



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 2. С. 137–142
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2025, vol. 25, iss. 2, pp. 137–142
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-137-142>, EDN: DNIXYR

Научная статья.
УДК 547.725+547.831.8

Новый вариант реакции Фридлендера в синтезе 7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-онов



И. С. Зотова , Я. Ю. Куличихина, Ю. А. Ковыгин

Воронежский государственный университет, Россия, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

Зотова Ирина Сергеевна, магистрант кафедры органической химии, zotova@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3179-5351>

Куличихина Яна Юрьевна, кандидат химических наук, научный сотрудник кафедры органической химии, shmoylovay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0818-9920>

Ковыгин Юрий Александрович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии, kovygin@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5286-2874>

Аннотация. Гидрированные производные акридина проявляют различные виды биологической активности – известны их антибактериальные, противоопухолевые, противовирусные, психоактивные свойства. На примере гетероаналогов такрина – известного ингибитора холинэстераз, показано, что замена в полициклических системах бензольного кольца на пятичленный гетероцикл приводит к уменьшению токсичности препарата, однако не изменяет базовую физиологическую активность. Таким образом, синтез гетероаналогов известных бензаннелированных систем является актуальной задачей. Данная работа посвящена разработке эффективных подходов к синтезу некоторых новых фуоротетрагидрохинолинов на базе конденсации 2-амино-3-цианофуранов с карбонильными соединениями. Предложена перспективная модификация реакции Фридлендера, предполагающая использование в качестве субстрата препаративно доступных циклогексан-1,3-диононов. Разработан двухступенчатый одnoreакторный способ синтеза фуорохинолин-5-онов, подходящий для прекурсоров, чувствительных к кислотам. Выявлено, что взаимодействие 2-амино-3-циано-5-арилфурана с 5-арил- и 5-гетарилциклогексан-1,3-диононами при катализе четырёххлористым оловом приводит к образованию 2-арил-4-амино-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-онов. Продукты образуются со средними выходами (50–60%). Установлено, что в условиях съёмки спектров ЯМР (ДМСО-d₆, 300K) соединения существуют в таутомерной форме 4-имино-2,7-диарил-6,7,8,9-тетрагидрофуоро[2,3-b]хинолин-5-она. Показано, что при нагревании в толуоле 2-амино-3-циано-5-арилфуранов с замещёнными циклогексан-1,3-диононами с азеотропной отгонкой воды в присутствии толуолсульфокислоты образуются соответствующие основания Шиффа, циклизующиеся только при нагревании с четырёххлористым оловом. Установлено, что при взаимодействии 2-амино-3-циано-5-арилфурана с камфорой как при катализе толуолсульфокислотой, так и в присутствии хлорного олова, конденсации интермедиата в ожидаемый 8,10,10-триметил-2-арил-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-метанофуоро[2,3-b]хинолин-4-амин не происходит. Состав и строение синтезированных соединений были подтверждены с применением методов ИК- и ЯМР-¹H спектроскопии.

Ключевые слова: аминокцианофуран, фуорохинолины, циклогександионы, реакция Фридлендера

Для цитирования: Зотова И. С., Куличихина Я. Ю., Ковыгин Ю. А. Новый вариант реакции Фридлендера в синтезе 7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-онов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 2. С. 137–142. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-137-142>, EDN: DNIXYR

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

A new variant of the Friedlander reaction in the synthesis of 7,8-dihydro-6H-furo[2,3-b]quinolin-5-ones

I. S. Zotova , Ya. Yu. Kulichikhina, Yu. A. Kovygin

Voronezh State University, 1 University Square, Voronezh 394018, Russia

Irina S. Zotova, zotova@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3179-5351>

Yana Yu. Kulichikhina, shmoylovay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0818-9920>

Yuri A. Kovygin, kovygin@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5286-2874>

Abstract. Hydrogenated derivatives of acridine exhibit various types of biological activity – their antibacterial, antitumor, antiviral, psychoactive properties are known. Using the example of heteroanalogs of tacrine, a known cholinesterase inhibitor, it is shown that the replacement of the benzene ring in polycyclic systems with a five-membered heterocycle leads to a decrease in the toxicity of the drug, but does not



change the basic physiological activity. Thus, the synthesis of heteroanalogues of known benzannelated systems is an urgent task. This work is devoted to the development of effective approaches to the synthesis of some new furotetrahydroquinolines based on the condensation of 2-amino-3-cyanofurans with carbonyl compounds. A promising modification of the Friedlander reaction is proposed, which involves the use of preparatively available cyclohexane-1,3-diones as a substrate. A two-step one-pot method for the synthesis of furoquinoline-5-ones is developed, suitable for precursors sensitive to acids. It was found that the interaction of 2-amino-3-cyano-5-arylfuran with 5-aryl- and 5-hetarylcyclohexane-1,3-diones under tin tetrachloride catalysis leads to the formation of 2-aryl-4-amino-7,8-dihydro-6H-furo[2,3-b]quinolin-5-ones. The products are formed in medium yields (50–60%). It has been established that under the conditions of recording NMR spectra (DMSO-d₆, 300K), the compounds exist in the tautomeric form of 4-imino-2,7-diaryl-6,7,8,9-tetrahydrofuro[2,3-b]quinolin-5-one. It has been shown that heating 2-amino-3-cyano-5-arylfurans with substituted cyclohexane-1,3-diones in toluene with azeotropic distillation of water in the presence of toluenesulfonic acid formed the corresponding Schiff bases, which cyclized only upon heating with tin tetrachloride. It has been established that during the interaction of 2-amino-3-cyano-5-arylfuran with camphor, both under catalysis by toluenesulfonic acid and in the presence of tin chloride, condensation of the intermediate into the expected 8,10,10-trimethyl-2-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-methanofuro[2,3-b]quinoline-4-amine did not occur. The composition and structure of the synthesized compounds has been confirmed using IR and NMR-1H spectroscopy.

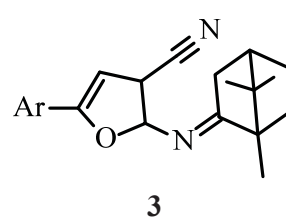
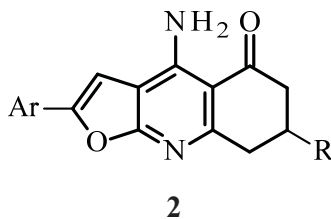
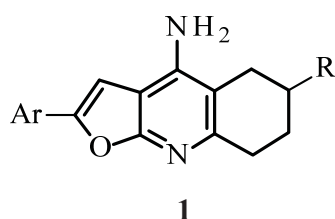
Keywords: aminocyanofuran, furoquinolines, cyclohexanediones, Friedlander reaction

For citation: Zotova I. S., Kulichikhina Ya. Yu., Kovygin Yu. A. A new variant of the Friedlander reaction in the synthesis of 7,8-dihydro-6H-furo[2,3-b]quinolin-5-ones. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 2, pp. 137–142 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-2-137-142>, EDN: DNIXYR

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Биологические свойства хинолинов и их аннелированных производных привлекают внимание исследователей уже довольно длительное время. Хинолиновая матрица входит в состав антималярийных препаратов, во врачебную практику введено использование разнообразных производных 4-аминохинолина, обладающих преимущественно иммунодепрессивным действием. Производное акридина – такрин, ингибитор холинэстераз, применяется в терапии синдрома Альцгеймера. Синтезировано несколько аналогов такрина, систем фуру-, тиено-, пирроло- и пиазолотетрагидрохинолинов, проявивших разнообразную биологическую активность [1–7].



В ходе усовершенствования методики, нами был исследован двухступенчатый протокол процесса, заключающийся в синтезе линейно сочленённого интермедиата, с последующей циклизацией его в целевую структуру. Также нами была предпринята попытка ввести во взаимодействие с 2-амино-3-цианофуранами пространственно затруднённый кетон – камфору.

Применение в синтезе фуротетрагидрохинолинов нашёл предложенный авторами работ [2, 4] вариант реакции Фридлендера, заключающийся в нагревании о-аминонитрилов с циклическими кетонами в присутствии хлористого алюминия. Нами предложен усовершенствованный вариант данной методики с использованием в качестве катализатора более удобного в работе жидкого хлорного олова. Осуществлена конденсация 2-амино-3-цианофуранов с различными циклическими карбонильными соединениями, приводящая к получению 2-арил-5,6,7,8-тетрагидрофуру[2,3-b]хинолин-4-аминов (**1**), а также новых 4-амино-2,7-диарил(2-арил-7-гетарил)-5,6,7,8-тетрагидрофуру[2,3-b]хинолин-5-онов (**2**), перспективных в плане физиологической активности.

Установлено, что продуктом реакции является 5-фенил-2-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-иламино)-фуран-3-карбонитрил (**3**), не претерпевающий дальнейшей циклизации в тетрагидрохинолин.

Структура синтезированных соединений подтверждена с применением методов инфракрасной спектроскопии, ЯМР ¹H.



Материалы и методы

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX (рабочая частота прибора – 500 МГц) с использованием ДМСО- d_6 в качестве растворителя, внутренний стандарт – тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировались при помощи ИК-фурье-спектрометра Vertex 70. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также качественный анализ реакционных смесей осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F $_{254}$; элюенты – чистые растворители и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм осуществлялось при УФ-облучении и в парах иода.

Общая методика синтеза 2-арил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-4-аминов (1аа', 1аb', 1bб'), 4-амино-2,7-диарил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-5-онов (2аа', 2bб', 2bс', 2сс', 2ад')

2-Амино-5-арил-3-цианофуран (0,01 моль) и соответствующий циклический кетон либо 5-арилциклогексан-1,3-дион (0,01 моль) нагревают в толуоле (30 мл) до растворения компонентов. К раствору добавляют двукратный мольный избыток хлорного олова (5,22 г, 0,02 моль). Реакционную массу кипятят 1,5–2 ч, охлаждают и сливают растворитель. Стеклообразный остаток промывают водным раствором карбоната натрия и обрабатывают этилацетатом (50 мл). Образующиеся при стоянии кристаллы отфильтровывают и сушат. Сырой 4-амино-2,7-диарил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-5-он кристаллизуют из смеси этилацетат/ДМФА в соотношении 10:1

2-Фенил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-4-амин (1аb'). Выход: 60%, $T_{\text{пл.}}$ 228–230° С. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 1.75–1.90 (м., 2H, CH_2); 1.85–2.90 (м., 4H, CH_2); 7.43–7.47 (м., 1H, Ar); 7.52–7.57 (м., 2H, Ar); 7.71–7.75 (м., 2H, Ar); 7.95 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.20 (уш.с., 2H, NH_2).

6-Метил-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-4-амин (1аа'). Выход: 60%, $T_{\text{пл.}}$ 229–231° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 1.09–1.12 (д., $J=6.4$, 3H, CH_3); 1.38–1.47 (м., 1H, CH_2); 1.75–1.90 (м., 2H, CH_2); 1.88–2.03 (м., 2H, CH_2); 2.61–2.67 (м., 1H,

CH_2); 2.85–2.96 (м., 2H, CH_2); 7.43–7.47 (м., 1H, Ar); 7.52–7.57 (м., 2H, Ar); 7.71–7.74 (м., 2H, Ar); 7.72 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.20 (уш.с., 2H, NH_2).

6-Метил-2-(2-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-4-амин (1ба'). Выход: 65%, $T_{\text{пл.}}$ 231–233° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 1.10–1.13 (д., $J=6.4$, 3H, CH_3); 1.40–1.48 (м., 1H, CH_2); 1.89–1.94 (м., 2H, CH_2); 1.97–2.05 (м., 2H, CH_2); 2.63–2.69 (м., 1H, CH_2); 2.73–2.95 (м., 2H, CH_2); 7.45–7.50 (м., 1H, Ar); 7.53–7.58 (м., 1H, Ar); 7.65–7.68 (м., 1H, Ar); 7.86–7.89 (м., 1H, Ar); 8.09 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.25 (уш.с., 2H, NH_2).

4-Амино-2-фенил-7-(*n*-толил)-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-*b*]хинолин-5-он (2аа'). Выход: 60%, $T_{\text{пл.}}$ 242–244° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 2.32 (с., 3H, CH_3); 2.64–2.70 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 3.00 (дд., 1H, $J=16.4$, $J=12.5$, $\text{CH}_2(6)$); 3.01–3.06 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 3.26 (м., 1H, $J=16.3$, $J=11.8$, $\text{CH}_2(6)$); 3.63–3.70 (м., 1H, CH); 7.13–7.17 (м., 1H, Ar); 7.18–7.23 (м., 2H, Ar); 7.36–7.42 (м., 2H, Ar); 7.49–7.54 (м., 2H, Ar); 7.59 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 7.74–7.78 (м., 2H, Ar); 8.05 (уш.с., 1H, NH); 9.12 (уш.с., 1H, NH).

4-Амино-2-(2-хлорфенил)-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-*b*]хинолин-5-он (2bб'). Выход: 65%, $T_{\text{пл.}}$ 228–230° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 1.98–2.07 (м., 2H, $\text{CH}_2(7)$); 2.62 (т., 2H, $J=6.2$, $\text{CH}_2(8)$); 2.99 (т., 2H, $J=6.1$, CH_2); 7.40–7.45 (м., 1H, Ar); 7.50–7.54 (м., 1H, Ar); 7.61–7.64 (м., 1H, Ar); 7.92–7.94 (м., 1H, Ar); 8.03 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.33 (уш.с., 1H, NH); 9.22 (уш.с., 1H, NH).

4-Амино-2-(2-хлорфенил)-7-фенил-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-*b*]хинолин-5-он (2bс'). Выход: 48%, $T_{\text{пл.}}$ 234–236° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 2.74–2.80 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 3.03 (дд., 1H, $J=15.5$, $J=12.1$, $\text{CH}_2(5)$); 3.11–3.18 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 3.32 (дд., 1H, $J=16.4$, $J=11.4$, $\text{CH}_2(6)$); 3.46–3.55 (м., 1H, CH); 7.23–7.28 (м., 1H, Ar); 7.33–7.45 (м., 5H, Ar); 7.49–7.54 (м., 1H, Ar); 7.62–7.65 (м., 1H, Ar); 7.93–7.96 (м., 1H, Ar); 8.05 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.35 (уш.с., 1H, NH); 9.20 (уш.с., 1H, NH).

4-Амино-7-(*n*-толил)-2-фенил-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-*b*]хинолин-5-он (2сс'). Выход: 60%, $T_{\text{пл.}}$ 243–245° С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO- d_6 , 300K, δ , м.д.) 2.31 (с., CH_3); 2.64–2.70 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 3.02 (дд., 1H, $J=12.5$, $J=6.6$, $\text{CH}_2(6)$); 3.03–3.08 (м., 1H, $\text{CH}_2(6)$);



3.28 (дд., 1H, $J=16.4$, $J=11.9$, $\text{CH}_2(6)$); 3.64–3.72 (м., 1H, CH); 7.13–7.18 (м., 1H, Ar); 7.19–7.23 (м., 2H, Ar); 7.37–7.43 (м., 2H, Ar); 7.50–7.54 (м., 2H, Ar); 7.62 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 7.74–7.78 (м., 2H, Ar); 8.22 (уш.с., 1H, NH); 9.18 (уш.с., 1H, NH).

4-Амино-7-(4-этоксифенил)-2-фенил-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-он (2ad'). Выход: 42%, $T_{\text{пл}}$ 230–232° С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO-d₆, 300K, δ , м.д.) 1.31 (т., $J=6.9$, CH_3); 2.70–2.76 (м., 1H, $\text{CH}_2(8)$); 2.97 (дд., 1H, $J=16.5$, $J=12.0$, $\text{CH}_2(6)$); 3.08–3.14 (м., 1H, CH_2); 3.26 (дд., 1H, $J=16.3$, $J=11.3$, $\text{CH}_2(6)$); 3.39–3.47 (м., 1H, CH); 4.00 (кв., $J=6.9$, 2H, O- CH_2); 6.87–6.91 (м., 2H, Ar); 7.26–7.30 (м., 2H, Ar); 7.38–7.42 (м., 1H, Ar); 7.49–7.54 (м., 2H, Ar); 7.62 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 7.74–7.77 (м., 2H, Ar); 8.22 (уш.с., 1H, NH); 9.15 (уш.с., 1H, NH).

Синтез 4-амино-2-(2-хлорфенил)-7-(2-тиенил)-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-она (2be')

5-Тиенилциклогексан-1,3-дион (0,01 моль) и 2-амино-5-(2-хлорфенил)-3-цианофуран (0,01 моль) в 30 мл толуола в присутствии толуолсульфокислоты нагревают с насадкой Дина – Старка в течение 2 ч. Далее в реакционную смесь добавляют двукратный избыток хлорного олова (5,22 г, 0,02 моль), кипятят ещё 2–3 ч. Сливают толуол, остаток промывают водным раствором соды и обрабатывают этилацетатом. Образующиеся при стоянии кристаллы отфильтровывают и сушат. Очистка 4-амино-2,7-диарил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-b]хинолин-5-она осуществляется перекристаллизацией из смеси этилацетат/ДМФА в соотношении 10:1.

Выход: 50%. $T_{\text{пл}}$ 242–244° С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO-d₆, 300K, δ , м.д.) 2.94 (дд., 2H, $J=16.5$, $J=9.7$, $\text{CH}_2(8)$); 3.00 (дд., 2H, $J=16.3$, $J=4.2$, $\text{CH}_2(6)$); 3.26 (дд., 1H, $J=16.3$, $J=9.6$, $\text{CH}_2(8)$); 3.35 (дд., 1H, $J=16.3$, $J=3.6$, $\text{CH}_2(6)$); 3.77–3.84 (м., 1H, CH); 6.95–7.05 (м., 2H, Ar); 7.37–7.39 (м., 2H, Ar); 7.49–7.54 (м., 1H, Het); 7.61–7.64 (м., 1H, Het); 7.93–7.97 (м., 1H, Het); 8.01 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 8.25 (с., 1H, NH); 9.12 (с., 1H, NH).

Синтез 2-(2-хлорфенил)-6-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-иламино)-фуран-3-карбонитрила (3)

2-амино-5-(2-хлорфенил)-3-цианофуран (0,01 моль) и камфору (0,01 моль) в 30 мл то-

луола в присутствии толуолсульфокислоты (0,5 г) нагревают с насадкой Дина – Старка 2 ч. Толуол отгоняют, продукт экстрагируют из остатка петролейным эфиром.

Выход: 60%. $T_{\text{пл}}$ 240–242° С. Спектр ЯМР ^1H (500 MHz, DMSO-d₆, 300K, δ , м.д.) 0.80 (с., 3H, CH_3); 0.98 (с., 3H, CH_3); 1.03 (с., 3H, CH_3); 1.32–1.42 (м., 2H, CH_2); 1.80–1.91 (м., 2H, CH_2); 2.10 (т., 1H, $J=4.1$, CH); 2.49–2.52 (м., 1H, CH_2); 2.89–2.95 (м., 1H, CH_2); 7.39–7.44 (м., 1H, Ar); 7.47–7.50 (м., 1H, Ar); 7.51 (с., 1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$); 7.58–7.61 (м., 1H, Ar); 7.81–7.84 (м., 1H, Ar).

ИК: 2232,97 cm^{-1} (CN), 1641,67 cm^{-1} (C=N).

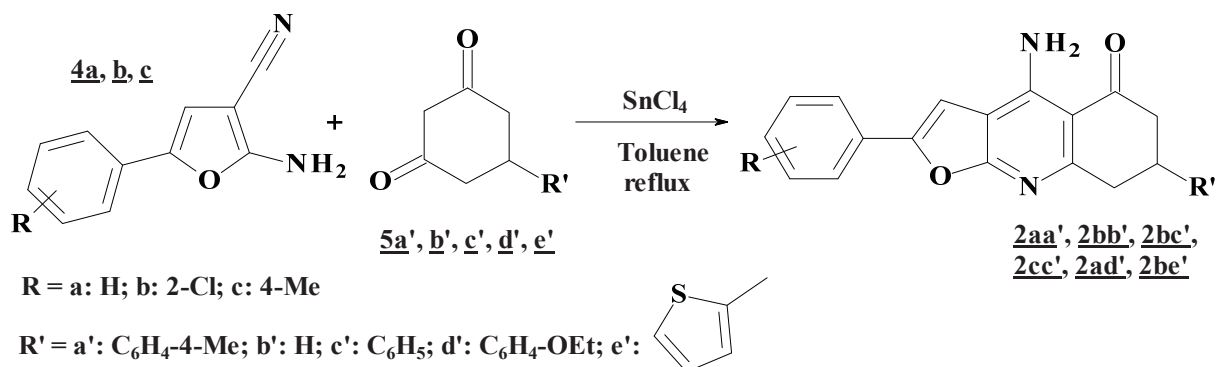
Результаты и их обсуждение

В настоящей работе представлены данные по синтезу новых фуротетрагидрохинолинов с помощью модифицированной реакции Фридлендера. В рамках данного синтетического подхода осуществлена конденсация 2-амино-5-арил-3-цианофуранов с различными циклическими карбонильными соединениями.

Для конденсации 2-амино-5-арил-3-цианофуранов **4a,b** с циклогексаноном и его производными реагенты нагревались в толуоле с двукратным мольным избытком SnCl_4 . После окончания реакции, удаления растворителя и нейтрализации продукты выделяли из реакционной массы обработкой этилацетатом. Таким образом нами был получен ряд 2-арил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-b]хинолин-4-аминов **1aa'**, **1ab'**, **1bb'**.

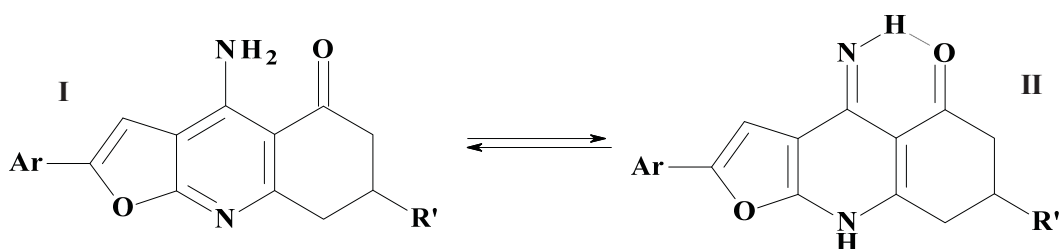
Для получения 4-амино-2,7-диарил-5,6,7,8-тетрагидрофуоро[2,3-b]хинолин-5-онов (**2aa'**, **2bb'**, **2bc'**, **2cc'**, **2ad'**), 4-амино-2-(2-хлорфенил)-7-(2-тиенил)-7,8-дигидро-6H-фуоро[2,3-b]хинолин-5-она **2be'** были введены во взаимодействие 2-амино-5-арил-3-цианофураны **4a-c** и препаративно доступные димедоны **5a'-e'**. После растворения исходных реагентов при нагревании в толуоле, к раствору добавляли хлорное олово и кипячение продолжалось ещё 2–4 ч. По окончании выделения HCl толуол удаляли, а стеклообразный остаток в колбе промывали раствором карбоната натрия и заливали этилацетатом для кристаллизации.

Структура полученных соединений подтверждается данными ^1H -ЯМР-спектроскопии.



В спектре полученных соединений присутствуют двойные дублеты диастереотропных протонов положения 6 фурухинолиновой системы в области 2.9–3.3 м.д, характерный мультиплет третичного протона CH(7) при 3.4–3.7 м.д. Протоны метиленовой группы CH₂(8) дают однопротонные системы сигналов протонов сложной мультиплетности. Обращает на себя внимание также расщепление сигнала аминогруппы, характерного для фурухинолинов **1** на два

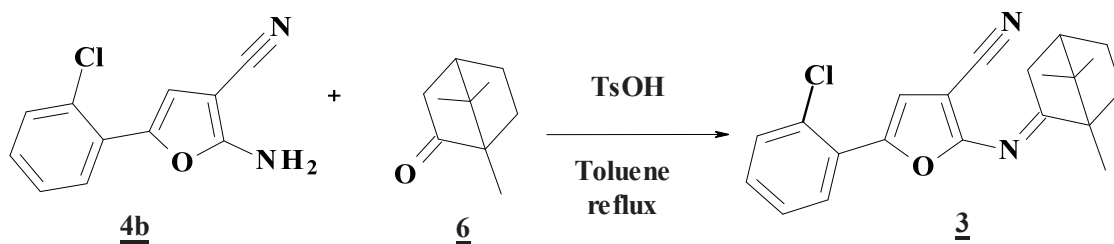
уширенных синглетов в области 8.0–9.5. Два последних факта позволяют утверждать, что синтезированные фурухинолины существуют в квазихиноидной таутомерной форме 4-имино-2,7-диарил-6,7,8,9-тетрагидрофуру[2,3-*b*]хинолин-5-она **II**, стабилизированной водородной связью иминной и карбонильной групп. В таутомере **I** протон аминогруппы, очевидно, обладает недостаточной подвижностью для образования водородной связи.



При введении в реакцию циклогексан-1,3-дионов, содержащих гетероциклический фрагмент, выходы целевых фурухинолинов не превышали 10%. Поэтому превращение 5-тиенилциклогексан-1,3-диона было осуществлено в двухстадийном одnoreакторном варианте. На первой стадии происходило образование линейно сочленённого азометина, для чего реагенты нагревались в толуоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии толуолсульфокислоты. В дальнейшем к реакционной массе добавляли двукратный мольный избыток хлорного олова и кипятили для завершения циклизации.

Такая модификация позволила существенно увеличить выход 4-амино-2-арил-7-(2-тиенил)-7,8-дигидро-6Н-фуру[2,3-*b*]хинолин-5-она **2be'**. Реализация данного протокола взаимодействия может указывать на порядок стадий в маршруте реакции. Очевидно, взаимодействие начинается с нуклеофильной атаки аминогруппой карбонильного фрагмента, а образующийся интермедиат в присутствии более сильной кислоты циклизуется с участием циано- и метиленовой групп.

При введении в реакцию с 2-амино-5-арил-3-цианофураном камфоры образования фурухинолиновой матрицы не происходит.





Установлено, что при кипячении реагентов **4b** и **6** в толуоле в присутствии каталитических количеств *пара*-толуолсульфокислоты образуется основание Шиффа **3**, не вступающее в следующую стадию с образованием фуранте-трагидрохинолинона при добавлении хлорида олова. По данным ЯМР-1H спектроскопии, соединение существует в таутомерной форме азометина, поскольку отсутствует сигнал протона аминогруппы, метиленовые группы представлены тремя характерными мультиплетами при 1.39–1.49 м.д., 1.80–1.91 м.д., 2.49–2.56 м.д. соответственно. Кроме того, в ИК-спектре выделенного аддукта наблюдается интенсивная полоса поглощения 2232,97 см⁻¹, указывающая на наличие цианогруппы. Мы связываем отсутствие циклизации 2-(2-хлорфенил)-6-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ениламино)-фуран-3-карбонитрила в искомым 8,10,10-триметил-2-хлорфенил-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-метанфура[2,3b]хинолин-4-амин с низкой реакционной способностью метиленового звена промежуточного соединения **3**.

Заключение

Установлено, что взаимодействие 2-амино-3-циано-5-арилфурана с арилциклогексан-1,3-дионами в толуоле при катализе SnCl₄ приводит к образованию 4-имино-2,7-диарил-6,7,8,9-тетрагидрофура[2,3b]хинолин-5-онов.

Показано, что реакция 2-амино-3-циано-5-арилфуранов с 5-арилциклогексан-1,3-дионами в толуоле при катализе *p*-толуолсульфокислотой с азеотропной отгонкой воды образуются промежуточные 5-(2-арил)-2-((3-оксо-5-арилциклогексиден)амино)-3-цианофураны, циклизующиеся в 4-имино-2,7-диарил-6,7,8,9-тетрагидрофура[2,3b]хинолин-5-оны только при нагревании с четырёххлористым оловом.

Установлено, что при взаимодействии 2-амино-3-циано-5-арилфурана с камфорой как при катализе толуолсульфокислотой, так и в присутствии хлорного олова, конденсации 2-(2-хлорфенил)-6-(1,7,7-триметил-бицикло[2.2.1]гепт-2-ениламино)-3-

цианофурана в ожидаемый 8,10,10-триметил-2-арил-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-метанфура[2,3b]хинолин-4-амин не происходит.

Список литературы / References

1. Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hakobian E. K., Kartsev V. G., Petrou A., Hovakimyan A. A. Synthesis and antimicrobial activity of new amino derivatives of pyrano[4'':3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-d]pyrimidine. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 2018, vol. 90, no. 2, pp. 1043–1057. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170798>
2. Martins C., Carreirasa M. C., Leon R., Rios C. de los, Bartolini M., Andrisano V., Iriepa I., Moraleda I., Gálvez E., García M., Egea J., Samadi A., Chioua M., Marco-Contelles J. Synthesis and biological assessment of diversely substituted furo [2, 3-b] quinolin-4-amine and pyrrolo [2, 3-b] quinolin-4-amine derivatives, as novel tacrine analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 46, no. 12, pp. 6119–6130. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.038>
3. Huang A. C., Chung J.-G., Kuo S.-C., Lu H.-F., Lin T.-P. Synthesis and cytotoxic activity of certain 2, 3, 4, 9-tetrahydrofuro [2, 3-b] quinolin-3, 4-dione and ethyl 2-(substituted aniline)-4-oxo-4, 5-dihydrofuran-3-carboxylate derivatives in murine leukemia WEHI-3 cells. *In Vivo*, 2007, vol. 21, no. 2, pp. 227–236.
4. Marco J. L., Ríos C., Carreiras M. C., Baños J. E., Badia A., Vivas N. M. Synthesis and acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibition activity of 4-amino-2, 3-diaryl-5, 6, 7, 8-tetrahydrofuro (and thieno)[2, 3-b]-quinolines, and 4-amino-5, 6, 7, 8, 9-pentahydro-2, 3-diphenylcyclohepta [e] furo (and thieno)-[2, 3-b] pyridines. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2002, vol. 335, no. 7, pp. 347–353. [https://doi.org/10.1002/1521-4184\(200209\)335:7<347::AID-ARDP347>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1521-4184(200209)335:7<347::AID-ARDP347>3.0.CO;2-G)
5. Suzuki N. Synthesis of antimicrobial agents. V. Synthesis and antimicrobial activities of some heterocyclic condensed 1, 8-naphthyridine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1980, vol. 28, no. 3, pp. 761–768. <https://doi.org/10.1248/cpb.28.761>
6. Patent. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc. EP 0 258 755 B1. *Alpha-alkyl-4-amino-3-quinoline-methanols and 1-(4-alkylamino-3-quinolinyl) alkanones, a process for their preparation and their use as medicaments* / R. C. Effland, J. T. Klein. Date of publication: 11.09.91.
7. Rios C., Marco J. L., Carreiras M. D. C., Chinchon P. M., Garcia A. G., Villarroja M. Novel Tacrine Derivatives that Block Neuronal Calcium Channels. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 10, pp. 2077–2088.

Поступила в редакцию 25.02.2025; одобрена после рецензирования 06.03.2025; принята к публикации 12.03.2025; опубликована 30.06.2025
The article was submitted 25.02.2025; approved after reviewing 06.03.2025; accepted for publication 12.03.2025; published 30.06.2025