

Д. С. Мілохов, О. В. Хиля, О. В. Туров, Т. Д. Кіндер,
Ю. М. Воловенко

Дослідження реакцій

2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з С-нуклеофілами

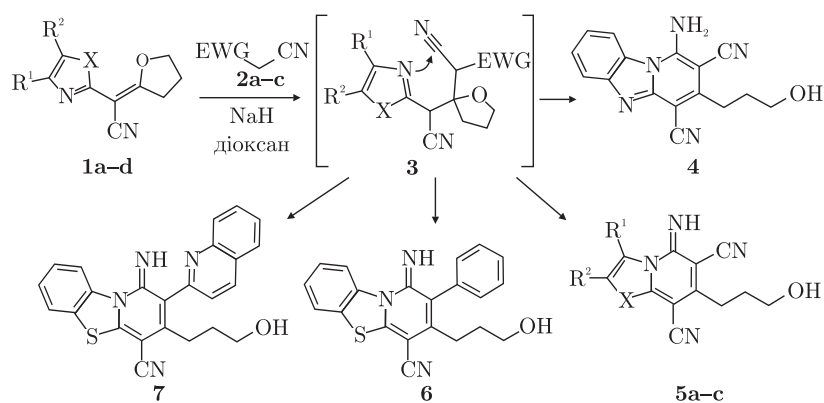
(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. П. Хилю)

Вивчено реакції 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з метиленактивними сполуками як С-нуклеофілами та запропоновано механізм їх перебігу. Розроблено новий препаративний метод отримання поліфункціональних похідних конденсованих ціанопіридинів на основі рециклізації продуктів приєднання за Міхаелем заміщених ацетонітрилів до 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів. Структуру синтезованих сполук досліджено на основі даних ЯМР спектроскопії.

Використання 1,3-дикарбонільних сполук знаходить широке застосування в практиці органічного синтезу. Особливо цікавими є сполуки, що містять приховану карбонільну групу в складі насиченого гетероциклічного фрагмента. Взаємодія останніх з нуклеофілними агентами дозволяє синтезувати ω -функціоналізовані алкілзаміщені гетероцикли [1–4].

До перспективних синтонів 1,3-дикарбонільних сполук належать 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрили **1** [5, 6]. Наявність акрилонітрильного фрагмента в структурі фураніліденів **1** дає змогу цілеспрямовано їх модифікувати нуклеофілними агентами [7, 8].

Авторами цього повідомлення досліджено взаємодію фураніліденів **1** з метиленактивними сполуками як С-нуклеофілами. Реакція заміщених ацетонітрилів **2** з фураніліденами **1** проходить через утворення проміжного адукту Міхаеля **3**. Подальша внутрішньомолекулярна взаємодія атома нітрогену гетероциклічного замісника та нітрильної групи супроводжується розкриттям фуранового циклу з утворенням конденсованих 1-аміно- й 1-іміно-4-ціанопіридинів **4–7**:



1a, **5a**: X = S, R¹ = Me, R² = H;

1b, **5b**: X = S, R¹ + R² = -CH=CH-CH=CH-; **2a**: EWG = CN;

1c, **5c**: X = NMe, R¹ + R² = -CH=CH-CH=CH-; **2b**: EWG = Ph;

1d, **4**: X = NH, R¹ + R² = -CH=CH-CH=CH-; **2c**: EWG = Het;

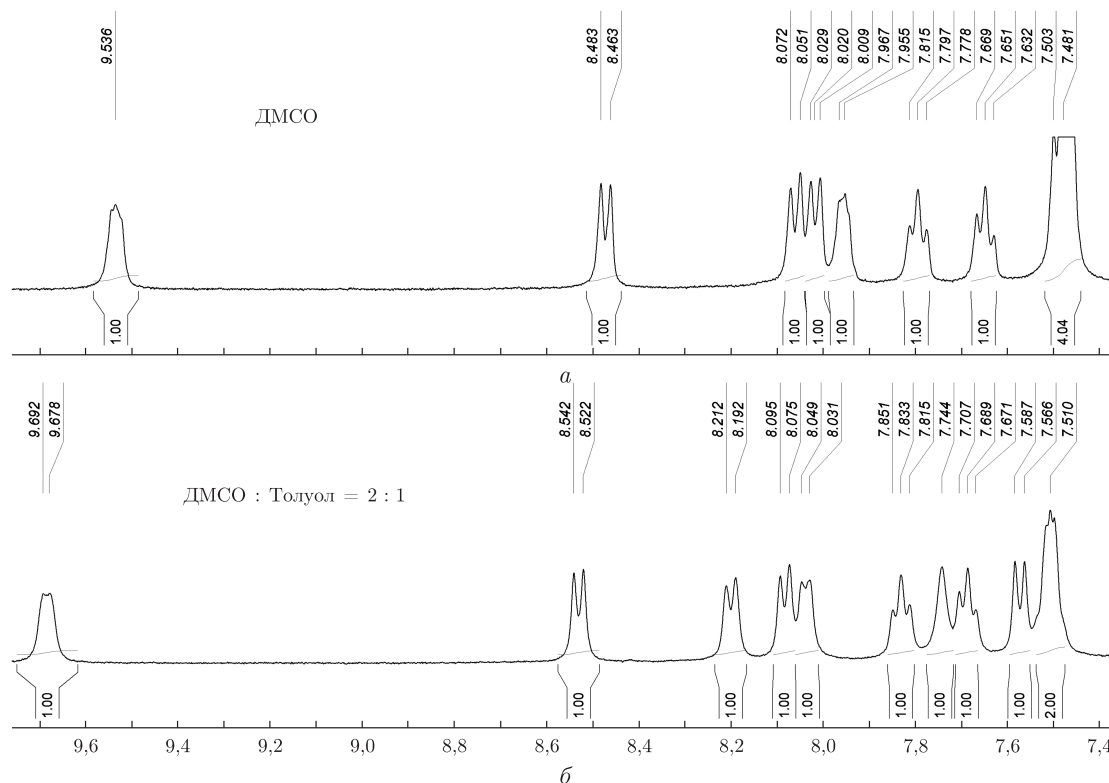


Рис. 1. Вигляд області поглинання ароматичних протонів у спектрі ^1H ЯМР сполуки **7** у розчині ДМСО- d_6 (а) та в суміші розчинників ДМСО- d_6 — дейтеротолуен- d_8 (б)

Будову конденсованих піридинів **4–7** було встановлено за даними спектрів ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР та ІЧ. Деталі будови сполуки **7** додатково з'ясовано за допомогою експериментів двовимірної спектроскопії ^1H ЯМР (COSY-90) та селективного гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО).

Спектр ^1H ЯМР сполуки **7** містить дві однакові чотириспінові системи AMRX, тому віднесення сигналів у спектрі є дещо ускладненим. Крім того, низка інформативних сигналів у розчині ДМСО- d_6 дають складні нерозділені мультиплети. Нами знайдено, що в суміші розчинників ДМСО- d_6 — дейтеротолуен- d_8 у співвідношенні 2 : 1 збіг сигналів виявився мінімальним (рис. 1).

Один із сигналів ароматичних протонів поглинає в більш слабкому полі (9,67 м. ч.), ніж інші сигнали. Логічно припустити, що даний сигнал відповідає протону 9-Н, який потрапляє в область дезекранування неподіленої електронної пари іміногрупи. Грунтуючись на цьому припущенні, при аналізі координат кроспиків у спектрі COSY-90 (рис. 2) було встановлено положення всіх інших сигналів протонів (рис. 3). Експеримент з селективного ЯЕО підтвердив вірність віднесення вказаних сигналів. Величини ЯЕО для розчину сполуки **7** у суміші ДМСО- d_6 — дейтеротолуен- d_8 показано стрілками на рис. 3.

Наявність ЯЕО між сигналом 3- H_{Het} протона (7,58 м. ч.) хінолінового замісника та сигналом метиленових протонів (2,43 м. ч.) свідчить про просторову наближеність даних фрагментів. Водночас існування ЯЕО між сигналом 3- H_{Het} протона хіноліну та сигналом протона NH-групи (7,74 м. ч.) піридобензтіазолу вказує на некомпланарність зазначених вище гетероциклічних систем у сполуці **7**.

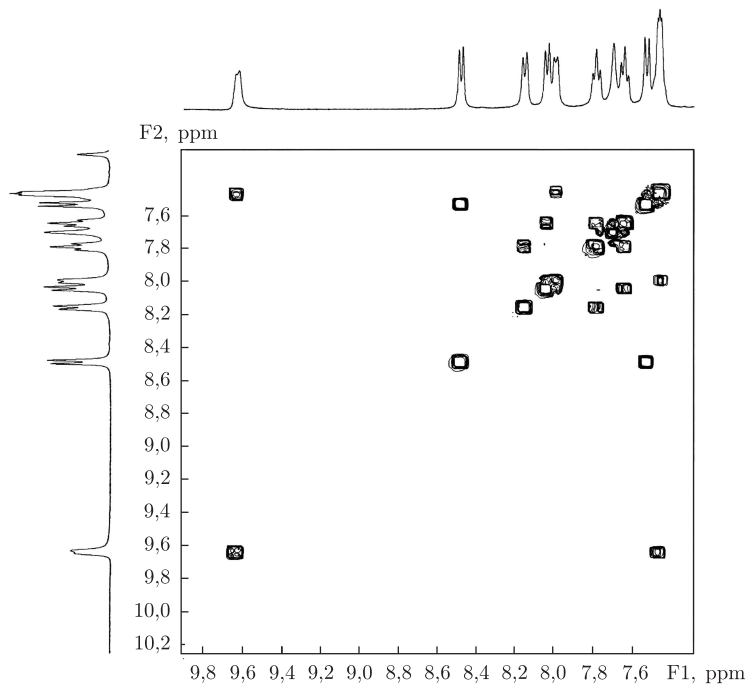


Рис. 2. Область поглинання ароматичних протонів у спектрі COSY-90 сполуки **7**

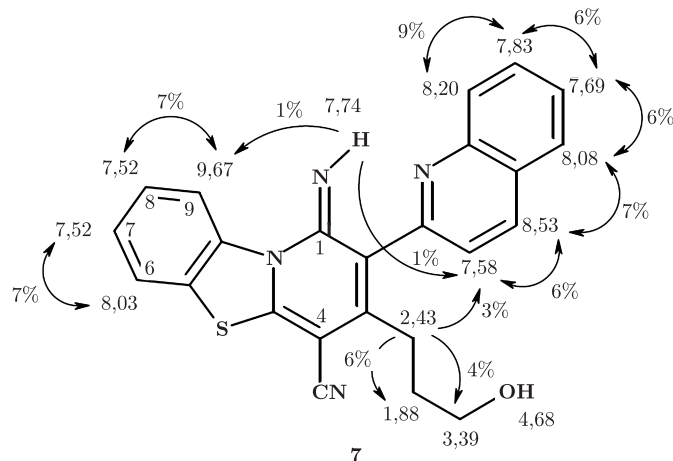


Рис. 3. Будова сполуки **7** за даними спектроскопії ЯМР та виявлені ЯЕО-відгуки

Величина ЯЕО між сусідніми ароматичними протонами, що перебувають на відстані близько 0,2 нм, становить 6–7% (див. рис. 3). На відміну від цього, величина ЯЕО між сигналами протона 1-NH (7,74 м. ч.) та ароматичним протоном 9-Н (9,67 м. ч.) є значно меншою і близькою до 1%. Цей факт означає, що відстань між протонами 1-NH й 9-Н значно більша за 0,2 нм. У першому наближенні величина ЯЕО є обернено пропорційною до шостого ступеня відстані між протонами. Отже, виходячи з експериментальних показників ЯЕО, відстань між протонами 1-NH й 9-Н дорівнює 0,3–0,4 нм, що вказує на *E*-орієнтацію іміногрупи.

У спектрах ^1H ЯМР синтезованих сполук характерним є наявність слабкого сигналу протона 9-Н гетероциклу: 9,4–9,6 м.ч. (піридобензтіазоли **5b**, **6**, **7**) і 8,9 м.ч. (піридо-*N*-метилбензimidазол **5c**). Водночас положення сигналу NH-протона іміногрупи залежить як від природи гетероциклу, так і від замісника в другому положенні, тому його сигнал у спектрі має більший діапазон хімічних зсувів — від 7,0 до 8,1 м.ч.

Таким чином, реакція 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів із сполуками, що містять активну метиленову групу, є новим зручним методом отримання поліфункціональних похідних конденсованих ціанопіридинів. З огляду на потенційну біологічну активність піридобензimidазолів [9], синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для біоскринінгу.

Експериментальна частина. Температури плавлення виміряно на малогабаритному нагрівальному столі типу Боеціус зі спостережним пристроєм РНМК 05 фірми “VEB Analytik”. Спектри ^1H ЯМР й ^{13}C ЯМР, експерименти COSY-90 та селективного ЯЕО виміряно на спектрометрі “Varian Mercury-400” при частоті 400 МГц для ^1H й 100 МГц для ^{13}C . Розчинники DMSO-d_6 , DMSO-d_6 — дейтеротолуен- d_8 , внутрішній стандарт ТМС. В експерименті COSY-90 релаксаційний проміжок становив 1 с, кількість інкрементів 128. ІЧ-спектри записано на приладі “FTIR Spectrometer Perkin Elmer BX II” в таблетках KBr. Елементний аналіз виконано на аналізаторі “CHNOS elementar vario MICRO Cube”. Контроль за перебігом реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснено за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ — метанол (9 : 1).

Загальна методика синтезу конденсованих ціанопіридинів 4–7. До суспензії 2,0 ммоль фуранілідену **1** та 2,5 ммоль ацетонітрилу **2** у 10 мл абсолютного діоксану додавали при перемішуванні 2,5 ммоль гідриду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1–2 год, потім виливали в 100 мл води та нейтралізували 1 *N* HCl до pH 7,0–7,5. Утворений осад відфільтровували, сушили та перекристалізовували з відповідного розчинника.

1-Аміно-3-(3-гідроксипропіл)піридо[1,2-а]бензimidазол-2,4-дикарбонітрил (4). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3394, 3329, 3213, 2211, 1644, 1618, 1585, 1561, 1055, 761. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 1,86 (м, 2H, 2- CH_2), 2,94 (т, $J = 7,9$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3,56 (м, 2H, 3- CH_2), 4,50 (т, $J = 4,6$ Hz, 1H, OH), 7,33 (т, $J = 7,9$ Hz, 1H, 8-Н), 7,51 (т, $J = 7,9$ Hz, 1H, 7-Н), 7,75 (д, $J = 7,9$ Hz, 1H, 6-Н), 8,48 (уш. с, 2H, NH_2), 8,53 (д, $J = 7,9$ Hz, 1H, 9-Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 31,54, 33,34, 61,15, 77,29, 86,70, 115,24, 115,39, 115,86, 119,34, 122,17, 126,74, 128,80, 145,22, 147,70, 152,55, 155,70.

Вихід 0,53 г (91%). Безбарвні кристали (діоксан). Т.пл. 293–294 °С. Обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: С 65,97; Н 4,50; N 24,04. Знайдено: С 65,68; Н 4,38; N 24,27.

7-(3-Гідроксипропіл)-5-іміно-3-метил-5Н-[1,3]тіазоло[3,2-а]піридин-6,8-дикарбонітрил (5a). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3421, 3272, 2929, 2199, 1613, 1489, 1072. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 1,76 (м, 2H, 2- CH_2), 2,67 (т, $J = 7,6$ Hz, 2H, 1- CH_2), 2,82 (с, 3H, Me), 3,50 (м, 2H, 3- CH_2), 4,48 (т, $J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 7,20 (с, 1H, 2-Н), 7,59 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 20,11, 31,31, 32,75, 60,94, 81,58, 93,42, 110,99, 115,60, 115,85, 141,99, 155,50, 156,04, 163,05.

Вихід 0,40 г (73%). Жовті кристали (етанол). Т.пл. 183–184 °С. Обчислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: С 57,34; Н 4,44; N 20,57; S 11,77. Знайдено: С 57,47; Н 4,63; N 20,78; S 11,60.

3-(3-Гідроксипропіл)-1-іміно-1Н-піридо[2,1-б][1,3]бензтіазол-2,4-дикарбонітрил (5b). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3422, 3301, 2208, 1610, 1501, 1020, 762. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ , м.ч.: 1,83 (м, 2H, 2- CH_2), 2,78 (т, $J = 7,6$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3,55 (м, 2H, 3- CH_2),

4,54 (т, $J = 4,6$ Hz, 1H, OH), 7,54 (м, 2H, 7,8-H), 8,10 (д, $J = 7,3$ Hz, 1H, 6-H), 8,14 (с, 1H, NH), 9,54 (д, $J = 8,1$ Hz, 1H, 9-H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 31,25, 32,37, 60,62, 82,60, 96,18, 114,78, 114,89, 121,68, 122,92, 125,31, 127,23, 127,46, 139,12, 154,66, 155,20, 160,56.

Вихід 0,53 г (86%). Жовті кристали (діоксан). Т.пл. 233–234 °С. Обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$: С 62,32; Н 3,92; N 18,17; S 10,40. Знайдено: С 62,12; Н 4,03; N 18,19; S 10,52.

3-(3-Гідроксипропіл)-1-іміно-5-метил-1,5-дигідропіридо[1,2-а]бензimidazol-2,4-дикарбонітрил (5с). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3506, 3313, 2207, 1618, 1598, 1576, 1532, 1071, 786. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 1,85 (м, 2H, 2- CH_2), 2,78 (т, $J = 7,9$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3,54 (м, 2H, 3- CH_2), 4,12 (с, 3H, NMe), 4,49 (т, $J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 7,40 (т, $J = 7,9$ Hz, 1H, 8-H), 7,53 (т, $J = 7,9$ Hz, 1H, 7-H), 7,58 (с, 1H, NH), 7,70 (д, $J = 7,9$ Hz, 1H, 6-H), 8,94 (д, $J = 7,9$ Hz, 1H, 9-H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 31,80, 32,01, 33,04, 61,10, 69,10, 88,29, 110,70, 116,73, 116,88, 118,24, 124,51, 126,99, 127,75, 133,52, 145,70, 153,58, 158,68.

Вихід 0,56 г (92%). Безбарвні кристали (*n*-бутанол). Т.пл. 258–259 °С. Обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$: С 66,87; Н 4,95; N 22,94. Знайдено: С 66,60; Н 5,06; N 22,81.

3-(3-Гідроксипропіл)-1-іміно-2-феніл-1H-піридо[2,1-*b*][1,3]бензтіазол-4-карбонітрил (6). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3401, 3308, 2200, 1611, 1594, 1525, 1054, 756. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 1,60 (м, 2H, 2- CH_2), 2,24 (т, $J = 7,8$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3,25 (м, 2H, 3- CH_2), 4,20 (т, $J = 5,0$ Hz, 1H, OH), 7,01 (с, 1H, NH), 7,21 (д, $J = 7,3$ Hz, 1H, 2,6- H_{Ar}), 7,44 (м, 2H, 7,8-H), 7,48 (т, $J = 7,3$ Hz, 1H, 4- H_{Ar}), 7,54 (т, $J = 7,3$ Hz, 1H, 3,5- H_{Ar}), 7,92 (дд, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 1H, 6-H), 9,48 (дд, $J = 5,6, 3,7$ Hz, 1H, 9-H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 29,40, 32,77, 60,93, 82,12, 116,73, 121,50, 122,35, 124,51, 125,00, 126,36, 126,62, 128,76, 129,74 (2C), 130,41 (2C), 134,62, 139,85, 140,65, 155,37, 159,62.

Вихід 0,61 г (85%). Жовті кристали (*i*-пропанол). Т.пл. 162–163 °С. Обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: С 67,84; Н 4,92; N 10,79; S 8,23. Знайдено: С 67,75; Н 5,04; N 10,70; S 8,17.

3-(3-Гідроксипропіл)-1-іміно-2-хінолін-2-іл-1H-піридо[2,1-*b*][1,3]бензтіазол-4-карбонітрил (7). ІЧ-спектр (KBr): ν , cm^{-1} : 3423, 3322, 2201, 1612, 1522, 1058, 757. ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6 : толуол- $d_8 = 2 : 1$): δ , м. ч.: 1,88 (м, 2H, 2- CH_2), 2,43 (т, $J = 7,6$ Hz, 2H, 1- CH_2), 3,39 (м, 2H, 3- CH_2), 4,68 (т, $J = 5,2$ Hz, 1H, OH), 7,44 (м, 2H, 7,8-H), 7,58 (д, $J = 8,3$ Hz, 1H, 3- H_{Het}), 7,69 (т, $J = 8,1$ Hz, 1H, 6- H_{Het}), 7,74 (с, 1H, NH), 7,83 (т, $J = 8,1$ Hz, 1H, 7- H_{Het}), 8,03 (м, 1H, 6-H), 8,08 (д, $J = 8,1$ Hz, 1H, 5- H_{Het}), 8,20 (д, $J = 8,1$ Hz, 1H, 8- H_{Het}), 8,53 (д, $J = 8,3$ Hz, 1H, 4- H_{Het}), 9,67 (м, 1H, 9-H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м. ч.: 29,12, 32,57, 60,76, 81,78, 117,25, 121,21, 123,05, 123,38, 123,82, 125,17, 126,76, 127,02, 127,38, 127,56, 128,46, 129,29, 130,39, 138,16, 139,80, 141,94, 148,30, 154,71, 156,69, 158,43.

Вихід 0,74 г (90%). Жовті кристали (діоксан). Т.пл. 197–198 °С. Обчислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: С 70,22; Н 4,42; N 13,65; S 7,81. Знайдено: С 70,05; Н 4,37; N 13,71; S 7,75.

Таким чином, у даній роботі досліджено взаємодію 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніл-іден)ацетонітрилів із заміщеними ацетонітрилами, що дозволило запропонувати новий синтетичний підхід для отримання функціоналізованих потенційно біологічно активних похідних конденсованих ціанопіридинів.

1. Pützel M., Liebscher J. Ring transformation reactions of bridged 1,3-dicarbonyl heteroanalogues as a versatile entry to side chain functionalized alkylheterocycles // Synthesis. – 1995. – No 8. – P. 879–894.
2. Neidlein R., Li S. Synthesis of 1,2,4-oxadiazole substituted pyrazole, isoxazole and pyrimidine heterocycles // J. Heterocycl. Chem. – 1996. – 33. – P. 1943–1949.

- Hitchcock P. B., Rahman S., Young D. W. An alternative to the use of δ -lactam urethanes in the "ring switch" approach to higher homologues of AMPA-type glutamate antagonists // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – No 1. – P. 2682–2688.
- Bellur E., Langer P. Synthesis of 4-(3-hydroxyalkyl)pyrimidines by ring transformation reactions of 2-alkyldenetetrahydrofurans with amidines // *Tetrahedron.* – 2006. – **62**. – P. 5426–5434.
- Воловенко Ю. М., Хиля О. В., Воловченко Т. А. Удобный метод синтеза 2-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(тетрагидрофуранил-2-иден)ацетонитрилов // *Хим. гетероцикл. соединений.* – 2003. – № 3. – С. 439–441.
- Khilya O. V., Volovnenko T. A., Turov A. V. et al. Synthesis of 2-hetaryl-2-(tetrahydrofuran-2-yliden)acetonitriles // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2011. – **47**. – P. 1141–1154.
- Milokhov D. S., Khilya O. V., Volovenko Yu. M. et al. Reaction of 2-Hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with 1,3-N,N-Binucleophiles // *Synlett.* – 2012. – **23**. – P. 2063–2068.
- Khilya O. V., Volovnenko T. A., Turov A. V., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V., Volovenko Yu. M. Synthesis of 2-(2-hetaryl)-6-гидроxy-3-(*R*-амино)-2-гексенонитрилов // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – **48**. – P. 1770–1780.
- Lyons D. M., Huttunen K. M., Browne K. A. et al. Inhibition of the cellular function of perforin by 1-amino-2,4-dicyanopyrido[1,2-*a*]benzimidazoles // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – **19**. – P. 4091–4100.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 23.04.2013

Д. С. Милохов, О. В. Хиля, А. В. Туров, Т. Д. Киндер, Ю. М. Воловенко

Исследование реакций 2-гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилов с С-нуклеофилами

Изучены реакции 2-гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилов с метиленактивными соединениями в качестве С-нуклеофилов и предложен механизм их протекания. Разработано новый препаративный метод получения полифункциональных производных конденсированных цианопиридинол на основе рециклизации продуктов присоединения по Михаэлю замещенных ацетонитрилов к 2-гетарил-2-(тетрагидро-2-фуранилиден)ацетонитрилам. Структура синтезированных соединений исследована на основании данных ЯМР спектроскопии.

D. S. Milokhov, O. V. Khilya, A. V. Turov, T. D. Kinder, Yu. M. Volovenko

Study of reactions of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with C-nucleophiles

The reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with methylene active compounds as C-nucleophiles has been investigated, and the mechanism of the reaction has been suggested. The base promoted Michael addition of substituted acetonitriles to 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles followed by ring transformations has provided a novel convenient synthetic route to functionalized fused cyanopyridines. The structure of compounds obtained has been established based on NMR spectroscopy.