



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78470** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 209/00
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)

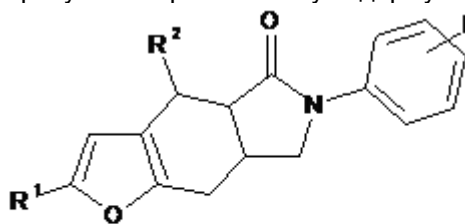
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 08679	(72) Винахідник(и): Горак Юрій Ігорович (UA), Обушак Микола Дмитрович (UA), Литвин Роман Зіновійович (UA), Гомза Юрій Володимирович (UA), Матійчук Василь Степанович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.07.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА, вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 4a,5,6,7,7a,8-ГЕКСАГІДРО-4Н-ФУРО[2,3f]ІЗОІНДОЛ-5-ОНІВ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання заміщених 4a,5,6,7,7a,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-онів включає взаємодію амінів фуранового ряду з ангідридами ненасичених кислот в органічному розчиннику. Як аміни використовують N-арил-3-(2-фурил)аліламіни або N-арил-3-(5-арил-2-фурил)аліламіни, як ангідриди - хлорангідриди арилакрилових кислот. Як розчинник - діоксан за присутності триетиламіну і одержують сполуки загальної формули

**UA 78470 U**

Корисна модель стосується органічної хімії, а саме способів одержання корисних органічних сполук, які можуть бути використані у фармакології як лікарські препарати, зокрема аналоги лігнанів і гетеролігнанів, що виявляють протиракову, антиревматичну та антиастматичну активність.

Відомий спосіб отримання ізоіндолів [Бабичев Ф.С., Химия изоиндола / Ф.С. Бабичев В.А. Ковтуненко. - К., Наук, думка, 1983.-280 с] за яким четвертинні солі ізоіндолінію піддають дії сильних основ - спосіб Віттіґа, де при взаємодії еквівалентних кількостей ефірного розчину феніллітію і броміду N, N-диметилізоіндолінію в інертній атмосфері одержують N-метилізоіндол з виходом 74 %.

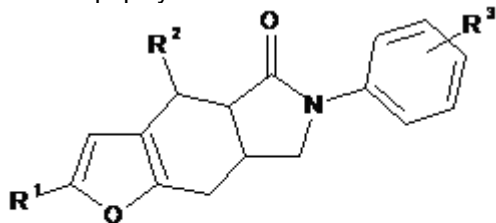
Недоліками способу є низька відтворюваність результатів, а також важкодоступність вихідних речовин.

Найближчим за технічною суттю - прототипом - є спосіб одержання ізоіндолакарбонових кислот [Zubkov F.I. Thermal and catalytic intramolecular [4+2]-cycloaddition in 2-alkenylfurans / FI Zubkov, E.V. Nikitina, A.V. Varlamov //Russian Chemical Reviews.-2005. - Vol. 74, № 7. - P. 639-669], який полягає в реакції [4+2]-циклоприєднання, де фурфурилами́ни реагують з малеїновим ангідридом у бензолі так, що відбувається N-ацилювання з наступною внутрішньомолекулярною реакцією циклоприєднання, в результаті чого формується біциклічна конденсована гетеросистема.

Недоліком способу є незначна варіативність замісників у положенні 2 фуранового циклу та трансформація фуранового циклу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання заміщених 4a,5,6,7,7a,8-гексагідро-4H-фуоро[2,3f]ізоіндол-5-онів шляхом використання реагентів - хлорангідридів арилакрилових кислот в реакції[4+2]-циклоприєднання з доступними сполуками фуранового ряду, а саме N-арил-3-(2-фурил)аліламінами або N-арил-3-(5-арил-2-фурил)аліламінами, що дасть змогу одержувати цільові продукти із збереженням фуранового циклу та значно збільшити різноманітність замісників.

Поставлена задача досягається тим, що у способі одержання заміщених 4a,5,6,7,7a,8-гексагідро-4H-фуоро[2,3f]ізоіндол-5-онів, який включає взаємодію амінів фуранового ряду з ангідридами ненасичених кислот в органічному розчиннику, як аміни використовують N-арил-3-(2-фурил)аліламіни або N-арил-3-(5-арил-2-фурил)аліламіни, як ангідриди-хлорангідриди арилакрилових кислот, як розчинник - діоксан за присутності триетиламіну, і одержують сполуки загальної формули



де R¹ = H, арил,
R² = фурил, арил,
R³ = H, Alk, OAlk.

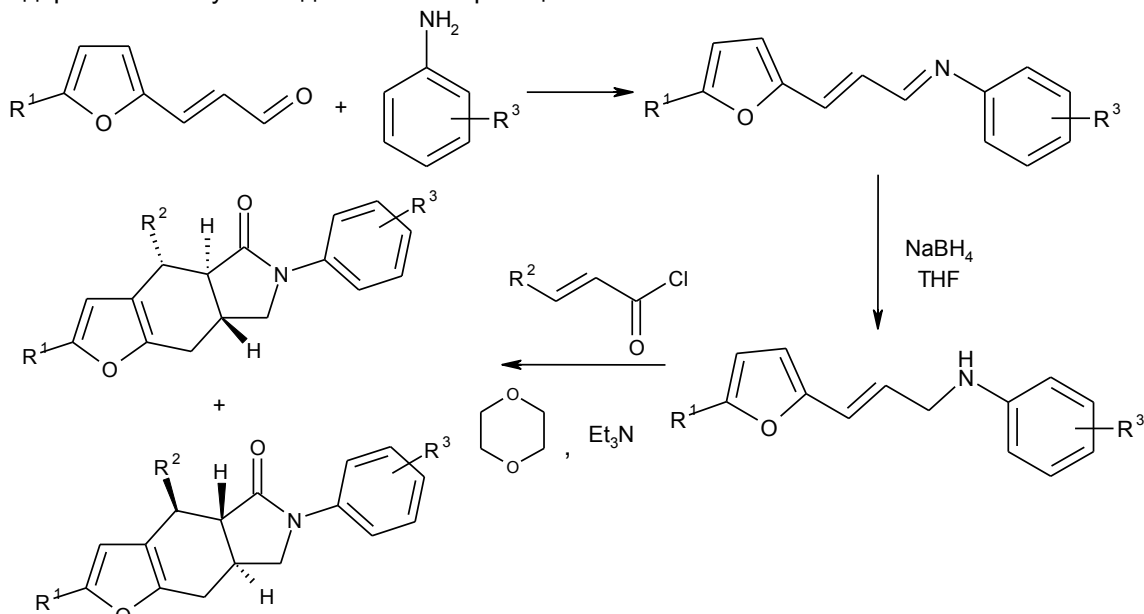
Автори вперше запропонували використати як вихідні сполуки 3-(2-фурил)акролеїн та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни. Вони реагують з ароматичними амінами, утворюючи основи Шиффа, а відновлення останніх борогідридом натрію у середовищі тетрагідрофурану отримують відповідно N-арил-3-(2-фурил)аліламіни або N-арил-3-(5-арил-2-фурил)аліламіни, які вступають в реакцію [4+2]-циклоприєднання з хлорангідридами арилакрилових кислот так, що фурановий цикл зберігається, а в реакцію вступає екзоциклічний подвійний зв'язок. При цьому формується фуроізоіндольна система з арильним фрагментом у шестичленному карбоциклі.

Спосіб можна проілюструвати прикладами, результати яких зведено у таблиці, де виходи наведені після перекристалізації. Підтверджено будову цих сполук даними спектроскопії ЯМР ¹H і ¹³C та елементним аналізом.

Заміщені 4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-они

№ сполуки	R ¹	R ²	R ³	Вихід, %	Т. пл, °С
1	H	C ₆ H ₅	4-OMe	85	188-189
2	H	Фурил	4-OMe	83	177-178
3	H	3,4,5-OMeC ₆ H ₂	4-OMe	87	237-238
4	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	3,4,5-OMeC ₆ H ₂	4-OMe	84	280-281

Одержання сполук 1-4 здійснюють за реакціями:



5 Приклад 1

До розчину 0,003 моль (0,7 г) 4-метоксифеніл-2-фуриаліламіну та 1 мл триетиламіну у 10 мл діоксану додають 0,003 моль (0,5 г) хлорангідриду коричної кислоти, суміш кип'ятять зі зворотним холодильником 7 год. Суміш охолоджують, розводять водою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із суміші спирт-ДМФА. Вихід 6-(4-метоксифеніл)-4-феніл-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-ону (1) 0,93 г (85 %).

Т. пл. 188-189 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, мЛ: (400 MHz, DMSO) 2,73-3,00 (3H, м); 3,72 (3H, с, OCH₃); 3,82 (4H, м,); 5,80 (1H, д, J=1,6 Гц, фуран); 6,91 (2H, д, J=8,8 Гц, C₆H₄); 7,24-7,30 (5H, м, C₆H₅); 7,44 (1H, д, J=1,6 Гц, фуран); 7,51 (2H, д, J=8,8 Гц, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C: (50 MHz, CDCl₃) 26,2; 37,0; 40,8; 50,8; 51,0; 55,2; 110,1; 113,7 (2C); 120,7 (2C); 122,1; 126,2; 127,9 (2C); 128,6 (2C); 133,0; 141,9; 142,8; 149,4; 155,5; 172,0.

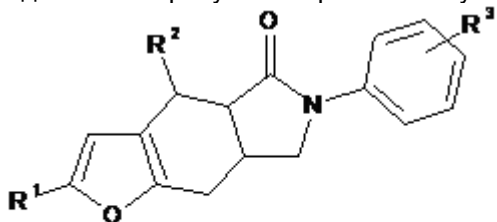
Приклад 2

6-(4-Метоксифеніл)-4-фурил-4а,5,6,7,7а, 8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-он (2) одержують аналогічно. Вихід 0,88 г (83 %). Т. пл. 175-176 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: (400 MHz, DMSO) 2,50-2,62 (1H, м); 2,73 (1H, д, J=12,7 і 3,4 Гц); 2,88-3,06 (2H, м); 3,72 (3H, с, OCH₃); 3,75-3,87 (2H, м); 4,10 (1H, д, J=9,8 Гц); 6,23 (1H, д, J=3,0 Гц, фуран); 6,32 (1H, д, J=2,9 Гц, фуран); 6,42 (1H, д, J=2,9 і 2,0 Гц, фуран); 6,93 (2H, д, J=6,8 Гц, C₆H₄); 7,54-7,62 (4H, м). Спектр ЯМР ¹³C: (50 MHz, CDCl₃) 23,9; 36,4; 41,4; 44,9; 50,9; 55,2; 105,6; 109,9; 110,4; 113,8 (2C); 119,4; 121,0 (2C); 132,8; 142,1; 142,2; 149,5; 154,6; 155,7; 172,2.

Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти - заміщені 4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-они, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти, зі збереженням фуранового циклу та значно розширити різноманітність замісників, що підтверджує одержання передбачуваного технічного результату.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб одержання заміщених 4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фууро[2,3f]ізоіндол-5-онів, що включає взаємодію амінів фуранового ряду з ангідридами ненасичених кислот в органічному розчиннику, який **відрізняється** тим, що як аміни використовують N-арил-3-(2-фурил)аліламіни або N-арил-3-(5-арил-2-фурил)аліламіни, як ангідриди - хлорангідриди арилакрилових кислот, як розчинник - діоксан за присутності триетиламіну і одержують сполуки загальної формули



- 10 де R¹ = H, арил,
R² = фурил, арил,
R³ = H, Alk, OAlk.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601