

УДК 547.721+547.822

СИНТЕЗ ДИЕТИЛ 2,6-ДИМЕТИЛ-4-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-1,4-ДИГІДРО- 3,5-ПІРИДИНДИКАРБОКСИЛАТІВ

**А. Вахула¹, Р. Литвин¹, В. Кінжибало², О. Лесюк¹,
Є.-О. Лаба¹, О. Мотовильський³, Ю. Горак¹**

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

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

³НДЕКЦ при Управлінні МВС України у Рівненській області,
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна

Трикомпонентною циклоконденсацією 5-арилфурфуролів з ацетооцтовим естером та карбонатом амонію в умовах реакції Ганча одержано похідні дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів з арилфурановими фрагментами.

Ключові слова: похідні фурану, арилфурфуроли, циклоконденсації, дигідропіридини, синтез Ганча.

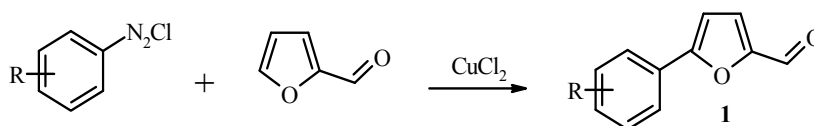
Відомо, що до основних малостадійних синтетичних підходів належать тандемні та доміно-реакції, а також мультикомпонентні реакції, які щораз ширше застосовують у синтезі органічних речовин. Мультикомпонентні реакції дають змогу одержувати цільові сполуки складної будови за одну стадію, не змінюючи умов реакції (one-pot synthesis). Зазначимо, що розробка мультикомпонентних реакцій останнім часом є важливою складовою наукових пошуків і практичного застосування в галузі органічного синтезу, оскільки ці реакції економлять ресурси і сприяють впровадженню концепції “зеленої” хімії.

Також відомо, що сполуки, які містять дигідропіридиновий фрагмент, можна використати у фармакології як лікарські засоби, зокрема, аналоги препаратів, що блокують кальцієві канали, їх застосовують як антиангінальні та гіпотензивні лікарські засоби (препарат ніфедипін) [1].

Важливим у цьому сенсі класом сполук є похідні арилфуранів [1], оскільки такі структурні фрагменти входять до складу багатьох природних і синтетичних речовин, які виявляють біологічну активність [2–8], деякі з них уже використовують як лікарські засоби. Тому синтез нових речовин, що містять арилфурильний фрагмент, є актуальною проблемою.

Альдегіди арилфуранового ряду є практично важливим класом сполук. 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-арилфурфуролів за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та найдоступніший серед фуранових сполук. У літературі є чимало даних, що стосуються арилювання фурфуролу [9, 10]. Виходи отриманих 5-арилфурфуролів **1** з акцепторними замісниками в бенzenovому ядрі здебільшого становлять 40–50 %, а з електродонорними – 25–40 %.

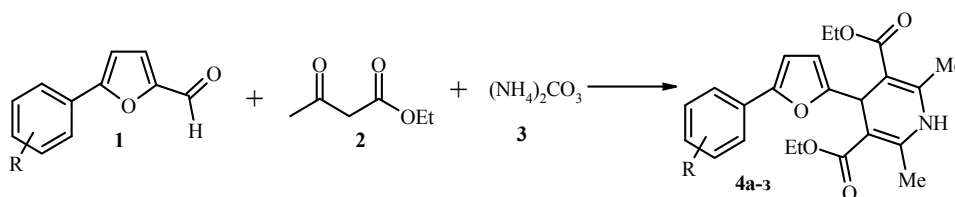


1: R = 2-Cl (**а**), 3-Cl (**б**) 4-Cl (**в**), 3-CF₃ (**г**), 2-Cl-5-CF₃ (**д**), 4-Br (**е**), 2,4-Cl₂ (**є**), 3-CF₃-4-Cl (**ж**), 2,5-Cl₂ (**з**).

Відомо, що реакція Ганча – це зручний метод побудови гетероциклічних систем, що містять 1,4-дигідропіридиновий фрагмент [11]. Зокрема, хорошим методом побудови конденсованих гетероциклів з 1,4-дигідропіридиновим фрагментом є трикомпонентна циклоконденсація Ганча за участю β-дикарбонільної сполуки, альдегіду й аміної компоненти реакції. Ми з'ясували можливість синтезу похідних діетил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів циклоконденсацією за участю 5-арилфурфуролу, ацетооцтового естеру і карбонату амонію. Отже, вивчення меж застосування реакції Ганча і синтез нових похідних дигідропіридинового ряду з арилфурановими фрагментами становлять інтерес з погляду пошуку нових ефективних лікарських препаратів.

У літературі описано одержання деяких 1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів з арилфурановими фрагментами [12], однак автори провели цю реакцію, використовуючи лише три ізомерні нітрофеніл-2-фуранкарбальдегіди. Ми детальніше вивчили синтетичний потенціал цієї реакції і поведінку альдегідів арилфуранового ряду з ширшим спектром замісників в ароматичному ядрі.

Реакція відбувається під час нагрівання відповідного 5-арилфурфуролу, ацетооцтового естеру **2** та карбонату амонію **3** в етиловому спирті з утворенням діетил-2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилатів **4а-з** (див. таблицю):



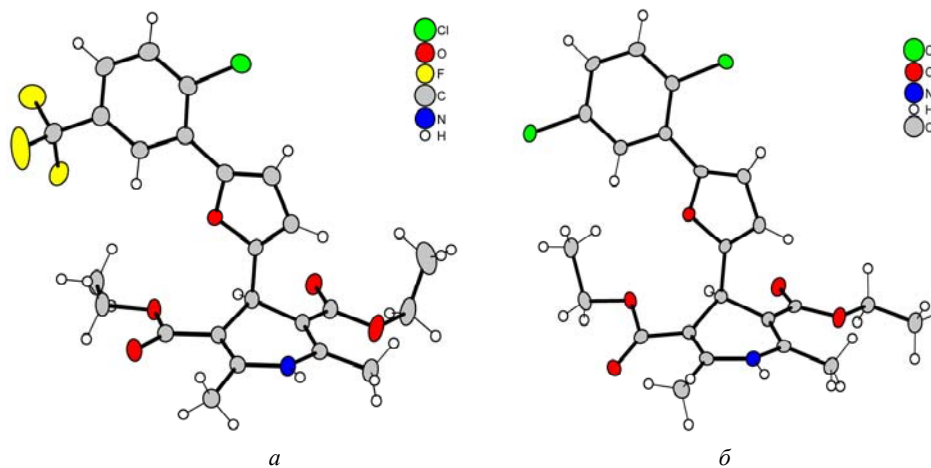
4: R = 2-Cl (**а**), 3-Cl (**б**) 4-Cl (**в**), 3-CF₃ (**г**), 2-Cl-5-CF₃ (**д**), 4-Br (**е**), 2,4-Cl₂ (**є**), 3- CF₃-4-Cl (**ж**), 2,5-Cl₂ (**з**)

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

Номер сполуки	R	Вихід, %	$T_{пл}$, °C
4а*	2-Cl	80	177–178
4б	3-Cl	77	184–185
4в**	4-Cl	82	195–196
4г	3-CF ₃	73	162–163
4д	2-Cl-5-CF ₃	70	189–190
4е	4-Br	80	202–203
4є	2,4-Cl ₂	85	197–198
4ж	3-CF ₃ -4-Cl	81	212–213
4з	2,5-Cl ₂	83	165–166

*Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,26 т (6H, $J=7,8$ Гц, CH_3CH_2); 2,32 с (6H, CH₃); 4,07–4,16 м (4H, OCH₂); 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, C₆H₄); 7,33 т (1H, $J=7,8$ Гц, C₆H₄); 7,41 д (1H, $J=7,8$ Гц, C₆H₄); 7,69 д (1H, $J=7,8$ Гц, C₆H₄); 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, CH₃); 4,06–4,18 м (4H, OCH₂); 5,06 с (1H, CH); 5,90 д (1H, $J=3,6$ Гц, 4-Нфуран); 6,63 д (1H, $J=3,6$ Гц, 3-Нфуран); 7,37 д (2H, $J=8,8$ Гц, 3,5-Н₂ C₆H₄); 7,51 д (2H, $J=8,8$ Гц, 2,6-Н₂ C₆H₄); 8,76 с (1H, NH).

Молекулярна структура сполук **4д** (а) і **4з** (б)

Експериментальна частина. Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц) (сполуки **4а**, **4в**), Bruker 500 (500 МГц) (сполуки **4г-ж**), розчинник – ДМСО-*d*₆. Хімічні зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м.ч.). Дані елементного аналізу сполук **4а-з** узгоджуються з обчисленими значеннями. Рентгеноструктурний аналіз сполук **4д** і **4з** виконано на дифрактометрі Kuma KM4CCD. Попередні результати рентгеноструктурного аналізу підтверджують структуру отриманих сполук (див. рисунок).

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди 1a–з. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок вносили 19 г (0,2 моль) фурфуролу, 2 г купрум(II) хлориду і 80 мл ацетону. До одержаного розчину, інтенсивно перемішуючи, поступово додавали розчин арендіазоній хлориду, одержаного діазотуванням 0,21 моль відповідного аміну. Після закінчення виділення азоту продукт відфільтровували і перекристалізували з суміші розчинників етанол–ДМФА.

Діетил 2,6-диметил-4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідро-3,5-піридиндикарбоксилати 4a–з. Суміш 2,3 ммоль альдегіду **1**, 4,0 ммоль ацетоцтового естеру **2** та 3 г карбонату амонію **3** у 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 або суміші розчинників етанол–ДМФА.

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства (14 издание). М., 2000. Т. 1, 2.
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. *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. N 4. P. 1521–1528.
5. *Volynets G. P., Bdzholo V. G., Golub A. G.* et al. Rational design of apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibitors: Discovering novel structural scaffold // *Euro. J. of Med. Chem.* 2013. Vol. 61. P. 104–115.
6. *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; заявл. 28.12.2006; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.
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. *Обушак Н. Д., Лесюк А. И., Ганущак Н. И.,* и др. О каталитическом арилировании фурфурола солями арилдиазония // *Журн. орган. химии.* 1986. № 22, вып. 11. С. 2331–2336.
10. *Обушак М. Д., Горак Ю. І., Литвин Р. З.* та ін. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію // *Праці НТШ. Сер. хем. і біохем.* 2007. Т. 18. С. 69–86.
11. *Eisner U., Kuthant J.* The chemistry of dihydropyridine // *Chem. Rev.* 1972. Vol. 72. № 1. P. 1–42.
12. *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.

SYNTHESIS OF DIETHYL 2,6-DIMETHYL-4-(5-ARYL-2-FURYL)-1,4-DIHYDROPYRIDINE-3,5-DICARBOXYLATES**A. Vakhula¹, R. Lytvyn¹, V. Kinzhybalo², O. Lesyuk¹,
Ye.-O. Laba¹, O. Motovytsky³, Yu. Horak¹**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: andij.vakhula@gmail.com*

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

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

A series of 5-aryl-2-furancarbaldehydes – initial reagents in multicomponent reactions was obtained. It was found that Hantzsch reaction is beneficial for construction of heterocyclic systems containing 1,4-dihydropyridine moiety. It turned out that the most productive method of constructing condensed heterocycles with 1,4-dihydropyridine moiety is a three-component Hantzsch cyclocondensation involving β -dicarbonyl compounds, aldehyde and ammonium carbonate. Thus, previously undescribed dihydropyridine derivatives with arylfuran fragments are obtained by cyclocondensation of 5-arylfurfuroles with acetoacetic ester and ammonium carbonate in Hantzsch reaction conditions.

Key words: furan derivatives, arylfurfuroles, cyclocondensations, dihydropyridines, Hantzsch reaction.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015

Прийнята до друку 12.01.2016