

УДК 547.721+547.822

**СИНТЕЗ 2-АМІНО-7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-4-(5-АРИЛ-2-ФУРАН)-
5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-4Н-ХРОМЕН-3-КАРБОНІТРИЛІВ**

**А. Вахула¹, Є.-О. Лаба¹, Р. Литвин¹, В. Кінжибало²,
О. Лесюк¹, О. Мотовильський¹, Ю. Горак^{1*}**

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

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

Трикомпонентною циклоконденсацією 5-арил-2-фуранкарбальдегідів з малонодитриллом та димедоном одержано похідні 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хроменів з арилфурановими фрагментами.

Ключові слова: похідні фурану, арилфурфуроли, циклоконденсації, 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хромени.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.300>

Розвиток та популярність “зеленої хімії” постійно зростають останніми роками, вона міцно закріпила свої позиції в сучасному органічному синтезі. З метою збереження навколишнього середовища хіміки стараються розробляти нові методи органічного синтезу, які узгоджуються з основними принципами зеленої хімії. Важливість екологічно прийнятних реакцій такого типу в майбутньому зросте ще більше завдяки їхнім безперечним перевагам порівняно з класичним органічним синтезом [1].

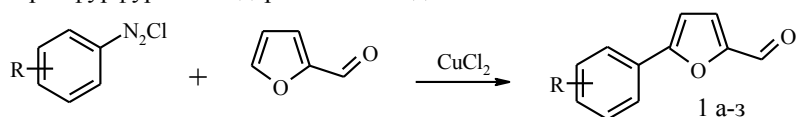
З іншого боку, мультикомпонентні реакції є важливим інструментом для синтезу широкого спектра корисних сполук, зокрема для фармацевтичної галузі. Такий тип перетворень є практично важливим з точки зору економії енергозатрат, розчинників і реагентів та запобігання забруднення навколишнього середовища.

Відомо, що сполуки, які містять 5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хроменовий фрагмент, володіють біологічною активністю [2], їх використовують для лікування нейродегенеративних захворювань, зокрема, хвороб Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона [3].

Важливим класом сполук є й арилфурани [4], оскільки такі структурні фрагменти входять до складу багатьох природних і синтетичних речовин, які мають біологічну активність [5–11]. Деякі з них уже використовують як лікарські засоби, тому й синтез нових речовин, що містять арилфурильний фрагмент, є актуальною проблемою. Зручним реагентом для цього є 5-арилфурфуроли. Вони взаємодіють з амінами, метиленактивними та дикарбонільними сполуками, вступають у реакції гетероциклізацій, що робить їх зручними реагентами для конструювання гетероциклів з арилфурановими фрагментами.

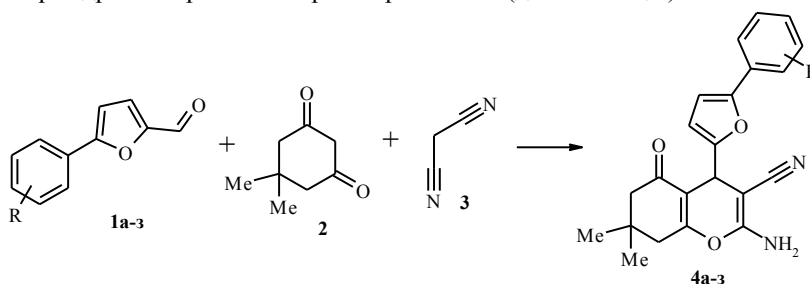
Вихідним реагентом для одержання 5-арил-2-фуранкарбальдегідів за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та найдоступніший серед фуранових сполук. У літературі є чимало даних, що стосуються арилювання фурфуролу [12, 13].

5-Арилфурфури **1** одержали з виходами 40–60 %:



R = 4-Cl (**a**), 2-NO₂-4-OMe (**б**), 4-NO₂ (**в**), 2,5-Cl₂ (**г**), 4-COOEt (**д**), 2-NO₂ (**е**), 2-NO₂-4-Me (**є**), 4-Br (**ж**), 2,4-Cl₂ (**з**)

Уперше про отримання тетрагідро-4*H*-хроменового циклу, використовуючи бензальдегід, малондинітрил і димедон, згадують 2004 року [14]. Реакцію проводили в іонній рідині – 1-бутил-3-метилімідазоліум тетрафлуоробораті ([bmim][BF₄]), яка виконувала функцію розчинника й каталізувала процес. Усі компоненти додавали в реактор одночасно, суміш перемішували при 40 °С протягом 4 год. Ми детальніше дослідили синтетичний потенціал цієї реакції і вивчили поведінку альдегідів арилфуранового ряду з широким спектром замісників в ароматичному ядрі. З'ясували, що реакція відбувається за кип'ятіння компонентів в етиловому спирті з утворенням 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів **4a-3** (див. таблицю):



R = 4-Cl (**a**), 2-NO₂-4-OMe (**б**), 4-NO₂ (**в**), 2,5-Cl₂ (**г**), 4-COOEt (**д**), 2-NO₂ (**е**), 2-NO₂-4-Me (**є**), 4-Br (**ж**), 2,4-Cl₂ (**з**)

Таблиця 1

Виходи і температури плавлення 2-аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрилів

Table 1

The yields and melting points of 2-amino-7,7-dimethyl-5-oxo-4-(5-aryl-2-furan)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitrile

№ сполуки	R	Вихід, %	T _{пл} , °C
4a*	4-Cl	85	252–253
4б	2-NO ₂ -4-OMe	79	232–233
4в	4-NO ₂	83	222–223
4г	2,5-Cl ₂	80	253–254
4д	4-COOEt	81	244–245
4е	2-NO ₂	78	218–219
4є	2-NO ₂ -4-Me	75	243–244
4ж	4-Br	84	240–241
4з	2,4-Cl ₂	86	262–263

* Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7,59 (д, $J = 9,0$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7,46 (д, $J = 9,0$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7,13 (с, 2Н, NH_2), 6,87 (д, $J = 3,3$ Hz, 1Н, фуран), 6,18 (д, $J = 3,4$ Гц, 1Н, фуран), 4,38 (с, 1Н, СН), 2,57 (дд, $J = 17,6, 1,1$ Гц, 1Н, CH_2), 2,47 (дд, $J = 17,2, 1,1$ Гц, 1Н, CH_2), 2,32 (д, $J = 16,1$ Гц, 1Н, CH_2), 2,20 (д, $J = 15,9$ Гц, 1Н, CH_2), 1,05 (с, 3Н, CH_3), 1,02 (с, 3Н, CH_3).

ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 26,84; 29,01; 29,69; 31,17; 32,37; 50,40; 55,66; 107,90; 108,00; 110,44; 120,00; 125,07 (2С); 129,42 (2С); 129,67; 131,98; 150,96; 156,72; 159,77; 164,12; 196,01.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР записували на приладі Bruker 500, розчинник – ДМСО- d_6 . Дані елементного аналізу сполук **4а–з** узгоджуються з обчисленими значеннями. Рентгеноструктурний аналіз сполук **4б** і **4г** виконано на дифрактометрі Kupa KM4CCD. Результати рентгеноструктурного аналізу підтверджують структуру отриманих сполук (рис. 1, 2).

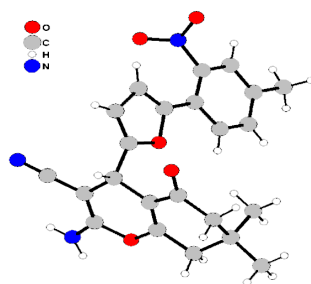


Рис. 1. Молекулярна структура 2-аміно-7,7-диметил-4-[5-(4-метил-2-нітрофеніл)-2-фурил]-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокарбонітрилу **4б**.

Fig. 1. Molecular structure of 2-amino-7,7-dimethyl-4-[5-(4-methyl-2-nitrophenyl)-2-furyl]-5-oxo-3,4,5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile **4b**

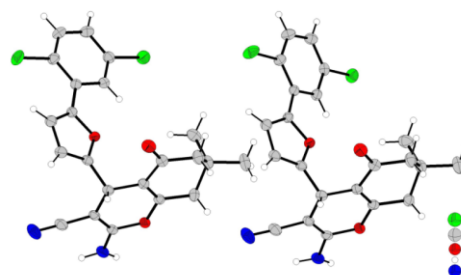


Рис. 2. Молекулярна структура 2-аміно-4-[5-(2,5-дихлорофеніл)-2-фурил]-7,7-диметил-5-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-2H-3-хроменокарбонітрилу **4г**.

Fig. 2. Molecular structure of 2-amino-4-[5-(2,5-dichlorophenyl)-2-furyl]-7,7-dimethyl-5-oxo-3,4,5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitrile **4g**

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди 1а–л. У тришійкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вводили 19 г (0,2 моля) фурфуролу, 2 г купрум(II) хлориду і 80 мл ацетону. До одержаного розчину за інтенсивного перемішування поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаного діазотуванням 0,21 моля 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.

2-Аміно-7,7-диметил-5-оксо-4-(5-арил-2-фуран)-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромен-3-карбонітрилі 4а–з. Суміш 3,3 ммоль відповідного 5-арил-2-фуранкарбальдегіду, 3,3 ммоль (0,46 г) 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону і 3,3 ммоль (0,22) г малондинітрилу у 30 мл етилового спирту нагрівають зі зворотним холодильником протягом 5–6 год. Після охолодження суміші осад, що утворився, відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізовують із суміші розчинників спирт–ДМФА.

1. *Anastas P. T., Warner J. C.* Green chemistry: Theory and practice // Oxford University Press. New York, 1998.
2. *Anderson D. R., Hegde S., Reinhard E.* et al. Aminocyanopyridine inhibitors of mitogen activated protein kinase-2 (MK-2) // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 1587–1590. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.067>
3. *Konkoy C. S., Fick D. B., Cai S. X.* et al. Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-1-benzopyrans and benzothiopyrans and the use there of as potentiators of AMPA // Patent; WO 0075123, 2000.
4. *Mashkovskii M. D.* Medicinal products (14-th edition). Moscow, 2000. Vol. 1, 2. (in Russian).
5. *Kovtunen V. O.* Drugs with action on the central nervous system. Kyiv., 1997. (in Ukrainian).
6. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc., 2001. DOI: <https://doi.org/10.1108/09504120710775534>
7. *Fürstner A., Castanet A. S., Radkowski K., Lehmann C. W.* Total Synthesis of (S)-(+)-Citrofurane by Ring Closing Alkyne Metathesis // J. Org. Chem. 2003. Vol. 68. P. 1521–1528. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo026686q>
8. *Volynets G. P., Bdzholo V. G., Golub A. G.* et al. Rational design of apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibitors: Discovering novel structural scaffold // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 61. P. 104–115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.022>
9. *Obushak M. D., Kutsyk R. V., Matiichuk V. S., Horak Yu. I.* Patent 23769 Ukraine, 2-(5-Aryl-2-furyl)-4-quinolinecarboxylic acids, which exhibit antimicrobial activity, N U200613987; Appl. 28.12.2006; Publ. 11.06.2007, Bull. No. 8. (in Ukrainian).
10. *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. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm0492305>
11. *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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.019>
12. *Obushak N. D., Lesyuk A. I., Ganushchak N. I.* et al. Catalytic Arylation of Furfural by Aryldiazonium Salts // J. Org. Chem. USSR. 1986. Vol. 22. P. 2093–2097. (English Translation). DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.198715186>
13. *Obushak M. D., Horak Yu. I., Lytvyn R. Z., et al.* Arylation of furan derivatives by arenediazonium salts // Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Chem. and biochem. 2007. Vol. 18. P. 69–86. (in Ukrainian)
14. *Fan X., Hu X., Zhang X., Wang J.* Ionic liquid promoted Knoevenagel and Michael reactions // Aust. J. Chem. 2004. Vol. 57 (11). P. 1067–1071. DOI: <https://doi.org/10.1071/CH04060>

**SYNTHESIS OF 2-AMINO-7,7-DIMETHYL-5-OXO-4-(5-ARYL-2-FURAN)-
5,6,7,8-TETRAHYDRO-4H-CHROMEN-3-CARBONITRILES****A. Vakhula¹, Ye.-O. Laba¹, R. Lytvyn¹, V. Kinzhybalo²,
O. Lesyuk¹, O. Motovytsky¹, Yu. Horak^{1*}***¹Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: horrak@gmail.com**²Institute of Low Temperature and Structure Research
Polish Academy of Sciences,
Okólna, 2, 50-422 Wrocław, Poland*

In the recent years, the developments of multicomponent reactions (MCRs) have attracted considerable attention from the vantage point of combinatorial and medicinal chemistry. Generally, the MCR strategy helps save synthetic time and effort and has significant advantages over conventional two-component reactions in several aspects, such as the formation of several bonds in one step. Such synthetic approach is highly compatible with the goals of "green chemistry" and the atom economy. With a small set of starting materials, very large synthetic libraries can be developed within a short time

The excellent achievements in the study of natural products as a source of drugs and drug leads stimulates the synthetic community to develop effective strategies for the synthesis of structurally complex natural products and natural product-like compounds such as potential drug candidates for high-throughput screenings in drug discovery.

It is known that compounds containing the 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene moiety have biological activity. They are used for treatment of neurodegenerative diseases in particular Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases.

It turned out that the most productive method for synthesis of condensed heterocycles with 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene moiety is a three-component cyclocondensation reaction involving aldehyde, malonodinitrile and dimedone. Thus, previously undescribed 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene derivatives with arylfuran fragments were obtained by multicomponent one-pot reaction of 5-arylfuran-2-carbaldehydes with malonodinitrile, and dimedone with high yields.

Keywords: furan derivatives, arylfurfuroles, cyclocondensations, 5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017
Прийнята до друку 11.04.2018