

УДК 547.721+547.822

### **СИНТЕЗ 2-АМІНО-6-ФЕНІЛ-4-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-ПІРИДИНО-3-КАРБОНІТРИЛІВ ЧОТИРИКОМПОНЕНТНОЮ РЕАКЦІЄЮ**

**А. Вахула, О. Лесюк, Є.-О. Лаба, О. Мотовильський, Р. Литвин**

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

Чотирикомпонентною циклоконденсацією 5-арилфурфуролів з ацетофеноном, малонодинітрилом та карбонатом амонію одержано похідні 2-аміно-6-фенілпіридино-3-карбонітрилів з арилфурановими фрагментами.

*Ключові слова:* похідні фурану, 5-арилфурфуколи, циклоконденсації, мультикомпонентні реакції, похідні піридину.

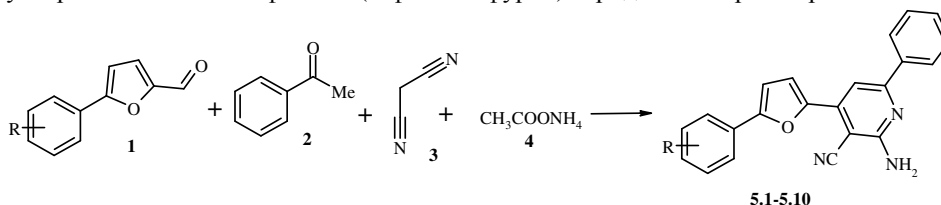
Малостадійні синтетичні підходи, що ґрунтуються на легкодоступних вихідних сполуках і вирізняються регіо- та стереоселективністю, набувають все ширшого практичного застосування. Це дає змогу вести ефективний пошук нових біологічно активних сполук, розробляти матеріали для використання у різних галузях техніки. До основних малостадійних синтетичних підходів належать тандемні та доміно-реакції, а також мультикомпонентні реакції, які останнім часом стали важливим інструментом у синтезі органічних речовин [1]. Мультикомпонентні реакції дають змогу одержувати цільові сполуки складної будови за одну стадію, не змінюючи умов реакції (one-pot synthesis). Застосування мультикомпонентних реакцій допомагає економити ресурси, сприяє впровадженню концепції “зеленої” хімії і тому розробка нових варіантів таких реакцій є важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в області органічного синтезу.

З іншого боку, відомо, що арилфурани – важливий клас сполук у практичному відношенні. 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 [2–5].

Оскільки більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент [6–8], то це зумовлює пошук головних структурних елементів – фармакофорів і нових синтетичних підходів.

Ми з'ясували можливість синтезу похідних 2-аміно-6-фенілпіридино-3-карбонітрилів циклоконденсацією за участю 5-арилфурфуролів, ацетофенону, малондинітрилу та ацетату амонію. Як відомо, багато природних і синтетичних сполук, які містять піридиновий фрагмент, володіють корисними фармакологічними властивостями. Зокрема, серед 2-аміно-3-ціанопіридинів ідентифіковано ІКК- $\beta$  інгібітори, які використовують для отримання лікарських засобів для лікування або профілактики атеросклерозу [9]. Отже, вивчення меж застосування реакції одержання похідних 2-аміно-3-ціанопіридинового ряду з арилфурановими фрагментами відображає інтерес з точки зору пошуку нових ефективних лікарських препаратів.

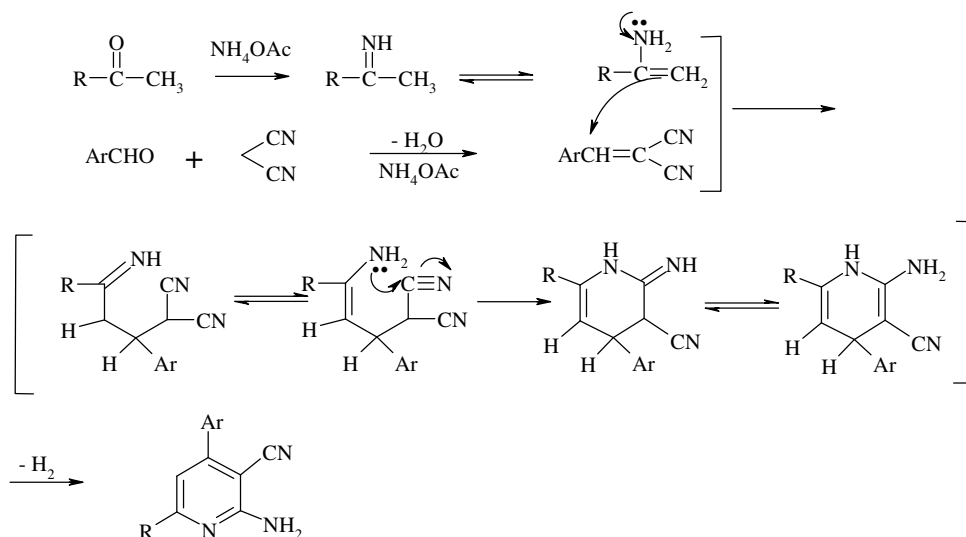
З цією метою ми вивчили поведінку альдегідів арилфуранового ряду **1** в умовах реакції з ацетофеноном **2**, малондинітрилом **3** та ацетатом амонію **4**. Реакція відбувається за кип'ятіння компонентів в етиловому спирті протягом 18–20 год з утворенням 2-аміно-6-феніл-4-(5-феніл-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів **5.1–5.10**:



R = 2-Cl (**5.1**), 2-Cl-5-CF<sub>3</sub> (**5.2**), 4-Br (**5.3**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**5.4**), 2,3-Cl<sub>2</sub> (**5.5**), 2,5-Cl<sub>2</sub> (**5.6**), 4-F (**5.7**), 2-Cl-4-NO<sub>2</sub> (**5.8**), 2-NO<sub>2</sub>-4-OMe (**5.9**), 4-NO<sub>2</sub> (**5.10**).

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу одержаних сполук наведені в таблиці

Реакція відбувається за наведеним нижче механізмом:



Характеристики 2-аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрилів **5.1–5.10**.

№ спол.	R	Вихід %	Т пл, °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
<b>5.1</b>	2-Cl*	80	244–245	70,87	4,04	11,48	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O	71,07	3,80	11,30
<b>5.2</b>	2-Cl-5-CF <sub>3</sub>	73	230–231	62,97	3,11	9,32	C <sub>23</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	62,81	2,98	9,55
<b>5.3</b>	4-Br**	78	203–204	63,07	3,08	9,85	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O	63,48	3,39	10,09
<b>5.4</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	77	272–273	64,97	3,01	10,1	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65,04	3,23	10,34
<b>5.5</b>	2,3-Cl <sub>2</sub>	71	226–227	65,12	3,42	10,6	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65,04	3,23	10,34
<b>5.6</b>	2,5-Cl <sub>2</sub>	83	297–298	64,83	3,21	10,5	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	65,04	3,23	10,34
<b>5.7</b>	4-F	68	234–235	74,11	3,68	11,75	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O	74,36	3,97	11,82
<b>5.8</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub>	85	330–331	63,12	2,95	13,1	C <sub>22</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O	63,39	3,14	13,44
<b>5.9</b>	2-NO <sub>2</sub> -4-OMe	70	264–265	66,70	3,77	13,37	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	66,99	3,91	13,59
<b>5.10</b>	4-NO <sub>2</sub>	85	267–268	68,89	3,50	14,53	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	69,10	3,69	14,65

\*Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (500 MHz, Acetone) δ, м.ч.: 6,82 (ш. с, 2H, NH<sub>2</sub>) 7,29 (с, 1H, піридин), 7,34 (д, J = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,54–7,58 (м, 3H, Ph + фуран) 7,63–7,65 (м, 3H, Ph), 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

\*\*Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (500 MHz, Acetone) δ, м.ч.: 6,23 (д, J = 3,5Hz, 1H, fur). 7,14 (д, J = 3,8 Гц, 1H, fur), 7,31 (с, 1H, C<sub>3</sub>H<sub>1</sub>N), 7,46–7,62 (м, 9H), 7,73–7,70 (м, 1H), 7,82–7,79 (м, 2H).

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР записували на приладі Bruker 500 (500 МГц) (сполуки **5.1–5.10**), розчинник – ацетон-d<sub>6</sub>. Хімічні зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.).

**2-Аміно-6-феніл-4-(5-арил-2-фурил)-піридино-3-карбонітрили (5.1–5.10).** Суміш 3,3 ммоль 5-арилфурфурулу, 3,3 ммоль (0,4 г) ацетофенону, 3,3 ммоль (0,2 г) малондинітрилу і 2 г ацетату амонію у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 18–24 год. Після охолодження суміші додають воду до утворення осаду. Відфільтровують, промивають водою і перекристалізують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

1. Zhu J., Wang Q., Wang M. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis // Eds. Wiley, 2014.
2. Furstner 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.
3. 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.
4. 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.

5. *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.
6. *Ковтуненко В. О.* Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. К., 1997.
7. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: 14-е изд. М., 2000. Т. 1, 2.
8. *The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals.* Merck & Co., Inc., 2001.
9. *Tu F. S. S., Fang F., Li T.* One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwawe irradiation without solvent // *Arkivoc–2005 (i).* P.137–142.

### SYNTHESIS OF 2-AMINO-6-PHENYL-4-(5-ARYL-2-FURYL) PYRIDINE-3-CARBONITRILES

**A. Vakhula, O. Lesyuk, Ye.-O. Laba,  
O. Motovylsky, R. Lytvyn**

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

The pyridine and arylfuran structural fragments by itself often could be found in nature and numerous drugs. Obviously combining these moieties in single molecule can give rise to biologically active compounds. On the other hand, nowadays one of the perfect synthetic strategies is connected with applications of new multicomponent reactions. Such approach can minimize the wastes and is well involved in conception of green chemistry and atom economy. Taking all this facts into account it can be deduced that the aim of this work was exploration of simple, one-pot protocol for compounds construction that contain pyridine and arylfuran moieties. It turned out that the most productive method for synthesis of condensed heterocycles with 2-amino-6-phenylpyridine-3-carbonitriles moiety is a four-component cyclocondensation reaction involving acetophenone, aldehyde, malonodinitrile and ammonium acetate. Thus, previously undescribed 2-amino-6-phenylpyridine-3-carbonitrile derivatives with arylfuran fragments were obtained by multicomponent one-pot reaction of 5-arylfurane-2-carbaldehydes with acetophenone, malonodinitrile, and ammonium acetate with high yields. The reaction mechanism for this transformation was proposed.

*Key words:* furan derivatives, 5-arylfuran-2-carbaldehydes, cyclocondensation, multicomponent reactions, pyridine derivatives.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2016

Прийнята до друку 04.01.2017