

УДК 547.72

ВЗАЄМОДІЯ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ГАНЧА

О. Лесюк¹, В. Карп'як^{1*}, А. Вахула¹, В. Кінжибало², Р. Литвин¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: karpyak01@gmail.com;

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

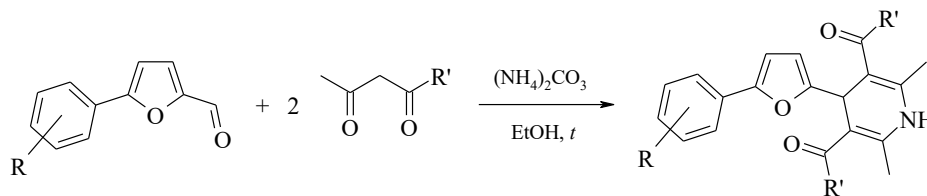
Досліджено трикомпонентну циклоконденсацію 5-арилфурфуролів з ацетилацетоном та N-феніламідом ацетооцтової кислоти і карбонатом амонію в умовах реакції Ганча. З'ясовано, що при цьому утворюються 2,6-диметил-3,5-діацетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридини та 2,6-диметил-3,5-(N,N-дифенілдикарбоксамідо)-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридини.

Ключові слова: 5-арилфурфуроли, ацетилацетон, N-феніламід ацетооцтової кислоти, реакція Ганча, похідні 1,4-дигідропіридину.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.316>

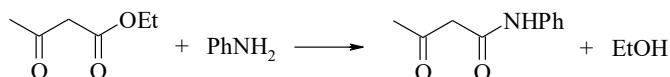
Структурні фрагменти арилфуранів належать до складу багатьох природних і синтетичних сполук, які мають біологічну активність [1–4]. Раніше ми дослідили, що 5-арилфурфуроли реагують з ацетооцтовим естером в умовах реакції Ганча, утворюючи 1,4-дигідропіридини з арилфурановими фрагментами [5]. З метою розширення синтетичного потенціалу цієї реакції ми дослідили поведінку у ній інших метиленактивних сполук.

Ми з'ясували можливість синтезу похідних 1,4-дигідропіридину з арилфурильним замісником циклоконденсацією за участю 5-арилфурфуролів, ацетилацетону (або N-феніламіду ацетооцтової кислоти) і карбонату амонію. Реакція відбувається за кип'ятіння компонентів в етиловому спирті протягом 8–12 год, внаслідок чого утворюються сполуки **1–7** із середніми виходами:



R' = Me, R = 2,5-Cl₂ (**1**), 4-Br (**2**), 3-NO₂ (**3**), H (**4**), 4-MeO (**5**);
R' = NHPh, R = 2,5-Cl₂ (**6**), 4-Br (**7**).

N-Феніламід ацетооцтової кислоти одержували взаємодією аніліну з етиловим естером ацетооцтової кислоти [6]:



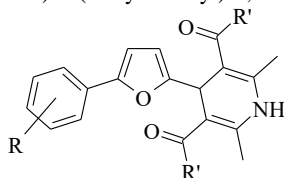
Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу сполук **1–7** наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу 2,6-диметил-3,5-діацетил(N,N-дифенілдикарбоксамідо)-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридинів **1–7**

Table 1

Yields, melting points and elemental analysis data of 2,6-dimethyl-3,5-diacetyl(N,N-diphenyldicarboxamide)-4-(5-aryl-2-furyl)-1,4-dihydropyridines **1–7**



Номер сполуки	R	R'	Вихід, %	T _{пл} , °C	Знайде-но, % N	Формула	Обчисле-но, % N
1	2,5-Cl ₂	Me	40	211	3,37	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ NO ₃	3,46
2	4-Br	Me	47	203	3,50	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₃	3,38
3	3-NO ₂	Me	35	185	7,27	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	7,36
4	H	Me	42	164	4,29	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	4,18
5	4-MeO	Me	50	173	3,92	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄	3,83
6	2,5-Cl ₂	NHPh	70	231	7,42	C ₃₁ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	7,52
7	4-Br	NHPh	74	242	7,50	C ₃₁ H ₂₆ BrN ₃ O ₃	7,39

Будову сполук **1–7** підтверджено даними спектроскопії ЯМР ¹H і ¹³C (табл. 2), а сполуки **4** – рентгеноструктурним аналізом (рис. 1).

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Bruker DRX 500 (500 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Хімічні зміщення наводили стосовно сигналу розчинника (ДМСО, 2,50 м.ч.). Розчинники – ДМСО-d₆ або суміш ССl₄ і ДМСО-d₆. Спектри ЯМР ¹³C записували на приладі Bruker DRX 500 (125 МГц), розчинник – ДМСО-d₆. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **4** виконано на дифрактометрі Kuma KM4CCD. Індивідуальність синтезованих речовин визначали методом ТШХ на незакріпленому шарі Al₂O₃, суміш елюентів гексан–ацетон (3:1).

Синтез 2,6-диметил-3,5-діацетил(N,N-дифенілдикарбоксамідо)-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридинів 1–7.

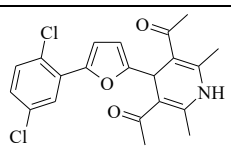
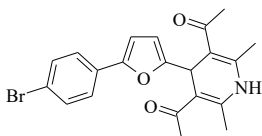
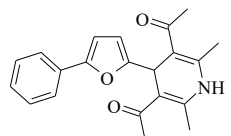
Суміш 2,3 ммоль відповідного 5-арилфурфуролу, 4,0 ммоль ацетилацетону або N-феніламіду ацетооцтової кислоти та 3,2 г карбонату амонію у 40 мл етилового спирту нагрівали зі зворотним холодильником упродовж 8–12 год. Після охолодження реакційної суміші до неї додавали воду до моменту утворення осаду. Осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етилового спирту (в разі необхідності додавали невелику кількість ДМФА).

Таблиця 2

Дані спектрів ЯМР ^1H і ^{13}C сполук 1–7

Table 2

The data of ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds 1–7

Сполука	ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO, δ , м.ч.)	ЯМР ^{13}C (125 MHz, DMSO, δ , м.ч.)
 <p>1</p>	9,11 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6$, 2,6 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 3,4$, 0,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,29 (s, 6H)	196,42, 159,94, 146,86, 146,38, 133,03, 132,59, 130,43, 128,33, 127,47, 126,62, 113,53, 109,14, 107,53, 34,10, 30,34, 19,47
 <p>2</p>	9,07 (s, 1H), 7,60–7,56 (m, 2H), 7,50–7,46 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 3,3$, 0,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,28 (s, 6H)	196,55, 159,38, 150,86, 146,24, 132,28, 130,13, 125,22, 120,31, 109,22, 107,86, 107,46, 34,23, 30,27, 19,47
 <p>4</p>	8,98 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,4$, 1,2 Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 3,3$, 0,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 6H)	196,63, 158,86, 151,90, 146,17, 130,95, 129,33, 127,53, 123,28, 109,27, 107,19, 106,88, 34,28, 30,23, 19,46

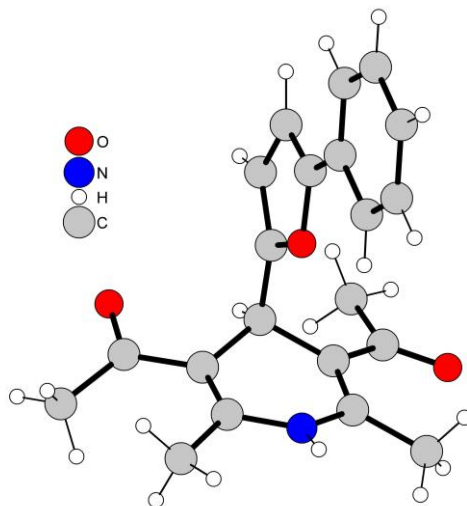


Рис. 1. Будова сполуки 4 за даними рентгеноструктурного аналізу
 Fig. 1. Structure of the compound 4 according to the data of X-ray diffraction analysis

1. *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>
2. *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>
3. *Fürstner A., Castanet A. S., Radkowski K., Lehmann C. W.* Total synthesis of (S)-(+)-citrofurin by ring closing alkyne metathesis // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. P. 1521–1528. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo026686q>
4. *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>
5. *Vakhula A., Lytvyn R., Kinzhybalo V., Lesyuk O., Laba Ye.-O. et al.* Synthesis of diethyl 2,6-dimethyl-4-(5-aryl-2-furyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2016. Vol. 57. Pt 2. P. 355–359 (in Ukrainian).
6. *Syntheses of heterocyclic compounds* // Yerevan. 1960. Iss. 5. P. 40 (in Russian).

REACTION OF 5-ARYLFURFURALS WITH METHYLENACTIVE COMPOUNDS IN HANTSCH REACTION CONDITIONS

O. Lesyuk¹, V. Karpyak^{1*}, A. Vakhula¹, V. Kinzhybalo², R. Lytvyn¹

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: karpyak01@gmail.com;*

²*Institute of Low Temperature and Structure Research, PAS,
Okólna Str., 2, 50-422 Wrocław, Poland*

Structural fragments of arylfurans are among many natural and synthetic compounds that have biological activity. Previously, we investigated that 5-arylfurfurals reacted with acetoacetic ester under the conditions of the Hantsch reaction, forming 1,4-dihydropyridines with arylfuran moieties. In order to expand the synthetic potential of this reaction, we investigated the behavior of other methylene compounds in it.

We found the possibility of synthesizing the derivatives of 1,4-dihydropyridine with an arylfuryl substituent by cyclocondensation with 5-arylfurfural, acetylacetone (or acetoacetanilide) and ammonium carbonate. The reaction takes place after boiling of the components in ethyl alcohol for 8–12 hours, resulting in the formation of 2,6-dimethyl-3,5-diacetyl(N,N-diphenyldicarboxamido)-4-(5-aryl-2-furyl)-1,4-dihydropyridines with average outputs.

N-Phenyl amide of acetoacetic acid was obtained by interaction of aniline with an ethyl ester of acetoacetic acid.

The structure of the resulting compounds is confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectra and X-ray diffraction analysis.

The ^1H NMR spectra were recorded on a Bruker DRX 500 (500 MHz) device, an internal standard – TMS. Chemical shifts were induced in relation to the solvent signal (DMSO, 2,50 ppm). Solvents are DMSO- d_6 or a mixture of CCl_4 and DMSO- d_6 . The ^{13}C NMR spectra were recorded on the Bruker DRX 500 (125 MHz), a solvent - DMSO- d_6 . X-ray diffraction analysis was performed on a Kuma KM4CCD diffractometer. The individuality of the synthesized compounds was determined by the TLC method on an unfixed Al_2O_3 layer, a mixture of eluents of hexane-acetone (3:1).

Keywords: 5-arylfurfurals, acetylacetone, acetoacetanilide, Hantsch reaction, 1,4-dihydropyridine derivatives.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018