

УДК 547.721+547.556.7

ТРИКОМПОНЕНТНІ ЦИКЛІЗАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ 5-АРИЛ-2-ФУРАНКАРБАЛЬДЕГІДІВ

Ю. Горак¹, О. Лесюк¹, Ю. Гомза¹, Н. Козлов², Ю. Жихарко², І. Максимович³,
В. Качмарик³, М. Роговик³, О. Мотовильський⁴, Р. Литвин¹

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

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

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

⁴НДЕКЦ при Управлінні МВС України у Рівненській області,
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна

Розроблено методи синтезу дигідропіридинів, тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолінів, тіазолідинонів з арилфурановими фрагментами, що ґрунтуються на використанні 5-арил-2-фуранкарбальдегідів.

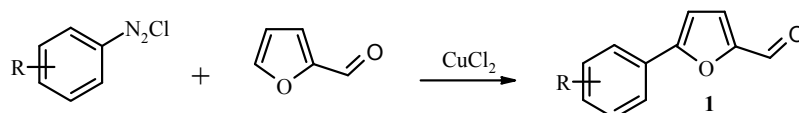
Ключові слова: похідні фурану, 5-арилфурфуроли, циклізації, дигідропіридини, піримідо[4,5-*b*]хіноліни, тіазолідинони.

Оскільки більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент, то 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 арилфуранільний 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, 5]. З іншого боку, альдегіди арилфуранового ряду є практично важливим класом сполук. Вони можуть вступати в реакції гетероциклізацій, конденсації з амінами та сполуками, що містять активну метиленову або метильну групи. Наявність реакційноздатної альдегідної групи в 5-арилфурфуролах відкриває широкі можливості для перетворення їх у різноманітні арилфурановмісні гетероцикли, кислоти, естери та їхні похідні.

Вихідним реагентом для одержання 5-арил-2-фуранкарбальдегідів за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та найдоступніший серед фуранових сполук. У літературі є чимало даних, що стосуються арилювання

фурфуролу [6–8]. Виходи отриманих 5-арилфурфуролів з акцепторними замісниками в бензольному ядрі здебільшого становлять 40–50 %, а з електродонорними – 25–40 %. 5-Арилфурфуроли одержували також паладій-каталітичними реакціями [9, 10].

З використанням арилювання фурфуролу арендіазонієвими солями ми одержали альдегіди **1** (табл. 1), більшість з яких описана в літературі.

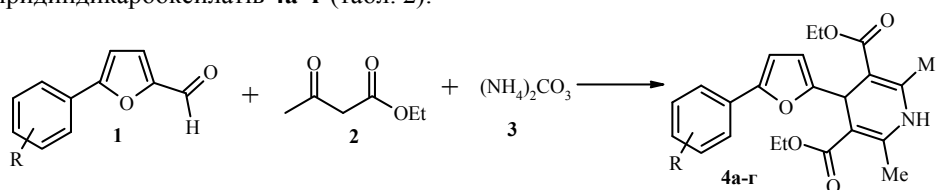


Таблиця 1

5-Арилфурфуроли **1**

Номер сполуки	R	Вихід, %	$T_{пл}$, °C	$T_{кип}$, °C/мм рт.ст.
1a	H	18	–	140–141/2
1б	4-CH ₃	22	56–57	153–154/2
1в	2-Cl	30	79–80	–
1г	3-Cl	32	105–106	–
1д	4-Cl	34	131–132	–
1е	2,3-Cl ₂	38	103–104	–
1є	2,5-Cl ₂	41	95–96	–
1ж	2-NO ₂	35	93–94	–
1з	2-CF ₃	35	39–40	147–150/2

Арилфурфуроли можна використати для побудови дигідропіридинового циклу (синтез Ганча), однак у літературі мало даних про такі реакції [11]. Ми дослідили взаємодію альдегідів **1** з ацетооцтовим естером **2** та карбонатом амонію **3** і з'ясували, що під час кип'ятіння компонентів в етиловому спирті протягом 4 год відбувається циклізація з утворенням діетил 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів **4a–г** (табл. 2):



4: R = 2-Cl (а), 3-Cl (б), 4-Cl (в), 3-CF₃ (г).

Таблиця 2

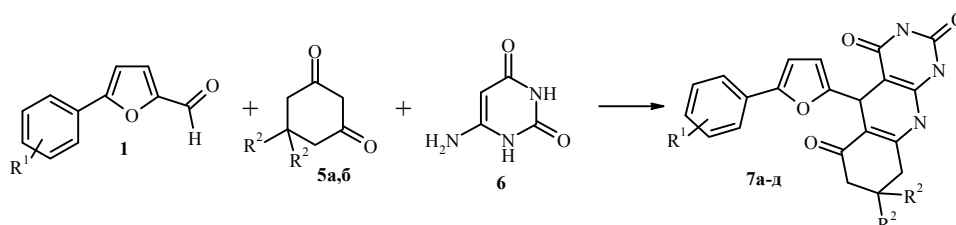
Характеристики 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів

Номер сполуки	Вихід, %	$T_{пл}$, °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
4a*	72	177–178	63,90	5,22	3,02	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₅	64,26	5,63	3,26
4б	73	184–185	63,98	5,49	3,34	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₅	64,26	5,63	3,26
4в**	68	195–196	64,40	5,55	3,01	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₅	64,26	5,63	3,26
4г	76	162–163	61,96	4,97	3,13	C ₂₄ H ₂₄ F ₃ NO ₅	62,20	5,22	3,02

*Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,26 т (6H, $J=7,8$ Гц, CH_3CH_2); 2,32 с (6H, CH_3); 4,07–4,16 м (4H, OCH_2); 5,08 с (1H, CH); 5,96 д (1H, $J=3,6$ Гц, фуран); 6,94 д (1H, $J=3,6$ Гц, фуран); 7,19 т (1H, $J=7,8$ Гц, C_6H_4); 7,33 т (1H, $J=7,8$ Гц, C_6H_4); 7,41 д (1H, $J=7,8$ Гц, C_6H_4); 7,69 д (1H, $J=7,8$ Гц, C_6H_4); 8,80 с (1H, NH).

** Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,26 т (6H, $J=7,8$ Гц, CH_3CH_2); 2,31 с (6H, CH_3); 4,06–4,18 м (4H, OCH_2); 5,06 с (1H, CH); 5,90 д (1H, $J=3,6$ Гц, 4-Н_{фуран}); 6,63 д (1H, $J=3,6$ Гц, 3-Н_{фуран}); 7,37 д (2H, $J=8,8$ Гц, 3,5-Н₂ C_6H_4); 7,51 д (2H, $J=8,8$ Гц, 2,6-Н₂ C_6H_4); 8,76 с (1H, NH).

З 1,3-циклогександіоном **5a** (або димедоном **5b**) та 2-аміноурацилом **6** альдегіди **1** реагують, утворюючи конденсовану систему гетероциклів – 5-(5-арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони **7a–d** (табл. 3):



7: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**a**); $\text{R}^1 = 3\text{-CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**b**); $\text{R}^1 = 2,3\text{-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**в**); $\text{R}^1 = 2\text{-NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**г**); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Cl}_2$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**д**).

Таблиця 3

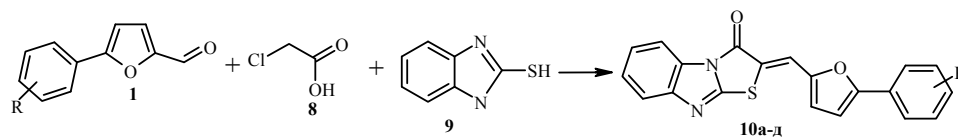
5-(5-Арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони **7a–d**

Номер сполуки	Вихід, %	$T_{\text{пл}}$, °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
7a *	81	256–257	66,96	4,62	10,88	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	67,19	4,56	11,19
7b	80	212–213	59,31	3,43	9,12	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$	59,60	3,64	9,48
7в	77	277–278	56,34	3,29	9,41	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$	56,77	3,40	9,46
7г	79	293–294	59,70	3,75	13,47	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$	60,00	3,84	13,33
7д **	81	297–298	57,08	3,31	9,06	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$	56,77	3,40	9,46

*Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,79–1,98 м (2H, CH_2); 2,27–2,33 м (2H, CH_2); 2,53–2,62 м (2H, CH_2); 4,98 с (1H, CH); 6,02 д (1H, $J=3,2$ Гц, 4-Н_{фуран}); 6,72 д (1H, $J=3,2$ Гц, 3-Н_{фуран}); 7,22 т (1H, $J=7,8$ Гц, 4-Н C_6H_5); 7,37 т (2H, $J=7,8$ Гц, 3,5-Н₂ C_6H_5); 7,53 д (2H, $J=7,8$ Гц, 2,6-Н₂ C_6H_5); 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, CH_3); 2,11 д (1H, $J=16,1$ Гц, 9- CH_2); 2,29 д (1H, $J=16,1$ Гц, 9- CH_2); 2,43 д (1H, $J=16,1$ Гц, 7- CH_2); 2,53 д (1H, $J=16,1$ Гц, 7- CH_2); 4,98 с (1H, CH); 6,16 д (1H, $J=3,4$ Гц, 4-Н_{фуран}); 7,07 д (1H, $J=3,4$ Гц, 4-Н_{фуран}); 7,32 д.д (1H, $J=8,6$ і 2,4 Гц, 4-Н C_6H_3); 7,53 д (1H, $J=8,6$ Гц, 3-Н C_6H_3); 7,61 д (1H, $J=2,4$ Гц, 6-Н C_6H_3); 9,00 с (1H, NH); 10,36 с (1H, NH); 10,89 с (1H, NH).

Ще одну трикомпонентну реакцію ми реалізували, нагріваючи 5-арилфууроли **1** у крижаній оцтовій кислоті з хлороцтовою кислотою **8** і бензімідазол-2-тіоном **9**, унаслідок чого утворюються 2-(5-арил-2-фурил)метилен[1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-они **10a–d** (табл. 4). Хлороцтова кислота у крижаній оцтовій кислоті циклізується з бензімідазол-2-тіоном, формуючи тіазолідиноновий цикл, у якому активна метиленова група за тих же умов реагує з альдегідами **1**.



10: R = 4-Cl (а), 2-Cl (б), 3-CF₃ (в), H (г), 4-Me (д).

Таблиця 4

2-(5-Арил-2-фурил)метилен[1,3]тіазоло[3,2-а]бензімідазол-3-они **10а-д**

Номер сполуки	Вихід, %	T _{пл} , °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
10а	65	256–257	69,53	3,45	7,94	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	69,75	3,51	8,13
10б	69	265–266	70,03	3,79	7,94	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	70,37	3,94	7,82
10в	73	271–272	63,08	2,78	7,08	C ₂₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ S	63,41	2,93	7,39
10г	70	293–294	63,10	2,85	7,14	C ₂₀ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ S	63,41	2,93	7,39
10д	72	284–285	60,97	2,78	6,50	C ₂₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S	61,16	2,69	6,79

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H 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-маспектрометричного 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 відношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі.

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди (1). У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 24 г (0,25 моль) фурфуролу, 2,5 г купрум (II) хлориду і 80 мл ацетону. До одержаного розчину за інтенсивного перемішування поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаний діазотуванням 0,2 моль відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукт відфільтровували (сполуки з електроноакцепторними замісниками в ароматичному ядрі) і перекристалізували зі спирту або суміші розчинників спирт–ДМФА. У випадку сполук з електронодонорними та 2-трифторметильним замісниками в ароматичному ядрі реакційну суміш розводили 200 мл води, органічний шар екстрагували CCl₄, промивали два-три рази водою, додавали розчин 15 г Na₂CO₃ у 200 мл води і перемішували ще 2 год. Органічний шар промивали водою до нейтральної реакції, у разі потреби фільтрували, відділяли, сушили Na₂SO₄ і відділяли перегонкою у вакуумі.

Діетил 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридин-дикарбоксилати (4а-г). Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 4,0 ммоль ацетоцтового естеру та 1 г (NH₄)₂CO₃ в 30 мл спирту нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2,5 год. Після охолодження суміші додавали воду до утворення осаду. Відфільтровували, промивали водою та перекристалізували зі спирту.

5-(5-Арил-2-фурил)-5,8,9,10-тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріони (7а-д). Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль 1,3-циклогександіону **5а** або димедону **5б**, 2,3 ммоль 2-аміноурацилу **6** та 30 мл оцтового ангідриду нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження суміш висаджували водою, утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з диметилформаміду.

2-(5-Арил-2-фурил)метилен[1,3]тіазоло[3,2-а]бензімідазол-3-они (10а-д).
Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 2,3 ммоль монохлороцтової кислоти **8**, 2,3 ммоль імідазол-2-тіону **9**, 0,5 г плавленого ацетату натрію та 30 мл крижаної оцтової кислоти нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3,5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровували, промивали водою та перекристалізували з суміші розчинників крижана оцтова кислота–диметилформамід.

Роботу виконано за підтримки Державного фонду фундаментальних досліджень України (проекти № Ф41.3/008 та Ф54.3/004) і Білорусі (проект № Х11К-028).

1. *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.
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. *Sun Kyung Lee, Kyu Yang Yi, Sun Kyung Hwang 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.
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. *Обушак Н.Д., Лесюк А.И., Ганущак Н.И.* и др. О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдиазония // *Журн. орган. химии.* 1986. № 22. Вип. 11. С. 2331–2336.
7. *Ганущак Н.И., Обушак Н.Д., Лесюк, А.И., Дзиковская Л.М.* Реакции фурановых соединений с ароматическими солями диазония и превращение продуктов реакции // *Химия и технология фурановых соединений.* Краснодар: Краснодар. политехн. ин-т, 1992. С. 59–67.
8. *Frimm R., Kovac J., Krutošikova A.* Furanove derivaty XXXII. Studium arylacie 2-furaldehydu niektorými diazoniovými solami // *Zbořník prác chemickotechnol. fakult. SVŠT.* 1971–1972. S. 35–38.
9. *McClure M., Glover B., McSorley E.* et al. Regioselective palladium-catalyzed arylation of 2-furaldehyde // *Organic Letters.* 2001. Vol. 3. N 11. P. 1677–1680.
10. *McClure M., Roschangar F., Hodson S.* et al. A practical one-pot synthesis of 5-aryl-2-furaldehydes // *Synthesis.* 2001. N 11. P. 1681–1685.
11. *Čupka P., Bella J., Martvoň A.* Synthesis and spectral properties of substituted 1,4-dihydropyridines and 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolines // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1987. Vol. 52. P. 742–751.

THREE-COMPONENT CYCLIZATIONS USING 5-ARYLFURAN-2-CARBALDEHYDES

**Yu. Horak¹, O. Lesyuk¹, Yu. Homza¹, N. Kozlov², Yu. Zhycharko², I. Maksymovych³,
V. Kachmaryk³, M. Rogovyk³, O. Motovytsky⁴, R. Lytvyn¹**

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*

⁴*Expert center of scientific researches Ministry of
Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,
Gagarina Str., 39, 33003, Rivne Ukraine*

Synthesis methods of dihydropyridines, tetrahydropirimido[4,5-*b*]quinolines and thiazolidinones with arylfuran fragments based on the use of 5-aryl-2-furancarbaldehydes are developed.

Key words: furan derivatives, 5-arylfuran-2-carbaldehydes, cyclizations, dihydropyridines, pyrimido[4,5-*b*]quinolines, thiazolidinones.

**ТРИКОМПОНЕНТНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
5-АРИЛ-2-ФУРАНКАРБАЛЬДЕГИДОВ**

**Ю. Горак¹, О. Лесюк¹, Ю. Гомза¹, Н. Козлов², Ю. Жихарко², И. Максимович³,
В. Качмарык³, М. Роговик³, О. Мотовыльский⁴, Р. Лытвын¹**

¹*Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина
e-mail: horrak@gmail.com*

²*Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
ул. Сурганова 13, 220072 Минск*

³*НИЭКЦ при Главном управлении МВД Украины во Львовской области,
ул. Конюшинная, 24, 79040, Львов Украина*

⁴*НИЭКЦ при Управлении МВД Украины в Ровенской области,
ул. Гагарина, 39, 33003 Ровно, Украина*

Разработано методы синтеза дигидропиридинов, тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолинов, тиазолидинонов с арилфурановыми фрагментами, с использованием 5-арил-2-фуранкарбальдегидов в качестве реагентов.

Ключевые слова: производные фурана, 5-арилфурфуролы, циклизации, дигидропиридины, пиримидо[4,5-*b*]хинолины, тиазолидиноны.

Стаття надійшла до редколегії 29.10.2012

Прийнята до друку 26.10.2012