гц, C_6H_3); 8,20 (1H, д, *J* = 8,6 Гц, C_6H_3); 8,35 (1H, с, C_6H_3); 9,70 (1H, д, *J* = 7,8 Гц, CHO). δ_C (100 MHz, $CDCl_3$): 116,8; 118,5; 122,1; 126,3; 127,5; 128,3; 130,9; 133,3; 136,3; 146,7; 150,9; 151,3; 192,4.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d6. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м.ч.). Результати хромато-мас-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.

3-(2-Фурил) акролеїн (2). 3-(2-Фурил) акролеїн синтезували за методикою, наближеною до методики, описаної в праці [11]. У 1 400 мл води розчиняють 7 г NaOH і в охолоджений до 0 °С розчин за постійного перемішування протягом 15 хв прикрапують 100 г свіжоперегнаного фурфуролу. Потім, продовжуючи перемішування і підтримуючи температуру суміші 0 °С, рівномірно додають через крапельну лійку протягом 5 год 60 г оцтового альдегіду, розчиненого в 300 мл води.

Через 45–50 хв після початку додавання ацетальдегіду виділяються голчасті кристали фурилакролеїну. У випадку, якщо через 50 хв кристали не утворились, необхідно призупинити додавання ацетальдегіду і домогтися початку кристалізації потиранням скляною паличкою або внесенням затравки – готових кристалів фурилакролеїну. Затримка кристалізації виникає у випадку, коли було допущено підвищення температури суміші вище 0 °С або в разі швидкого додавання оцтового альдегіду. В цьому випадку фурилакролеїн виділяється у вигляді важкого коричневого масла, і вихід чистого продукту знижується.

Після додавання всієї кількості ацетальдегіду реакційну суміш перемішують ще 2,0–2,5 год при 0 °С. Реакційну суміш залишають на 12 год при 4 ºС, жовті кристали відфільтровують, промивають два–три рази холодною водою, добре відтискають на фільтрі й сушать у вакуум-ексикаторі над хлоридом кальцію. Якщо фільтрат нейтралізувати розведеною сірчаною кислотою і піддати перегонці з водяною парою, то можна додатково отримати від 2 до 5 г фурилакролеїну.

Отриманий таким способом фурилакролеїн можна очистити перекристалізацією (гексан), перегонка з парою або у вакуумі; *Т* кип 98–100°С / 5 мм рт. ст. Вихід – 85–91 %.

Фурилакролеїн – світло-жовті кристали з *Т* пл 52–54 °С. У разі зберігання, особливо на світлі, швидко темніє.

5-Арил-2-фурилакролеїни (3а–з). До розчину 0,041 моль фурилакролеїну і 0,5 г $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ у 30 мл ацетону у ході перемішування додавали краплями охолоджений до 0–5° С розчин хлориду арендіазонію, одержаний діазотуванням (HCl, $NaNO_2$) відповідного ароматичного аміну. Температуру підтримували в інтервалі 20–30 °С так, щоб азот виділявся зі швидкістю дві–три бульбашки за секунду. Реакцію проводили до припинення виділення азоту. Додавали 200 мл води, продукт реакції відфільтровували або виділяли перегонкою у вакуумі і перекристалізовували зі спирту.

Робота підтримана Державним фондом фундаментальних досліджень України (проект № Ф53.3/013).

---

1. *Лидак М.Ю.* Создание лекарственных препаратов гетероциклического строения в институте органического синтеза АН Латвийской ССР // Химия гетероцикл. соединений. 1985. № 1. С. 5–17.
2. *Ковтуненко В.О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. К., 1997.
3. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc, 2001.
4. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства (14 издание). М., 2000.Т. 1, 2.
5. *Олейник А., Возякова Т., Новицкий К.* и др. Синтез и туберкулостатическая активность 5-арилпирослизевих кислот // Хим. фарм. журн. 1976. Т.10. № 4. С. 46–49.
6. *Олейник А.Ф.* Синтез, химические свойства и биологическая активность арил- и арилоксифуранов : автореф. дисс. ... д-ра хим. наук : 02.00.03. – Ин-т орг. синтеза АН Латв. ССР. Рига, 1985. 43 с.

7. *Holla B.S., Akberali P.M., Shivananda M.K.* Studies on arylfuran derivatives: part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-delta2-pyrazolines // Farmaco. 2000. Vol. 55, № 4. P. 256–263.
8. *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.
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. *Обушак Н.Д., Ганущак Н.И., Лесюк А.И.* и др. Арилирование фурановых соединений солями арилдиазония // Ж. орган. химии. 1990. № 26. Вип. 4. С. 873–880.
11. *Пономарев А.А.* Синтезы и реакции фурановых веществ. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1960. 243 с.

ARYLATION OF 3-(2-FURYL)ACROLEINE BY ARENDIAZONIUM SALTS

**Yu. Horak, O. Lesyuk, R. Lytvyn, A. Vakhula,
Yu. Homza, Ye.-O. Laba, V. Matiychuk**

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

The application scope of arylation of 3-(2-furyl)acrolein with arendiazonium salts is expanded by using Meerwein reaction. It was established that 3-(2-furyl)acrolein reacts with arendiazonium salts forming reaction products in position 5 of furane ring. Arylation was carried out in water-acetone medium in the presence of a catalyst – $CuCl_2$ to cease discharge of nitrogen. Thus reaction products are obtained with yields up to 40%. Series of 5-aryl-3-(2-furyl)acroleines – initial reagents in the synthesis of condensed heterocycles with arylfuran derivatives are obtained.

Key words: furan derivatives, arylfurans, arylation, 3-(2-furyl)acroleine, arendiazonium salts.

АРИЛИРОВАНИЕ 3-(2-ФУРИЛ)АКРОЛЕИНА СОЛЯМИ АРЕНДИАЗОНИЯ

Ю. Горак, О. Лесюк, Р. Лытвын, А. Вахула, Ю. Гомза, Є.-О. Лаба, В. Матийчук

*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: horrak@gmail.com*

Расширено пределы применения реакции Меервейна относительно арилирования 3-(2-фурил)акролеина ароматическими солями диазония. Получено ряд 5-арил-3-(2-фурил)акролеинов – исходных реагентов в синтезе конденсированных гетероциклов с арилфурановыми заместителями.

Ключевые слова: производные фурана, арилфураны, арилирование, 3-(2-фурил)акролеин, соли арилдиазония.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013
Прийнята до друку 19.12.2013