

*А. Р. Вахула, Р. З. Литвин, Ю. І. Горак, І. Р. Максимович, М. Д. Обушак*  
*Львівський національний університет імені Івана Франка*

УДК: 547.721+547.556.7

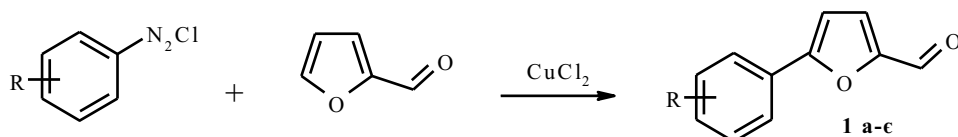
## СИНТЕЗ 2-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)-4,5-ДИФЕНІЛ-1H-ІМІДАЗОЛІВ

Оскільки більшість лікарських препаратів та інших біологічно активних речовин є гетероциклічними сполуками або ж містять гетероциклічний фрагмент, то це спонукає до пошуку ключових структурних елементів – фармакофорів і нових синтетичних підходів. 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 [2–4]. 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. Наявність реакційноздатної альдегідної групи в 5-арилфурфурах відкриває широкі можливості для перетворення їх у різноманітні арилфурановмісні гетероцикли.

З іншого боку відомо також, що сполуки, які містять імідазольний фрагмент, входять до складу ряду лікарських препаратів (нафтизин, клофелін, дибазол, метронідазол, вітамін В12) [5, 6].

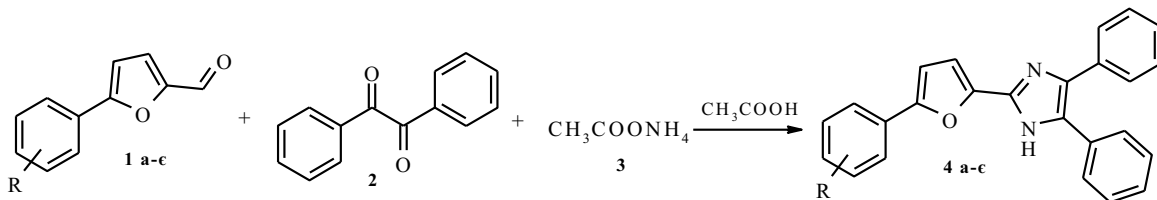
У цьому повідомленні ми робили спробу синтезувати сполуки, які містять обидва згадані фармакофорні фрагменти, використовуючи 5-арилфурфури 1.

Вихідним реагентом для одержання 5-арил-2-фуранкарбальдегідів 1 за допомогою реакції Меєрвейна є фурфурол – найпоширеніший та найдоступніший серед фуранових сполук. Арилюванням фурфуролу за методикою [7] одержували 5-арилфурфури 1а–є з виходами 25–60%.



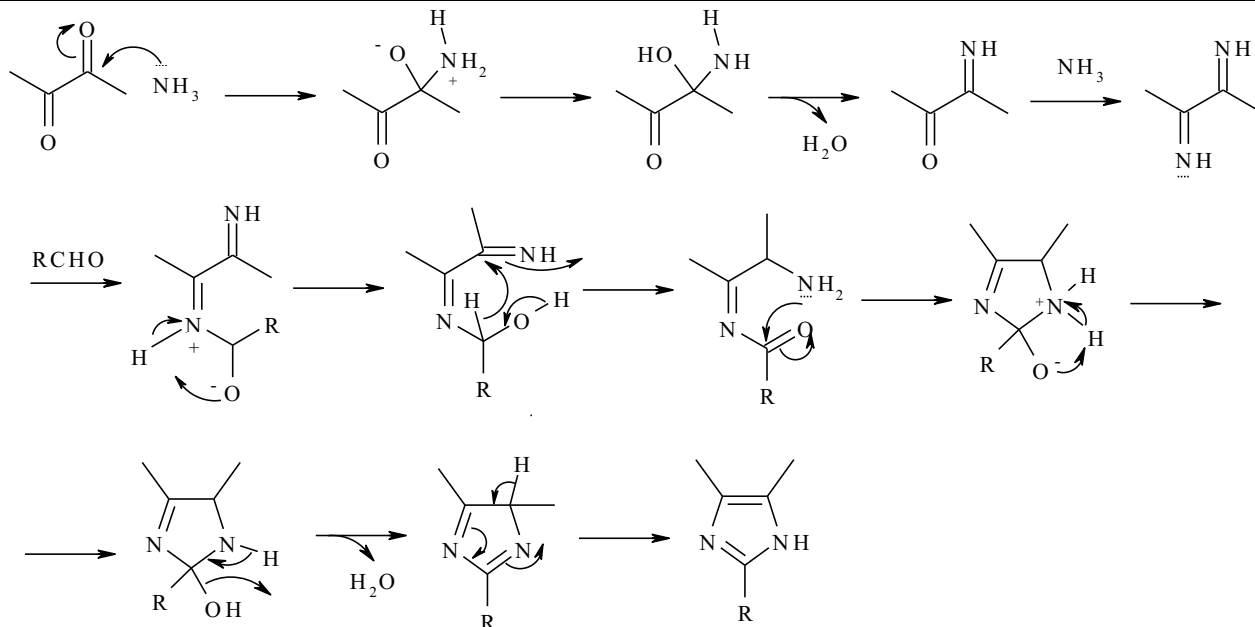
**1:** R = 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(а), 4-Bu(б), 4-CH<sub>3</sub>(в), 4-NO<sub>2</sub>(г), 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl (д), 2-Br-4-CH<sub>3</sub>(е), 4-F(є).

Ми дослідили поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів 1 у трикомпонентній циклізації з бензілом 2 та ацетатом амонію 3 в умовах реакції Радзішевського [5, 8–13]. Як показали досліді, при взаємодії 5-арилфурфури 1а–є з бензілом 2 в оцтовій кислоті в присутності надлишку ацетату амонію з виходами 60–80% утворюються похідні імідазолу 4а–є:



**4:** R = 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(а), 4-Bu(б), 4-CH<sub>3</sub>(в), 4-NO<sub>2</sub>(г), 3-CF<sub>3</sub>-4-Cl (д), 2-Br-4-CH<sub>3</sub>(е), 4-F(є).

Найімовірніше, аміак, який утворюється з ацетату амонію, реагує з α-дикарбонільною компонентою з утворенням α-діміну, який потім взаємодіє з 5-арилфурфурилом, замикаючи імідазольний цикл:



Слід відзначити, що розчини деяких 2-(5-арил-2-фурил)-4,5діарил-1*H*-імідазолів **4** при опроміненні ультрафіолетом в діапазоні довжин хвиль 264–405 нм виявляють інтенсивну люмінесценцію.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Хімічні зміщення ( $\delta$ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2.50 м.ч.). Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову. Одержані спектри розглядали на підставі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару. Кількісний вміст розраховували за співвідношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі.

#### Методика одержання 2-(5-арил-2-фурил)-4,5діарил-1*H*-імідазолів

Розчин 4.4 ммоль (0.92 г) бензилу **2**, 2 г ацетату амонію у 10 мл крижаної оцтової кислоти нагрівають при кипінні протягом 5 хв, після чого додають 4,4 ммоль відповідного 5-арилфурфуролу **1**. Суміш нагрівають, перемішуючи, при 100°C до моменту випадання осаду (5–10 хв). Після утворення осаду реакційну суміш охолоджують, розводять водою. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із суміші спирт–ДМФА.

**4-[5-(4,5-Дифеніл-1*H*-імідазоліл)-2-фурил]-1-бензолсульфамід (4а).** Вихід 77%, т. пл. 317–318 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 7.12 д (1H, Fu, *J* 3.0 Гц), 7.29–7.57 м (13H), 7.89 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.2 Гц), 8.07 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.2 Гц), 13.05 с (1H, NH). Знайдено, %: С 67.97; Н 4.26; N 9.43. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано %: С 68.01; Н 4.34; N 9.52.

**2-[5-(4-Бутилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазол (4б).** Вихід 80%, т. пл. 227–228°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.89 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* 7.0 Гц), 1.27–1.38 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51–1.63 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.60 т (2H, CH<sub>2</sub>Ar, *J* 7.4 Гц), 7.04 с (1H, Fu), 7.19–7.55 м (13H), 7.79 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 7.6 Гц), 12.88 с (1H, NH). Мас-спектр *m/z* (I, %): 418 (M<sup>+</sup>, 100); 375 (M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 28). Знайдено, %: С 83.11; Н 6.14; N 6.49. C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 83.22; Н 6.26; N 6.69.

**2-[5-(4-Метилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазол (4в).** Вихід 79%, т. пл. 312–313°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.95–7.06 м (2H), 7.21–7.58 м (12H), 7.77–7.82 м (2H), 12.74 с (1H, NH). Мас-спектр *m/z* (I, %): 376 (M<sup>+</sup>, 100). Знайдено, %: С 82.78; Н 5.28; N 7.54. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 82.95; Н 5.35; N 7.44.

**2-[5-(4-Нітрофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазол (4г).** Вихід 65%, т. пл. 311–312°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 7.15 д (1H, Fu, *J* 3.2 Гц), 7.74–7.19 м (11H), 8.13 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.3 Гц), 8.32 т (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 9.0 Гц), 13.09 с (1H, NH). Мас-спектр *m/z* (I, %): 407 (M<sup>+</sup>, 100). Знайдено, %: С 73.65; Н 4.09; N 10.16. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано %: С 73.70; Н 4.21; N 10.31.

**2-[5-(4-Хлоро-3-трифлорометилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1*H*-імідазол (4д).** Вихід 65%, т. пл. 262–263°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 7.10 д (1H, Fu, *J* 3.2 Гц), 6.29–6.58 м (11H), 7.83 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.1 Гц), 8.19 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.5 Гц), 8.27 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 13.03 с (1H, NH). Мас-спектр *m/z* (I, %): 464 (M<sup>+</sup>, 100). Знайдено, %: С 67.09; Н 3.32; N 6.19. C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 67.18; Н 3.47; N 6.03.

**2-[5-(2-Бromo-4-метилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1H-імідазол (4e).** Вихід 59%, т. пл. 251–252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.10 д (1H, Fu, J 3.2 Гц), 7.63–7.20 м (13H), 8.01 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J 8.0 Гц), 12.97 с (1H, HN). Мас-спектр *m/z* (I, %): 456 (M+1, 100). Знайдено, %: С 68.32; Н 4.15; N 6.01. C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 68.58; Н 4.21; N 6.15.

**2-[5-(4-Флуорофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1H-імідазол (4с).** Вихід 68%, т. пл. 292–293°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.04 д (1H, Fu, J 3.3 Гц), 7.10 д (1H, Fu, J 3.2 Гц), 7.57–7.22 м (12H), 7.99–7.90 м (2H), 12.92 с (1H, HN). Мас-спектр *m/z* (I, %): 380 (M<sup>+</sup>, 100). Знайдено, %: С 78.81; Н 4.32; N 7.28. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 78.93; Н 4.50; N 7.36.

### РЕЗЮМЕ

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди реагують з 1,2-дифенілетандіоном та ацетатом амонію в умовах реакції Радзішевського з утворенням 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-діарил-1H-імідазолів. Відзначено інтенсивну люмінесценцію деяких одержаних 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-діарил-1H-імідазолів.

### РЕЗЮМЕ

5-Aryl-2-furancarbaldehydes react with 1,2-diphenylethanedione and ammonia acetate in the Radsiszewski reaction conditions to form 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole. Intense luminescence for some 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole was observed.

### SUMMARY

5-Aryl-2-furancarbaldehydes react with 1,2-diphenylethanedione and ammonia acetate in the Radsiszewski reaction conditions to form 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole. Intense luminescence for some 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole was observed.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію / М. Обушак, Ю. Горак, Р. Литвин [та ін.] // Праці НТШ. Хем. і біохем. – 2007. – Т. 18. – С. 69–86.
2. Mc Clure M. S. A practical one-pot synthesis of 5-aryl-2-furaldehydes / M.S. Mc Clure, F. Roschangar, S.S. Hodson [et al.] // Synthesis. – 2001. – N 11. – P. 1681–1685.
3. Lee S. (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as Cardioprotectives through the Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Isoform-1 / Sunkyung Lee, Kyu Yang Yi, Sun Kyung Hwang [et. al.] // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48, № 8. – P. 2882–2891.
4. 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.
5. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett. – London: Academic Press, 1997. – 265 p.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2002. Т. 1: 540 с.; Т. 2: 608 с.
7. Арирование фурановых соединений солями арильдиазония / Н.Д. Обушак, Н.И. Ганущак, А.И. Лесюк [и др.] // Журн. орган. химии. – 1990. – Т. 26. – Вып. 4. – С. 873–880.
8. Radsiszewski V. Ueber Glyoxalin und seine Homologe / V. Radsiszewski // Chem. Ber. – 1882. – B. 15. – S. 2706–2708.
9. Wang Z. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Z. Wang. – Wiley Verlag, 2009. – Vol. 3. – P. 2293.
10. Tymoshenko D. O. On the development of organic chemistry in Ukraine / D. O. Tymoshenko // ARKIVOC. – 2005. –VIII. – P. 1–3.
11. Grimmett M.R. Imidazoles: In Science of Synthesis / Neier R., ed. – Stuttgart: Thieme, 2002. – Vol. 12. – P. 325–528.
12. Grimmett, M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Katritzky, A.R.; Rees, C.W., eds. – Oxford: Pergamon, 1984. – Vol. 5. – P. 457–498.
13. Marques M.V. Metal Chloride Hydrates as Lewis Acid Catalysts in Multicomponent Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazoles or 2,4,5-Triaryloxazoles / M. V. Marques, M. M. Ruthner, L. A. M. Fontoura [et al.]// J. Braz. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. – 171–179.

Поступило до редакції 24.06.2014 р.

**С. В. Половкович**

**Національний університет „Львівська політехніка”**

УДК 547-304.9-32-304.2

## 1,4-НАФТОХІНОНИ В РЕАКЦІЯХ [3+2]- І [4+2]-ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ ТА QSAR-ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Більшість сучасних лікарських речовин являють собою хімічні сполуки поліциклічної будови з багатьма гетероатомами та великою кількістю різноманітних замісників. Практично всі нові лікарські речовини одержують завдяки створенню потужних комбінаторних бібліотек. Синтез подібних молекул можливий як мікробіологічним та біотехнологічним методами, але основним надточним та високопродуктивним залишається тонкий органічний синтез. Для конструювання складних молекул і наступної реалізації їх синтезу обов'язковим є використання речовин з декількома реакційноздатними центрами. Проведення синтезу з отриманням сполук потрібної будови вимагає значної експериментальної