

УДК 547.828.3+547.828.2

СИНТЕЗ 2,4,6-ТРИЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ З АРИЛФУРАНОВИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Х. Піткович¹, Р. Литвин¹, В. Кінжибало², Ю. Гражулевічус³

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: obushak@in.lviv.ua;

²Інститут низьких температур і структурних досліджень, ПАН,
вул. Окульна, 2, 50–422 Вроцлав, Польща;

³Факультет хімічної технології, Каунаський технічний університет,
Баршауско, 59, LT-51423 Каунас, Литва

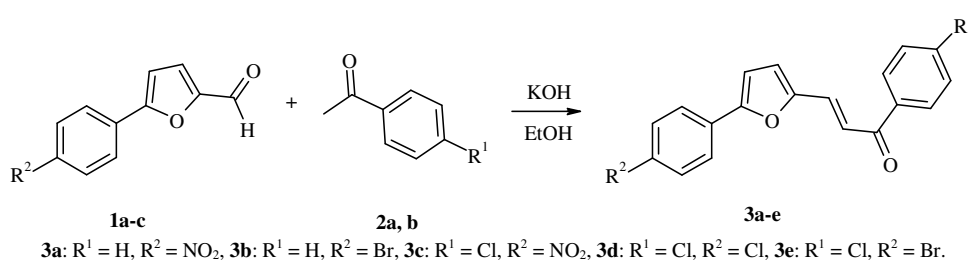
Запропоновано простий, ефективний та зручний спосіб синтезу симетричних та несиметричних 2,4,6-тризаміщених похідних піридину з арилфурановими фрагментами, який полягає у взаємодії аналогів халкону – 1-арил-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропен-1-онів з фенацилпіридиній бромідом за наявності ацетату амонію у середовищі крижаної оцтової кислоти. Аналоги халкону, своєю чергою, синтезували взаємодією 5-арилфурфуролів з ацетофеноном.

Ключові слова: піридин, халкон, фенацилпіридиній бромід, 5-арилфурфуроли, ацетофенон.

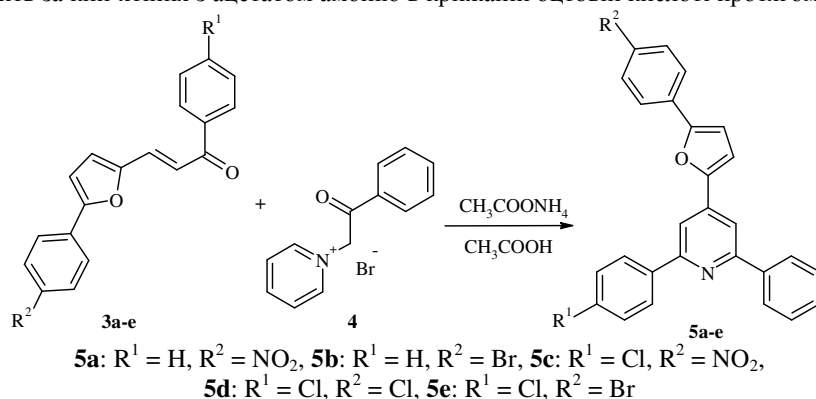
Похідні піридину широко застосовують у різних сферах, наприклад, у фармакології [1–3], супрамолекулярній хімії як структурні блоки [4], в агрохімії як фунгіциди, пестициди та гербіциди. Ці сполуки володіють широким спектром біологічної дії, зокрема, серед них знайдено ефективні знеболюючі, протисудомні, судинорозширюючі, протиепілептичні засоби. Крім того, структурний фрагмент піридину входить до складу багатьох природних сполук, охоплюючи NAD-нуклеотиди, вітамін B₆ та алкалоїди [5]. Важливим класом сполук є також арилфурани [6], оскільки такі структурні фрагменти входять до складу багатьох природних і синтетичних речовин, які мають біологічну активність [7, 8], деякі з них уже використовують як лікарські засоби. Одна з широко застосовуваних стратегій синтезу потенційно біологічно активних сполук ґрунтується на поєднанні декількох фармакофорних фрагментів в одній молекулі. Тому розвиток м'яких й ефективних методів синтезу заміщених похідних піридину з арилфурановими фрагментами є актуальним завданням для хіміків-синтетиків.

Відомим методом конструювання гетероциклічних систем такого типу є одностадійна трикомпонентна конденсація двох еквівалентів кетону з одним еквівалентом альдегіду за наявності ацетату амонію в оцтовій кислоті [9, 10]. Проте такий підхід не дає змоги отримати асиметричні похідні піридину. Тому ми дослідили інші методи синтезу, за допомогою яких можна було б отримувати такі сполуки.

З цією метою ми синтезували вихідні реагенти – аналоги халконів **3a–e**. Вони утворюються з високими виходами за недовготривалого кип'ятіння еквівалентних кількостей відповідного 5-арилфурфуролу **1a–e** з ацетофеноном чи *n*-хлорацетофеноном **2a, b** у спирті за наявності KOH. Арилфурфуроли **1a–e** отримували арилюванням фурфуролу арендіазонієвими солями за відомою методикою [11, 12].



З'ясовано, що сполуки **3a–e** реагують з фенацилпіридиній бромідом **4** з формуванням піридинового кільця, внаслідок чого отримано симетричні та несиметричні 2,4,6-тризаміщені похідні піридину **5a–e** з арилфурановими фрагментами. Реакція проходить за кип'ятіння з ацетатом амонію в крижаній оцтовій кислоті протягом 48 год:



Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу одержаних сполук наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристики одержаних сполук **5a–e**

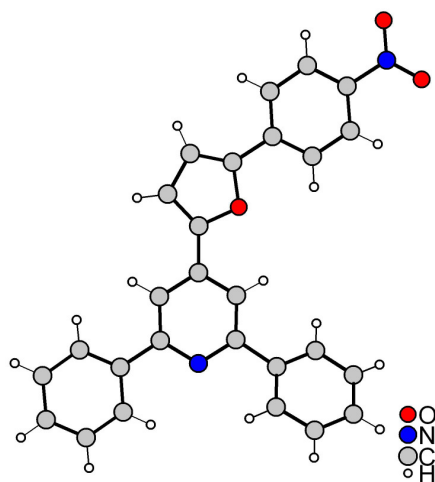
№ сполуки	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
5a	43	241–243 (EtOH-DMF)	77,36	4,19	6,84	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	77,50	4,34	6,69
5b	16	181–182 (EtOH-DMF)	71,51	4,16	2,93	C ₂₇ H ₁₈ BrNO	71,69	4,01	3,10
5c	40	224–225 (EtOH-DMF)	71,46	3,64	6,07	C ₂₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	71,61	3,78	6,19
5d	22	182–183 (EtOH-DMF)	73,43	3,75	3,02	C ₂₇ H ₁₇ C ₁₂ NO	73,31	3,87	3,17
5e	35	180–181 (EtOH-DMF)	66,78	3,41	2,74	C ₂₇ H ₁₇ BrClNO	66,62	3,52	2,88

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H сполук **5a, c, d**

№ сполуки	Хімічні зміщення, δ, м. ч.
5a	7,43 (2H, т, J = 7,5 Гц, 4-Н C ₆ H ₅); 7,46–7,51 (5H, м); 7,71 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран); 8,18 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 8,24–8,29 (8H, м).
5c	7,43 (1H, т, J = 7,1 Гц, 4-Н C ₆ H ₅); 7,45 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран); 7,46–7,51 (2H, м); 7,53 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 7,67 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран); 8,13 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 8,20–8,25 (6H, м); 8,28 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄).
5d	7,18 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран); 7,42 (1H, т, J = 7,3 Гц, 4-Н C ₆ H ₅); 7,45–7,49 (4H, м); 7,53 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 7,59 (1H, д, J = 3,6 Гц, фуран); 7,92 (2H, д, J = 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 8,19 (2H, д, J = 8,4 Гц, C ₆ H ₄); 8,23 (2H, д, J = 7,3 Гц, C ₆ H ₄); 8,28 (2H, д, J = 7,8 Гц, C ₆ H ₄).

Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H (табл. 2) та даними рентгеноструктурного аналізу (рисунок).



Молекулярна структура сполуки 5a

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Varian Mercury 500 (500 МГц), розчинник ДМСО- d_6 . Рентгеноструктурний аналіз сполук виконано на дифрактометрі Kuma KM4CCD. Попередні результати рентгеноструктурного аналізу підтверджують структуру отриманих сполук (див. рисунок).

(2E)-1-Арил-3-(5-арил-2-фурил)проп-2-ен-1-они 3a–e. Суміш 8 ммоль ацетофенону чи *n*-хлорацетофенону, 5-арил-2-фуранкарбальдегіду (8 ммоль) та 10 мл етанолу вносили у круглодонну колбу. Нагрівали протягом 10 хв та додали по краплях 4 мл 55 % КОН. Охолоджували, продукт відфільтровували. Виходи сполук 3a–e 76–83%.

2-Арил-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)піридини 5a–e. Халкон 3a–e (4 ммоль) змішували з *N*-фенацилпіридиній бромідом 4 (4 ммоль) в круглодонній колбі за наявності крижаної оцтової кислоти (12 мл) та ацетату амонію (6 г). Реакцію проводили за перемішування і кип'ятіння протягом 48 год. За перебігом реакції спостерігали за допомогою ТШХ. Після її повного завершення реакційну суміш виливали в 40 мл холодної води та підлужнювали розчином NaOH. Продукт відфільтровували, кристалізували із суміші етанол-ДМФА. Вихід 16–43 % (див. табл. 1).

1. *Enyedy I. J., Sakamuri S., Zaman W. A.* et al. Pharmacophore-based discovery of substituted pyridines as novel dopamine transporter inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13. P. 513–517.
2. *Kim B. Y., Ahn J. B., Lee H. W.* et al. Synthesis and biological activity of novel substituted pyridines and purines containing 2,4-thiazolidinedione // *Eur. J. Med. Chem.* 2004. Vol. 39. P. 433–447.
3. *Pillai A. D., Rathod P. D., Franklin P. X.* et al. Novel drug designing approach for dual inhibitors as anti-inflammatory agents: implication of pyridine template // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 301. P. 183–186.
4. *Borthakur M., Dutta M., Gogoi S., Boruah R.* Microwave-promoted and lewis acid catalysed synthesis of 2,4,6-triarylpyridines using urea as benign source of ammonia // *Synlett.* 2008. Vol. 20. P. 3125–3128.
5. *Maleki B., Azarifar D., Veisi H., Hojati S.-F.* et al. Wet 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT) as an efficient catalyst for the synthesis of 2,4,6-triarylpyridines under solvent-free conditions // *Chin. Chem. Lett.* 2010. Vol. 21. P. 1346–1349.
6. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства (14 издание). М.: Медицина, 2000. Т. 1, 2.
7. *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.
8. *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.
9. *Wang, Ping* et al. One-pot synthesis of 2,4,6-triarylpyridines by the oxidative cyclocondensation of benzaldehydes, aromatic alkynes and ammonium bifluoride // *Current Organic Synthesis.* 2013. Vol. 10. N 4. P. 655–660.
10. *Chapman G., Solomon I., Patonay G., Henary M.* Synthesis and pH-dependent spectroscopic behavior of 2,4,6-trisubstituted pyridine derivatives // *J. Heterocyclic Chem.* 2015. Vol. 52. N 3. P. 861–872
11. *Обушак Н. Д., Лесюк А. И., Гануцак Н. И.* и др. О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдиазония // *Журн. орг. химии.* 1986. Вып. 11. № 22. С. 2331–2336.
12. *Obushak N. D., Lesyuk A. I., Gorak Y. I., Matiichuk V. S.* Mechanism of Meerwein arylation of furan derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45 N 9. P. 1375–1381.

**SYNTHESIS OF 2,4,6-TRISUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES WITH
ARYLFURAN SCAFFOLDS****Kh. Pitkovych¹, R. Lytvyn¹, V. Kinzhybalo², J. V. Grazulevicius³**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyrylo & Mefodiy Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: obushak@in.lviv.ua;*

²*Institute of Low Temperature and Structure Research,
Polish Academy of Sciences, Okólna, 2, 50-422 Wrocław, Poland;*

³*Kaunas University of Technology,
Radvilėnų Plentas, 19, LT-50254 Kaunas, Lithuania*

Pyridine and furane derivatives belong to the privileged classes of compounds in medicinal chemistry. It is well known, that plenty of their derivatives showing a wide range of biological activity. Therefore, development of comfortable and effective methods for synthesis of pyridine-furane conjugates is important.

An efficient and simple strategy for the synthesis of symmetrically and asymmetrically trisubstituted pyridines with arylfuran's moieties via reaction of chalcones with N-phenacylpyridinium bromide is reported. The proposed synthetic route involves two stages. On a first step, by the condensation of arylfurfurals with substituted acetophenones chalcone derivatives were obtained. Subsequent interaction between synthesized chalcones and N-phenacylpyridinium bromide in glacial acetic acid in the presence of excess of ammonium acetate lead to 2,4,6-trisubstituted pyridines with arylfuran substituent.

The structures of obtained compounds have been confirmed by ¹H NMR spectra and X-ray data.

Key words: pyridine, chalcone, N-phenacylpyridinium salt, 5-aryl-2-furaldehyde, acetophenone, 4-chloroacetophenone.

Стаття надійшла до редколегії 28.10.2016
Прийнята до друку 04.01.2017