

активность. По полученным результатам все представленные соединения с вероятностью выше 50% могут проявлять свойства неспецифического ингибитора сериновых протеаз. Кроме того, у полученных соединений выявлены следующие активности: антиастматическая, лечение атеро-склероза, цитотоксическая, ингибитор  $\beta$ -глюкоронидазы, антиаллергенная, аналог инсулина, ингибитор хлоридпероксидазы.

В результате выполненных исследований получены результаты компьютерного прогноза биологической активности производных оксазол-5-она. Было определено, что некоторые синтезированные соединения могут проявлять противоопухолевое, антиастматическое и антиаллергенное действия. Для углублённых исследований в качестве потенциального противоопухолевого средства предлагаются продукты № 3 и № 5, в качестве антиастматического средства - продукт № 3. Благодаря этим данным открывается перспектива дальнейшего исследования полученных соединений.

**Список литературы:** 1. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, С. 8-12. 2. *Молева В. И.* Прогноз биологической активности в ряду производных хинолина на основе выявления связей «химическая структура - противомикробная активность - токсичность» в вычислительном эксперименте - Харьков, Провизор, 1998 - С. 57. 3. *Красовицкий Б.М., Болотин Б.М.* Органические люминофоры. - М: Химия, 1984 – С. 255. 4. *Красовицкий Б.М., Лысова И.В., Колмогорова С.Н., Шилова Г.И., Афанасиади Л.М., Суров Ю.Н.* Люминесцентные азлактоновые красители для полиэфирных волокон - Иваново, Перспективы развития химии и технологии крашения и синтеза красителей, 1989 - С. 5-8. 5. *Красовицкий Б.М., Лысова И.В., Афанасиади Л.М.* Синтез и спектрально-люминесцентные свойства 2-арил-4-бензилиденоксазол-5-онов - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1980, № 7 - С.909-911. 6. *Красовицкий Б.М., Юдашкин А.В., Лысова И.В., Афанасиади Л.М., Липкин А.Е.* 4-гетарилиден-2-ариллоксазол-5-оны - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1979, № 12 - С.1624-1627.

*Поступила в редколлегию 12.03.2011*

**УДК 547.724**

**В.В. ШТАМБУРГ**, канд. хим. наук, старш. преподаватель, НТУ «ХПИ»

**А.А. АНИЩЕНКО**, канд. хим. наук, доц., ДНУ, г. Днепропетровск

**В.Г. ШТАМБУРГ**, док. хим. наук, проф., ГВУЗ «УГХТУ»,

г. Днепропетровск

**А.В. ПЛЕТЕНЕЦ**, асп., ДНУ, г. Днепропетровск

**А.А. ХАПАТЬКО**, студ., НТУ «ХПИ», г. Харьков

**А.В. МАЗЕПА**, канд. хим. наук, ст. научн. сотр., Институт физической химии им. А.В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

### **СИНТЕЗ 2-ГИДРОКСИ-2(5'-МЕТИЛФУРИЛ-2')-1-АРИЛЭТАН-1-ОНОВ**

У разі взаємодії 2-метилфурану з 4-Х-фенілглюксалями (X = H, F, Cl, Br) at при кімнатній температурі селективно утворюються 2-гідрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-арилетан-1-они.

The 2-methylfuran reacts with 4-X-phenylglyoxales (X = H, F, Cl, Br) at room temperature selectively giving 2-hydroxy-2(5'-methylfuryl-2')-1-arylethan-1-ones.

Фенилглиоксаль и 2-тиенилглиоксаль взаимодействуют с *N,N*-диметилгидразоном фурфурола в отсутствие кислот Льюиса с образованием продуктов электрофильного замещения в фурановом ядре –  $\alpha$ -ацилоинов, 2-гидрокси-2-фурил-1-фенил(тиенил)этан-1-онов **1,2** [1-3] (см. рис.1).

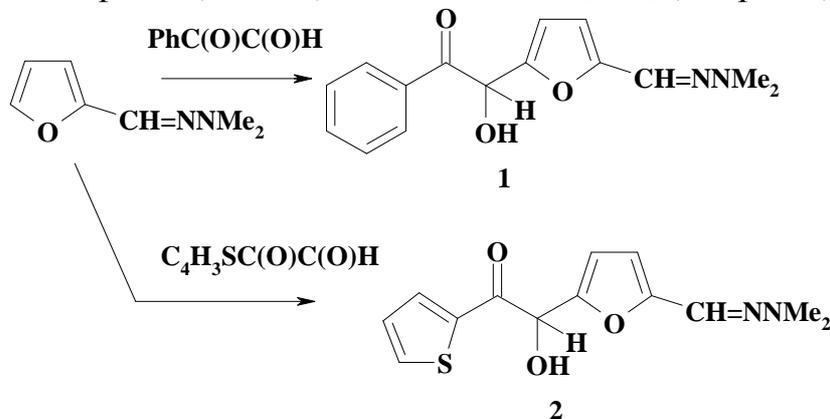


Рис.1. Схема образования  $\alpha$ -ацилоинов **1,2**

Аналогичным образом 2-тиенилглиоксаль реагирует с 2-метилфураном с образованием  $\alpha$ -ацилоина, 2-гидрокси-2-фурил-1-(тиенил)этан-1-она **3** [3,4] (см. рис.2).

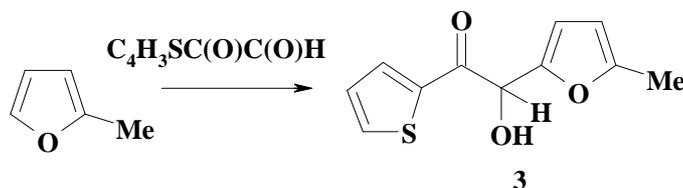


Рис.2. Схема взаимодействия 2-метилфурана с 2-тиенилглиоксалем

В то же время взаимодействие 4-галюидфенилглиокселей 4-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)C(O)H (X = Cl, Br) с *N,N*-диметилгидразоном фурфурола при комнатной температуре приводит к  $\beta$ -ацилоинам. 2-гидрокси-2-арил-1-фурилэтан-1-онам **5a,b**, через промежуточное образование  $\alpha$ -ацилоинов, 2-гидрокси-2-фурил-1-арилэтан-1-онов **4a,b**, склонных к спонтанной  $\alpha \rightarrow \beta$  ацилоиновой изомеризации [5-7] (см. рис.3).

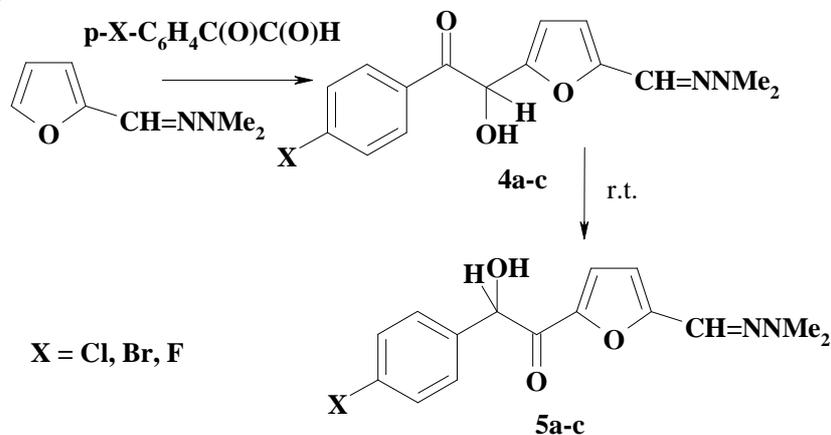


Рис.3. Схема взаимодействия 4-галюидфенилглиокселей с *N,N*-диметилгидразоном фурфурола

4-Фторфенилглиоксаль с *N,N*-диметилгидразоном фурфурола селективно образует  $\alpha$ -ацилоин, 2-гидрокси-2-фурил-1-арилэтан-1-он **4с**. Однако за несколько месяцев последний спонтанно изомеризуется в  $\beta$ -ацилоин, 2-гидрокси-2-арил-1-фурилэтан-1-он **5с** [7].

Закономерно возник вопрос – а будет ли взаимодействие фенил- и 4-галогидфенилглиокселей с 2-метилфураном сопровождаться протеканием спонтанной  $\alpha \rightarrow \beta$  ацилоиновой изомеризации? Поэтому нами было изучено взаимодействие фенилглиокселя и 4-галогидфенилглиокселей с 2-метилфураном. Оказалось, что фенилглиоксаль при комнатной температуре с 2-метилфураном в соотношении 1:1 образует  $\alpha$ -ацилоин, 2-гидрокси-2-фурил-1-арилэтан-1-он **6** (предварительное сообщение [8], см. рис. 4).

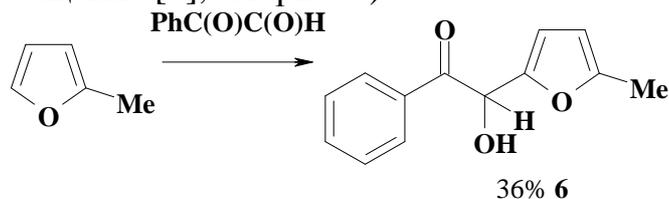


Рис.4. Схема взаимодействия 2-метилфурана с фенилглиоксалем

$\alpha$ -Ацилоиновая структура гидроксикетона **6** однозначно подтверждается данными спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектра (см. рис. 5). При распаде молекулярного иона соединения **6** доминирует образование катиона «бензильного» типа с  $m/z$  111 (100%) и бензоильного катиона с  $m/z$  105 (98%).

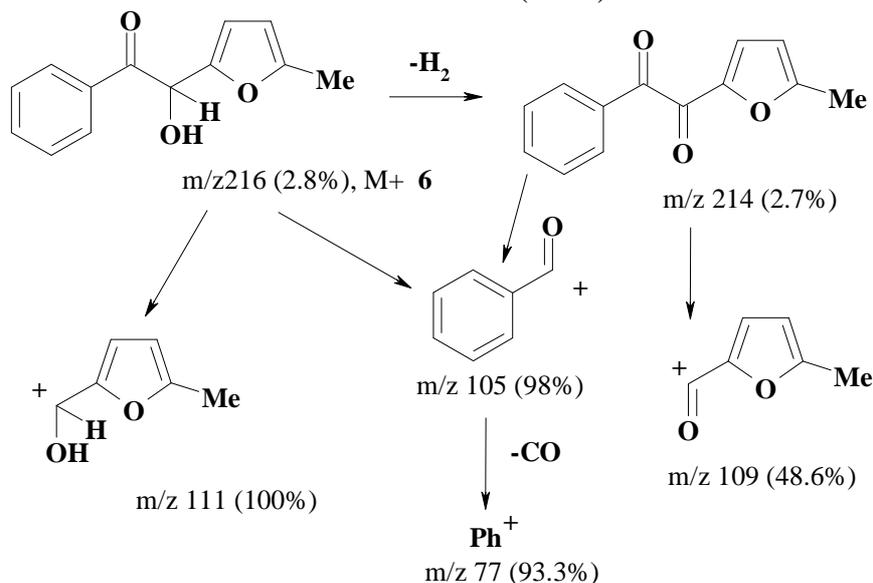
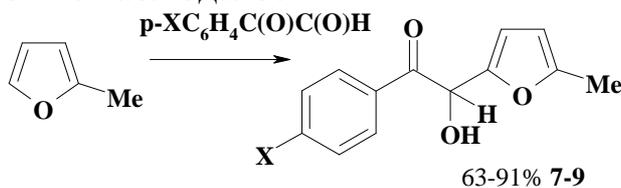


Рис.5. Схема распада молекулярного иона соединения **6** в режиме EI

Аналогично протекает взаимодействие 4-галогидфенилглиокселей с 2-метилфураном (см. рис. 6), приводящее к селективному образованию  $\alpha$ -ацилоинов, 2-гидрокси-2-(5'-метилфурил-2')-1-арилэтан-1-онам **7-9**. Образования изомерных  $\beta$ -ацилоинов не наблюдалось.



X = F (7), Cl (8), Br (9)

Рис.6. Схема взаимодействия 2-метилфурана с 4- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{C(O)C(O)H}$

Строение соединений **7-9** однозначно доказывается данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК-спектров и масс-спектров. В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы в районе  $3437 - 3440 \text{ см}^{-1}$  и ароматической карбонильной группы в районе  $1700 - 1695 \text{ см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  разница в значениях химических сдвигов протонов фуранового кольца находится в пределах превышает 0,3 м.д. (см. табл. 1), тогда как в 1-(2'-тиенил)-2-(2''-фурил)этан-1,2-диолах она составляет 1 м.д. и больше [4]. В  $\alpha$ -ацилоинах **1,2** данная разница значений химических сдвигов еще меньше [2-4].

Таблица 1. Химические сдвиги фурановых протонов в 2-гидрокси-2-(5'-метилфурил-2')-1-арилэтан-1-олах  $\text{ArC(=O)CHON(C}_4\text{H}_2\text{O)-Me-5}$  **6-9**.

соединение	Ar	$\sigma \text{ H}_{\text{Fur}}$ , м.д.	
		$\text{H}_{\text{Fur}}^3$	$\text{H}_{\text{Fur}}^4$
<b>6</b>	Ph	6.20	5.89
<b>7</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	6.21	5.91
<b>8</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	6.21	5.90
<b>9</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	6.21	5.90
<b>3</b> [4]	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	6.31	5.94

В масс-спектрах (режим FAB,  $\text{K}^+$ ) соединений **7,8** кроме пиков реперных ионов  $[\text{M}+\text{K}]^+$  доминируют пики ионов  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  с  $m/z$  217 (**7**) и  $m/z$  235 и 233 (**8**), а также характеристичные пики ацильных катионов  $\text{HalC}_6\text{H}_4\text{C}^+(\text{=O})$  с  $m/z$  123 ( $\text{Hal} = \text{F}$ , **7**),  $m/z$  141 и 139 ( $\text{Hal} = \text{Cl}$ , **8**).

Таким образом найдено, что взаимодействие арилглиокселей с 2-метилфураном при комнатной температуре является удобным путем получения 2-гидрокси-2-(5'-метилфурил-2')-1-арилэтан-1-онов. Протекания спонтанной  $\alpha \rightarrow \beta$  ацилоиновой изомеризации не наблюдается.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометрах "Varian VXR-300" (300 МГц)  $\text{Me}_4\text{Si}$  в качестве внутреннего стандарта; приведены значения  $\delta$ , м.д., КССВ ( $J$ ), Гц. ИК-спектры записывали на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Масс-спектры записаны в режимах электронного удара (EI) и FAB (Fast Atom Bombarded, метод десорбционной ионизации,  $\text{K}^+$ -матрица) на приборе VG 70-10EQ. Дихлорметан абсолютировали кипячением и перегонкой над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , гексан и бензол абсолютировали кипячением и перегонкой над натрием.

**2-Гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-фенилэтан-1-он 6.** Раствор 1,341 г (10,00 моль) фенилглиоксаля и 0,821 г (10,00 ммоль) 2-метилфурана в 8 мл бензола в запаянной ампуле выдерживали при  $25 - 26^\circ\text{C}$  в течение 331 ч, затем ампулу вскрыли, реакционную смесь перенесли в колбу, удалили растворитель в вакууме, остаток обработали 10 мл  $\text{CCl}_4$ , отфильтровали твердую фазу, сушили в вакууме. Получено 0,778 г (36 %) 2-гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-фенилэтан-1-она **6**, бесцветные кристаллы, т.пл.  $104 - 107^\circ\text{C}$ , после перекристаллизации т.пл.  $111 - 112^\circ\text{C}$  (гексан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.20 с (3H, Me); 4.34 д (1H,  $\text{CHON}$ ,  $^3J = 4.6$  Гц); 5.89 д (1H,  $\text{H}_{\text{Fur}}^4$ ,  $^3J = 2.0$  Гц); 5.97 д (1H,  $\text{CHON}$ ,  $^3J = 4.6$  Гц); 6.20 д (1H,  $\text{H}_{\text{Fur}}^3$ ,  $^3J = 2.0$  Гц); 7.43 т (2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}^{3,5}$ ,  $^3J = 7.5$  Гц); 7.55 т (2H,

$H_{Ph}^4$ ,  $^3J = 7.5$  Гц); 7.96 д (2H,  $H_{Ph}^{2,6}$ ,  $^3J = 7.5$  Гц). Масс-спектр (EI, m/z ( $I_{отн.}$ , %)): 216  $M^+$  (2.8), 215  $[M-H]^+$  (0.3), 214  $[M-H_2]^+$  (2.7), 111  $[M-Bz]^+$  (100), 109 (48.6), 105  $Bz^+$  (98.0), 77  $Ph^+$  (93.3). Найдено (%): C 72.15, H 5.74.  $C_{13}H_{12}O_3$ . Вычислено (%): C 72.21, H 5.59.

**2-Гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-фторфенил)этан-1-он 7.** Раствор 0,444 г (2,918 ммоль) 4-фторфенилглиоксаля и 0,730 г (8,892 ммоль) 2-метилфурана в 9 мл абс. бензола в запаянной ампуле выдерживали при 17 – 19 °С 600 ч в темноте, затем ампулу вскрыли. реакционную смесь упарили в вакууме 20 мм рт. ст., остаток перекристаллизовывали из смеси  $CH_2Cl_2$  – гексан. Получено 0,575 г (84%) 2-гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-фторфенил)этан-1-она **7**, желтоватые кристаллы, т.пл. 90 – 92 °С ( $CH_2Cl_2$  – гексан). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 2.22 с (3H, Me); 4.34 уш. с (1H,  $\underline{CHON}$ ); 5.91 уш. с (2H,  $H_{Fur}^4$  и OH); 6.21 д (1H,  $H_{Fur}^3$ ,  $^3J = 3.0$  Гц); 7.11 дд (2H,  $H_{C_6H_4}^{3,5}$ ,  $^3J = 8.4$  Гц,  $^{H-F}J = 8.4$  Гц); 8.00 дд (2H,  $H_{C_6H_4}^{2,6}$ ,  $^3J = 8.4$  Гц,  $^{H-F}J = 8.4$  Гц). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3440 (OH), 1698 (C=O). Масс-спектр (EI, m/z ( $I_{отн.}$ , %)): 123  $[FC_6H_4C(O)^+]$  (100). Масс-спектр (FAB,  $K^+$ , m/z( $I_{отн.}$ , %)): 273  $[M+K]^+$  (16), 217  $[M+H-H_2O]^+$  (100), 123  $[FC_6H_4C(O)^+]$  (53). Найдено (%): C 66.31, H 4.93.  $C_{13}H_{11}FO_3$ . Вычислено (%): C 66.66, H 4.73.

**2-Гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-хлорфенил)этан-1-он 8.** Раствор 0,198 г (1,174 ммоль) 4-хлорфенилглиоксаля и 0,346 г (4,215 ммоль) 2-метилфуранав 9 мл абс.  $CH_2Cl_2$  в запаянной ампуле при 20 – 23 °С в темноте выдерживали 120 ч, затем ампулу вскрыли, реакционную смесь упарили в вакууме 30 мм рт. ст до объема 1 мл, к остатку добавили 5 мл гексана. Выдерживали 4 суток при 5 °С, отфильтровали выпавший осадок. Получено 0,269 г (91%) 2-гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-хлорфенил)этан-1-она **8**, светло-желтые кристаллы, т.пл. 86 – 88 °С (гексан). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 2.22 с (3H, Me); 4.31 д (1H,  $\underline{CHON}$ ,  $^3J = 6,0$  Гц); 5.90 д и уш.с (2H,  $H_{Fur}^4$  и OH,  $^3J = 3.0$  Гц); 6.21 д (1H,  $H_{Fur}^3$ ,  $^3J = 3.0$  Гц); 7.41 д (2H,  $H_{C_6H_4}^{3,5}$ ,  $^3J = 8.1$  Гц); 7.90 д (2H,  $H_{C_6H_4}^{2,6}$ ,  $^3J = 8.1$  Гц). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3437 (OH), 1695 (C=O). Масс-спектр (FAB,  $K^+$ , m/z( $I_{отн.}$ , %)): 291  $[M+K]^+$  (20), 289  $[M+K]^+$  (49), 235  $[M+H-H_2O]^+$  (45), 233  $[M+H-H_2O]^+$  (100), 141  $[ClC_6H_4C(O)^+]$  (14), 139  $[ClC_6H_4C(O)^+]$  (38). Найдено (%): C 62.10, H 4.55.  $C_{13}H_{11}ClO_3$ . Вычислено (%): C 62.29, H 4.42.

**2-Гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-бромфенил)этан-1-он 9.** Раствор 0,637 г (2,99 ммоль) 4-бромфенилглиоксаля и 0,740 г (9,01 ммоль) 2-метилфурана в 8 мл бензола выдерживали в запаянной ампуле под. аргоном при 20°С в теч. 600 ч, затем ампулу вскрыли, отфильтровали осадок, промыли бензолом. Объединенный бензольный фильтрат упарили в вакууме 10 мм рт. ст., остаток проэкстрагировали 3 мл  $CCl_4$ , добавили 10 мл гексана, отфильтровали выпавший осадок, фильтрат упарили в вакууме. Получено 0,558 г (63 %) 2-гидрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-(4''-бромфенил)этан-1-она **9**, желтое твердое вещество, т.пл. 69 – 70 °С ( $CH_2Cl_2$  - гексан). Спектр ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ ): 2.22 с (3H, Me); 4.30 уш. с (1H,  $\underline{CHON}$ ); 5.90 уш.с (2H,  $H_{Fur}^4$  и OH); 6.21 д (1H,  $H_{Fur}^3$ ,  $^3J = 3,0$  Гц); 7.58 д (2H,  $H_{C_6H_4}^{3,5}$ ,  $^3J = 8.7$  Гц); 7.82 д (2H,  $H_{C_6H_4}^{2,6}$ ,  $^3J = 8,7$  Гц). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3440 (OH), 1700 (C=O). Найдено (%): C 53.08, H 3.82.  $C_{13}H_{11}BrO_3$ . Вычислено(%): C 52.91, H 3.76.

**Список литературы:** 1. Штамбург В.Г., Анищенко А.О., Ивонін С.П. 3-Арил-2-фурилхіноксаліни // Міжнародна конференція «Хімія азотовмісних гетероциклів. ХАГ - 2000» : Тез. доп. – Харків, 2000. – С.117. 2. Ивонин С.П., Анищенко А.А., Самуха А.В., Лопандин А.В., Сердюк В.Н., Плешкова А.П., Штамбург В.Г. Арилфуриллацилоины // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Хімія – 2000. – Вип. 5. – С. 27 – 32. 3. Штамбург В.Г., Анищенко А.А., Штамбург В.В., Плешкова А.П., Лопандин А.В., Дмитрова И.С., Ивонин С.П. Синтез несимметричных ацилоинов и их гетероаналогов на основе 2-тиенилглиоксала // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Хімія – 2002. – Вип. 8. – С. 49 – 56. 4. Штамбург В.В., Анищенко А.А., Дистанов В.Б., Успенский Б.В., Герасименко М.В., Штамбург В.Г. Синтез 1-(2'-тиенил)-2-(2''-фурил)дионов-1,2 // Вопросы химии и хим. Технологии. 2010, №6. – С.33 – 36. 5. Штамбург В.Г., Анищенко А.А., Клоц Е.А. 2-арил-1-(2-фурил)-ацилоины. Возможность непосредственного получения из N,N-диметилгидразона фурфурола // Вісн. Дніпропетр. Ун-ту. Хімія – 2003.. – Вип. 9. – С. 67 – 70. 6. Анищенко А.А., Штамбург В.В., Дистанов В.Б., Мазена А.В. Спонтанная  $\alpha$ - $\beta$  ацилоиновая изомеризация при комнатной температуре. Конденсация 4-хлорфенилглиоксала с N,N-диметилгидразоном фурфурола // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Хімія – 2006, № 8.. – Вип. 12. – С. 63 – 68. 7. Анищенко А.А., Штамбург В.В., Клоц Е.А., Мазена А.В., Плетенец А.В., Штамбург В.Г. Кондесация 4-галоидфенилглиоксала с N,N-диметилгидразоном фурфурола. Новые случаи спонтанной ацилоиновой изомеризации. // Вісн. Дніпропетр. Ун-ту. Хімія – 2009, № 3/1.. – Вип. 15. – С. 146 – 151. 8. Ivonin S.P., Lapandin A.V., Shtamburg V.G., Anishchenko A.A. Reaction of Aryl glyoxals with Electron-Rich Benzenes and  $\pi$ -Excessive Heterocycles. Facile Synthesis of Heteroaryl  $\alpha$ -Acylones // Synth. Commun. – 2004. – V. 34, N 3. – P.451 – 461.

*Поступила в редколлегию 19.03.2011*