



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93927** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 209/00**  
**C07D 209/02** (2006.01)  
**C07D 209/44** (2006.01)

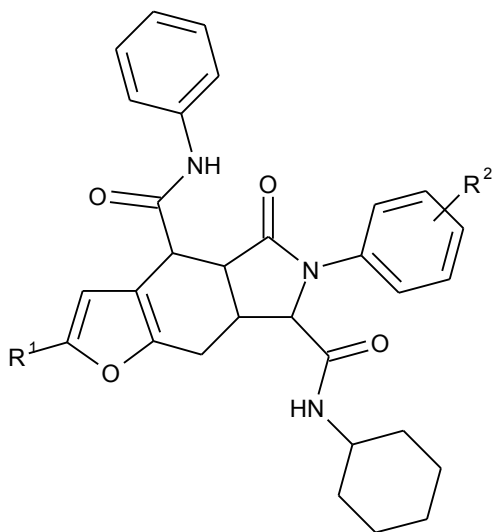
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: <b>u 2014 03922</b>	(72) Винахідник(и): <b>Горак Юрій Ігорович (UA), Литвин Роман Зіновійович (UA), Вахула Андрій Романович (UA), Гомза Юрій Володимирович (UA), Обушак Микола Дмитрович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>14.04.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА, вул. Університетська, 1, м. Львів, 79000 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.10.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.10.2014, Бюл.№ 20</b>	

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-АРИЛ-5-ОКСО-4А,5,6,7,7А,8-ГЕКСАГІДРО-4Н-ФУРО[2,3-*F*]ІЗОІНДОЛ-4,7-ДИКАРБОКСАМІДІВ****(57) Реферат:**

Спосіб одержання 6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів, за яким альдегіди фуранового ряду взаємодіють з ароматичним аміном, моноанлідом малеїнової кислоти і циклогексилізоціанідом у середовищі етанолу. Як альдегіди використовують 3-(2-фурил)акролеїн та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни та реакцію проводять в одному реакторі без зміни умов і одержують сполуки загальної формули:



де  $R^1 = H$ , арил;  
 $R^2 = \text{Alk}$ ,  $\text{OAlk}$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{Ac}$ .

**UA 93927 U**



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

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

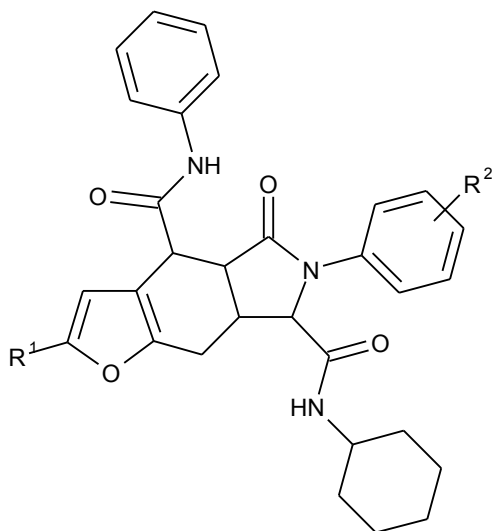
Недоліками способу є погана відтворюваність результатів - виходи ізоіндолів коливаються в широких межах, а також важкодоступність вихідних речовин.

Найближчим за технічною суттю (прототипом) є спосіб одержання ізоіндолдикарбоксамідів [Ilyin A., Complexity-Enhancing Acid-Promoted Rearrangement of Tricyclic Products of Tandem Ugi 4CC/Intramolecular Diels-Alder Reaction / A. Ilyin, V. Kysil, M. Krasavin, I. Kurashvili, A.V. Ivachtchenko // J. Org. Chem. - 2006. Vol. 71, № 25. - P. 9544-9547], який полягає у реакції [4+2]-циклоприєднання, де метилфурфурол вступає в реакцію Уґі з ароматичним аміном, циклогексилізоціанідом та моноанлідом малеїнової кислоти так, що утворений в результаті аддукт вступає у внутрішньомолекулярну реакцію циклоприєднання, в результаті чого формується біциклічна конденсована гетеросистема.

Недоліком способу є незначна варіативність замісників у положенні 5 фуранового циклу та трансформація фуранового фрагмента в ході реакції.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб одержання фуроізоіндолдикарбоксамідів шляхом введення арильних фрагментів у положення 5 фуранового циклу та використання в реакції Уґі доступних сполук фуранового ряду, а саме 2-фурилакролеїну та 5-арил-2-фурилакролеїнів, а також підбором умов, за яких реакція Уґі та внутрішньомолекулярне [2+4]-циклоприєднання буде відбуватись в одному реакторі, що дасть змогу одержувати цільові продукти, які містять фурановий та арилфурановий цикли, зменшити трудоемкість процесу і значно розширити межі цієї реакції.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 6-арил-5-оксо-4a,5,6,7,7a,8-гексагідро-4H-фуро[2,3-f]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів, за яким альдегіди фуранового ряду взаємодіють з ароматичним аміном, моноанлідом малеїнової кислоти і циклогексилізоціанідом у середовищі етанолу. При цьому як альдегіди використовують 3-(2-фурил)акролеїн та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни та реакцію проводять в одному реакторі без зміни умов і одержують сполуки загальної формули:



де  $R^1 = \text{H, арил}$ ;  
 $R^2 = \text{Alk, OAlk, COOEt, Ac.}$

Автори вперше запропонували використати 3-(2-фурил)акролеїн та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни як вихідні сполуки та підбрали умови для однореакторного проходження реакцій. Альдегіди реагують з ароматичними амінами, утворюючи основи Шиффа, які вступають в реакцію Уґі з моноанлідом малеїнової кислоти та циклогексилізоціанідом з утворенням

трикарбоксаміду, який вступає у внутрішньомолекулярну реакцію Дільса-Альдера з утворенням трициклічної конденсованої системи. Реакція Уї-Дільса-Альдера проходить в одному реакторі без зміни умов при кип'ятінні вихідних речовин у середовищі етанолу протягом 5-6 год.

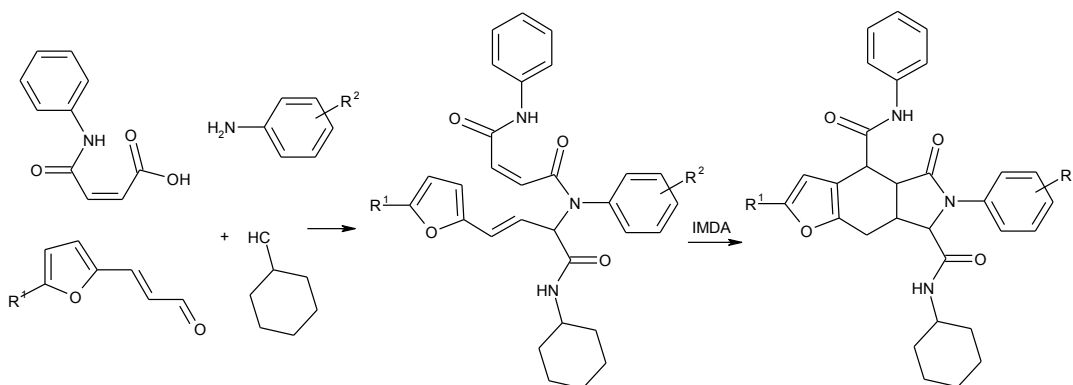
Спосіб можна проілюструвати прикладами, результати яких зведено у таблиці, де виходи наведені після перекристалізації. Склад і будову цих сполук підтверджено даними спектроскопії ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  та елементним аналізом.

Таблиця

6-Арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксаміди

№ сполуки	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Вихід, %	Т.пл., °C
1	2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$	4- $\text{CH}_3$	69	>360
2	H	4- $\text{CH}_3$	70	>300
3	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3$	64	244-245
4	2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3$	65	>300
5	2- $\text{FC}_6\text{H}_4$	4- $\text{CH}_3$	61	288-289
6	H	4- $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	66	>300
7	H	4- $\text{COOC}_2\text{H}_5$	69	>300
8	H	4- $\text{OC}_2\text{H}_5$	75	>300
9	H	4- $\text{OCH}_3$	71	270-271

Одержання сполук 1-9 здійснюють за такими реакціями:



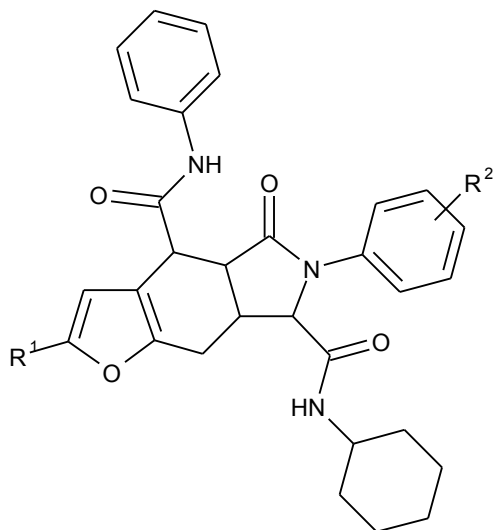
де  $\text{R}^1 = \text{H}$ , арил;  
 $\text{R}^2 = \text{Alk}$ ,  $\text{OAlk}$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{Ac}$ .

Приклад. До розчину 3,3 ммоль (0,32 г) 4-метиланіліну у 25 мл етанолу додають 3,3 ммоль (0,80 г) 3-(2-фурил)акролеїну, 3,3 ммоль (0,57 г) моноаніліду малеїнової кислоти та 3,3 ммоль (0,36 г) циклогексилізонітрилу, суміш кип'ятять протягом 5-6 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують з суміші етанол-ДМФА-вода. Вихід N7-циклогексил-N4-феніл-6-(4-метилфеніл)-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксаміду (2) 1,36 г (69 %). Т.пл. >360 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: (400 MHz, DMSO): 10.30 (с, 1H), 8.50 (д,  $J=7.7$  Гц, 1H), 7.63 (д,  $J=7.8$  Гц, 2H), 7.36 (д,  $J=8.5$  Гц, 2H), 7.31 (т,  $J=7.9$  Гц, 2H), 7.13 (д,  $J=8.5$  Гц, 2H), 7.06 (т,  $J=7.4$  Гц, 1H), 6.89 (т,  $J=2.5$  Гц, 1H), 5.58 (с, 1H), 5.40 (д,  $J=3.1$  Гц, 1H), 4.77 (д,  $J=8.1$  Гц, 1H), 3.83 (д,  $J=2.6$  Гц, 1H), 3.58 (с, 1H), 2.97-2.89 (м, 1H), 2.74 (д.д,  $J=12.3, 9.3$  Гц, 1H), 2.25 (с, 3H), 1.76 (м, 5H), 1.56 (д,  $J=11.5$  Гц, 1H), 1.33-1.15 (м, 5H).

Запропонований спосіб дає змогу одержувати цільові продукти -6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксаміди, використовуючи дешеві та легкодоступні вихідні реагенти, із збереженням фуранового циклу та значно розширити межі реакції, що підтверджує одержання передбачуваного технічного результату.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб одержання 6-арил-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагідро-4Н-фуоро[2,3-*f*]ізоіндол-4,7-дикарбоксамідів, за яким альдегіди фуранового ряду взаємодіють з ароматичним аміном, моноанлідом малеїнової кислоти і циклогексилізоціанідом у середовищі етанолу, який відрізняється тим, що як альдегіди використовують 3-(2-фурил)акролеїн та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни та реакцію проводять в одному реакторі без зміни умов і одержують сполуки загальної формули:



10

де  $R^1 = H$ , арил;  
 $R^2 = Alk$ ,  $OAlk$ ,  $COOEt$ ,  $Ac$ .

---

 Комп'ютерна верстка А. Крулевський
 

---



---

 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