

T. Yegorova, PhD,
tve2008@ukr.net,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
B. Barnych, PhD,
University of California, Davis, USA,
Z. Voitenko, Dr. Sci.,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

REACTION OF PYRIDO[2,1-a]ISOINDOLE WITH 3 (R)- AND (S)- N- α -METHILBENZYLMALEIMIDE

Selective chemical reactions create new possibilities for controlled synthesis of compounds with pre-designed properties for further use in medical chemistry, material science and other fields. This is especially useful for such synthetic methodology as [4+2] cycloaddition.

Current work is dedicated to study of reactions between N-chiral maleimides with cyclic dienes based on the pyridoisoindole. Pyrido[2,1-a]isoindole turned out to be the most practical object to study the first example of asymmetric variant of the Diels-Alder reaction involving condensed isoindols. Previously, we established that this heterocyclic system, in contrast to other azino- and azoloisoindols, upon undergoing cycloaddition with non-chiral maleimides gives only rearranged adducts of the first type. This type of compounds have also interesting stereochemistry: in solid state they have twisted double bond (twist angle 7-10°), while in solution they exist as a mixture of atropodiastereomers due to the asymmetric Carbon atom and hindered rotation around C-C bond between exocyclic double bond and 2-(α -pyridyl)phenyl fragment. Initial expectation was that chiral induction would influence the ratio of corresponding atropodiastereomers. Calculations show that there are four possible atropodiastereomers due to the chiral center and sterically hindered chiral axis. In case of non-chiral dienophiles, reaction results in two major diastereomers (for our purposes marked as A and B) with 70:30 ration and two minor isomers (marked C and D respectively), the latter constituting less than 5% of the total amount. Major and minor isomers are in constant complex equilibrium, controlled via slow rotation of around corresponding C-C bond on one hand (which is the reason for atropodiastereomers between major forms A and B, shown via NMR spectra at different temperatures), and on the other hand – fast equilibrium due to the 1,5-sigmatropic shift (cause for the minor forms C and D).

Target reaction was studied under standard conditions for this rearrangement and under the kinetic control in the inert atmosphere at -80°C using $TiCl_4$ as catalyzer. We therefore show that reaction pathway is similar to our previous examples and results in rearranged adducts of the first type. Ratio of atropodiastereomers (both major and minor forms) is different from previous examples using non-chiral 2-substituted maleimides. Asymmetric induction spontaneously transfers from influencing the Diels-Alder reaction to influencing synchronic sigmatropic rearrangement, which is the final stage in the formation of the rearranged adduct of the first type in condensed isoindol systems.

Keywords: pyrido[2,1-a]isoindole, (R)-N- α -methylbenzylmaleimide, (S)-N- α -methylbenzylmaleimide, [4+2]-cycloaddition, asymmetric induction.

Т. Егорова, канд. хим. наук, tve2008@ukr.net,
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина
Б. Барнич, канд. хим. наук,
Калифорнийский университет, Девис, США,
З. Войтенко, д-р хим. наук,
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

РЕАКЦИЯ ПИРИДО[2,1-а]ИЗОИНДОЛА С (R)- И (S)- N- α -МЕТИЛБЕНЗИЛМАЛЕИНИМИДАМИ

Впервые исследована реакция N-хиральных малеинимидов с конденсированными изоиндолами на примере пиридо[2,1-а]изоиндола в стандартных для данной перегруппировки условиях и в условиях кинетического контроля реакции в инертной атмосфере при -80 °C с использованием $TiCl_4$ в качестве катализатора. Показано, что протекание реакции аналогично исследованному ранее, а продуктами являются аддукты перегруппировки первого типа, у которых в твердом состоянии двойная связь скручена, а в растворах они существуют в виде смеси атроподиастереомеров вследствие наличия асимметрического атома углерода и затрудненного вращения вокруг связи C-C между экзоциклической двойной связью и 2-(α -пиридил)фенильным фрагментом. Соотношение атроподиастереомеров отличается от изученных ранее реакций, в которых не использовались оптически активные диенофилы.

Ключевые слова: пиридо[2,1-а]изоиндол, (R)-N- α -метилбензилмалеинимид, (S)-N- α -метилбензилмалеинимид, [4+2]-циклоприсоединение, асимметрическая индукция.

УДК 547.727, 547.781.2, 547.789.61

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).12](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).12)

Р. Шемеген, асп.
ruslana_shemegen@ukr.net,
О. Хиля, канд. хим. наук,
Ю. Воловенко, д-р хим. наук.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РЕАКЦІЇ 2-ГЕТАРИЛ-2-(ДИГІДРОФУРАН-2(3H)-ІЛІДЕН)АЦЕТОНІТРИЛІВ З АРОМАТИЧНИМИ АМІНАМИ

Досліджено реакції 2-гетарил-2-(дигідрофуран-2(3H)-іліден)ацетонітрилів з ароматичними амінами. Отримано продукти розкриття фуранового фрагмента – 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенонітрили та рециклізації – 2-гетарил-2-(1-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрили.

Ключові слова: 2-гетарил-2-(дигідрофуран-2(3H)-іліден)ацетонітрили, 2-гетарил-2-(N-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрили, 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенонітрили, ароматичні аміни, амінування.

Вступ. 2-Гетарил-2-(дигідрофуран-2(3H)-іліден)ацетонітрили **1** є поліфункціональними похідними, у структурі молекул яких наявні два активні електрофільні центри: атом Карбону нітрильної групи, четвертинний C-2 атом насиченого гетероциклічного фрагменту. Як наслідок, такі сполуки легко вступають у взаємодію з різними нуклеофілами, що дозволяє проводити їхню цілеспрямовану модифікацію [1–3]. Наприклад, унаслідок взаємодії 2-гетарил-2-(дигідрофуран-2(3H)-іліден)ацетонітрилів із первинними аліфатичними амінами проходить розкриття циклу з утворенням 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-алкіламіно-2-гексенонітрилів [4]. Дією вторинних амінів каталізують розщеплення зв'язку

C=C акрилонітрильного фрагменту й утворення 2-гетарил-ацетонітрилів [5]. Застосування конформаційно жорстких третинних амінів дозволяє отримувати біполярні сполуки, наприклад, 1-(2-гетарил)-5-(піридиній-1-іл)-1-ціано-1-пентен-2-олати і 5-(4-аза-1-азонійбіцикло[2.2.2]окт-1-іл)-1-(2-гетарил)-1-ціанопент-1-ен-2-олати [6].

Метою цієї роботи було вивчення взаємодії сполук **1** з ароматичними амінами як N-нуклеофілами. Унаслідок реакції очікувалось отримання E- та Z-ізомерів енамінонітрилу **2**. Однак було встановлено, що залежно від умов проведення реакції, утворюється два типи продуктів: Z-енамінонітрили **2**, а також продукти **3** (рис. 1).

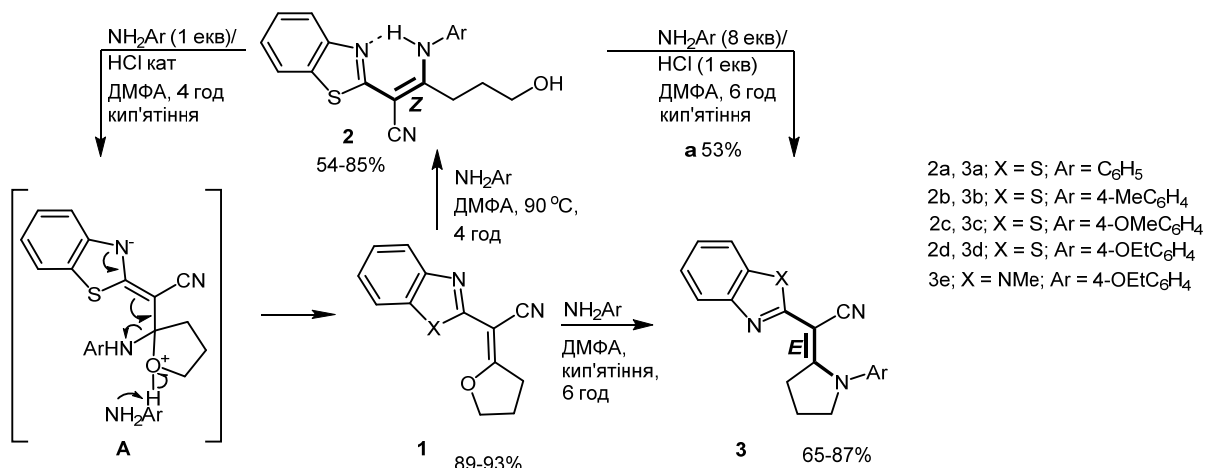


Рис. 1. Схема синтезу 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенітрилів **2** і 2-гетарил-2-(1-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів **3**

Під час дії еквімолярної кількості ароматичного аміну та нагріванні до 80–90 °C похідні фурану **1** утворюють 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенітрили **2**, проте для повної конверсії вихідної сполуки необхідно три еквіваленти відповідного аніліну. Отже, під час взаємодії фураніліденових похідних з ароматичними амінами як нуклеофілами реалізується класична реакція Міхаєля з розкриттям циклічної структури.

Для всіх сполук **2** у спектрах ¹H ЯМР проявляється сигнал NH-протона у вигляді вузького інтенсивного синглету в діапазоні 12–13 м.ч., що свідчить про наявність в енамініонітрилах **2** внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N-H...N≡, як і для аналогічних сполук – 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-*R*-аміно-2-гексенонітрилів, отриманих дією первинних аліфатичних амінів [4]. Очікуваного дублювання сигналів, що може свідчити про домішку іншого ізомеру не спостерігалось.

Дослідження літератури показало, що сполуки, подібні до енамініонітрилів **2**, переважно утворюють *Z*-ізомери. У ¹H ЯМР спектрах ε-гідрокси-β-енамінкетонів різниця хімічних зсувів метиленових груп біля подвійного зв'язку суттєва й досягає 0,15–0,2 м.ч. [4,8]. Для порівняння, у спектрі ¹H ЯМР 2-(бенз[*d*]тіазол-2-іл)-6-гідрокси-3-(феніламіно)гекс-2-енонітрилу **2a** сигнал цієї метиленової групи має значення 2.73 м.ч., а в сполуці аналогічної будови – 2-(бенз[*d*]тіазол-2-іл)-6-гідрокси-3-(бензиламіно)гекс-2-енонітрилу – 2.77 м.ч. [4].

Отже, наявність вузького інтенсивного сигналу NH-протона у спектрах енамініонітрилів **2** і близькі значення хімічних зсувів метиленових груп у сполуках аналогічної будови дають можливість зробити висновок, що отримані сполуки **2** мають саме *Z*-конфігурацію.

У ході подальших досліджень було виявлено, що використання більш жорстких умов (кип'ятіння протягом 6 год) приводить до формування 2-гетарил-2-(*N*-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів **3**. Додавання п'яти еквівалентів ароматичного аміну забезпечує повне перетворення вихідних фураніліденів **1** на сполуки **3**.

Характерним для всіх сполук **3** є зміщення у спектрах ¹H ЯМР сигналу 5-CH₂ групи в сильне поле, а 3-CH₂ групи – у слабке порівняно з положенням цих сигналів у фураніліденах **1**. Причиною цього може бути менша електронегативність атома Нітрогену, ніж атома Оксигену та просторовий дезекрануючий вплив атома Нітрогену гетероциклічного фрагменту молекули. В ІЧ спектрах сполук **3** спряжена CN група поглинає в діапазоні 2194–2185 см⁻¹.

У літературі описано, що внаслідок стеричних перешкод більш вигідною структурою буде *E*-ізомер. Значення хімічних зсувів метиленових груп для піролідиніліденацетонітрилів, описаних раніше, розміщені на одній ділянці зі встановленими для нових сполук **3** [7].

Під час кип'ятіння 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенонітрилів **2** з еквімолярною кількістю ароматичного аміну в диметилформаміді очікувалась їхня циклізація в піролідинові похідні **3**, проте єдиним виділеним продуктом реакції були фуранілідени **1**. Важливо зазначити, що навіть тривале кип'ятіння похідних гексенонітрилів **2** у диметилформаміді без аніліну не приводить до будь-яких результатів: були виділені вихідні сполуки. Ароматичний амін у цьому випадку необхідний для полегшення перенесення протонів з гідроксильної на аміногрупу та часткової нейтралізації заряду на гетероциклі в перехідному стані **A**. Пізніше було показано, що ці самі похідні **1** можна отримати під час кип'ятіння заміщених енамініонітрилів **2** у диметилформаміді у присутності каталітичної кількості кислоти.

У літературі описано, що подібні перетворення для енамініонітрилів **2** можливі. Варто зазначити, що частіше зустрічається отримання відповідних фураніліденів похідних за умов кислотного каталізу [8]. Проте наведено реакції для схожих об'єктів, де рівновага, залежно від умов і структури реагентів, може бути зміщена в бік утворення фураніліденових або піролідиніліденових похідних (рис. 2) [9].

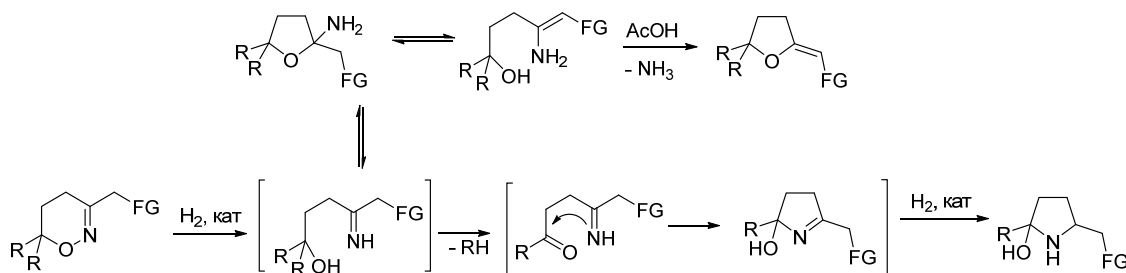


Рис. 2. Схема рівноважного перетворення

Слід додати, що використання значного надлишку аніліну під час кип'ятіння в диметилформаміді у присутності одного еквіваленту кислоти протягом 6 год дозволяє отримати 2-гетарил-2-(*N*-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрили **3** (2-бензтіазоліл-2-(*N*-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил **3a**) із виходом 53 %. У процесі додавання 8 еквівалентів аніліну було зафіксовано утворення сполук **3**, проте препаративно вдалося виділити тільки похідні фураніліденацетонітрилів **1**. Однак наявність кислоти сприяє зміщенню реакції в бік формування бажаних піролідініліденацетонітрилів **3**.

Отже, нами розроблено метод регіоселективного синтезу 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенонітрилів і 2-гетарил-2-(*N*-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів і встановлено просторову будову отриманих продуктів.

Експериментальна частина. Спектри ^1H ЯМР зареєстровані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 МГц). Спектри ^{13}C ЯМР записані на спектрометрі Varian Mercury-400 (100 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$. Внутрішній стандарт для спектрів ^1H і ^{13}C ЯМР – TMS. Для тонкошарової хроматографії були використані пластинки силікагелю Silufol UV-254. Елементний аналіз виконано на приладі Vario Micro Cube. ІЧ-спектри отримані за допомогою спектрометра FTIR Perkin Elmer BX із таблетками KBr. Температури плавлення виміряні на малогабаритному нагрівальному столику типу Boetius із пристроєм для спостереження PHMK 05 фірми VEB Analytik. Усі розчинники були попередньо очищені згідно з відомими методиками.

Загальна методика синтезу 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенонітрилів **2.** До суспензії 3 ммоль 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилу **1** у 7 мл диметилформаміду додають 9 ммоль аміну та перемішують за 90 °С протягом 4 год до зникнення вихідної сполуки (контроль здійснюють за допомогою ТШХ, система хлороформ-метанол, 95:5). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 30 мл води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним етанолом (EtOH). Додаткову кількість продукту можна виділити шляхом упарювання маточного розчину у вакуумі. До сухого залишку додають 1–2 мл ізопропанолу або етилацетату, розтирають, фільтрують утворений осад і промивають холодним спиртом.

(*Z*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-6-гідрокси-3-(феніламіно)гекс-2-енонітрил (2a**):** Вихід 54 %. Брутто-формула $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$. Т. пл. 145 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3323–3238 (N-H), 2190 (CN). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., J , Гц): 1.75–1.78 (2H, м, 5- CH_2), 2.73 (2H, т, $J = 7.2$, 4- CH_2), 3.39 (2H, м, 6- CH_2), 4.38 (1H, уш. с, OH), 7.00 (1H, т, $J = 3.6$, $6_{\text{Het-H}}$), 7.36–7.43 (4H, м, 3,4,5,6 $_{\text{Het-H}}$), 7.48–7.52 (2H, м, H-2,6), 7.80 (1H, д, $J = 3.7$, $7_{\text{Het-H}}$), 7.93 (1H, д, $J = 3.7$, $4_{\text{Het-H}}$), 12.70 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч.: 23.22, 28.77, 60.80, 79.31, 114.52, 120.48, 121.50, 122.48, 122.56, 122.62, 122.70, 125.06, 126.79, 128.22, 129.46, 130.27, 153.20, 166.61, 166.84. Обчислено, %: C 68.04; H 5.11; N 12.53; S 9.56. Знайдено, %: C 68.12; H 5.12; N 12.48; S 9.54.

(*Z*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-6-гідрокси-3-(*p*-толіламіно)гекс-2-енонітрил (2b**):** Вихід 85%. Брутто-формула $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Т. пл. 151 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3332–3240 (N-H), 2188 (CN). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., J , Гц): 1.72 (2H, м, 5- CH_2), 2.38 (3H, с, CH_3), 2.69 (2H, т, $J = 7.0$, 4- CH_2), 3.36 (2H, м, 6- CH_2), 4.38 (1H, с, OH), 7.28–7.35 (4H, м, 3,5,6 $_{\text{Het-H}}$), 7.41–7.49 (2H, м, 2,6-H), 7.80 (1H, д, $J = 3.9$, $7_{\text{Het-H}}$), 7.91 (1H, д, $J = 3.9$, $4_{\text{Het-H}}$), 12.58 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч.: 20.94, 23.22, 28.77, 63.00, 84.25, 118.43, 119.29, 120.29, 124.61, 126.09, 127.44, 132.10, 134.14, 136.17, 138.54, 154.46, 160.47, 175.65. Обчислено, %: C 68.74; H 5.48;

N 12.02; S 9.17. Знайдено, %: C 68.70; H 5.49; N 12.06; S 9.20.

(*Z*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-6-гідрокси-3-((4-метокси-феніл)аміно)гекс-2-енонітрил (2c**):** Вихід 68 %. Брутто-формула $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Т. пл. 158 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3341–3231 (N-H), 2187 (CN). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., J , Гц): 1.73 (2H, м, 5- CH_2), 2.71 (2H, т, $J = 6.6$, 4- CH_2), 3.37 (2H, м, 6- CH_2), 3.48 (3H, с, OCH_3), 4.36 (1H, с, OH), 7.01 (2H, м, 2,6-H), 7.29–7.38 (3H, м, 3,5,6 $_{\text{Het-H}}$), 7.45 (1H, т, $J = 4.3$, $5_{\text{Het-H}}$), 7.82 (1H, д, $J = 4.3$, $7_{\text{Het-H}}$), 7.89 (1H, д, $J = 4.3$, $4_{\text{Het-H}}$), 12.52 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч.: 23.22, 28.77, 55.94, 63.00, 84.25, 116.91, 118.43, 119.29, 120.29, 126.09, 127.44, 127.86, 132.21, 136.17, 154.46, 157.62, 160.47, 175.65. Обчислено, %: C 65.73; H 5.24; N 11.50; S 8.77. Знайдено, %: C 66.84; H 5.22; N 11.47; S 8.75.

(*Z*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-3-((4-етоксифеніл)аміно)-6-гідрокси-2-енонітрил (2d**):** Вихід 82 %. Брутто-формула $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Т. пл. 165 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3338–3252 (N-H), 2185 (CN). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 1.71 (2H, м, 5- CH_2), 2.64 (2H, т, $J = 6.8$, 4- CH_2), 3.37 (2H, м, 6- CH_2), 4.03 (2H, кв, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 4.36 (1H, с, OH), 6.99 (2H, м, 2,6-H), 7.24–7.36 (3H, м, 3,5,6 $_{\text{Het-H}}$), 7.41 (1H, т, $J = 4.3$, $5_{\text{Het-H}}$), 7.79 (1H, д, $J = 4.3$, $7_{\text{Het-H}}$), 7.92 (1H, д, $J = 4.3$, $4_{\text{Het-H}}$), 12.46 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч.: 14.80, 23.22, 28.77, 63.00, 63.80, 84.25, 117.51, 118.43, 119.29, 120.29, 126.09, 127.44, 127.86, 132.21, 136.17, 154.46, 157.62, 160.47, 175.65. Обчислено, %: C 66.47; H 5.58; N 11.07; S 8.45. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Знайдено, %: C 66.52; H 5.57; N 11.04; S 8.47.

Загальна методика синтезу 2-гетарил-2-(1-арилпіролідін-2-іліден)ацетонітрилів **3.** Метод А. До суспензії 3 ммоль 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилу **1** у 7 мл диметилформаміду додають 15 ммоль аміну й кип'ятять упродовж 6 год до зникнення вихідної сполуки (контроль здійснюють за допомогою ТШХ, система хлороформ-метанол, 95:5). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 30 мл води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним EtOH . Як і в попередньому випадку додаткову кількість продукту можна виділити шляхом упарювання маточного розчину у вакуумі. До сухого залишку додають 1–2 мл ізопропанолу або етилацетату, розтирають і фільтрують осад, що утворився, промивають холодним спиртом.

Метод Б. До суспензії 3 ммоль 2-(2-бензтіазоліл)-6-гідрокси-3-(4-етоксифеніл)аміно-2-гексенітрилу **2d** в 10 мл диметилформаміду додають 25 ммоль аніліну й кип'ятять упродовж 1 год. Далі додають 3 ммоль 20 %-ї хлоридної кислоти і кип'ятять ще 5 годин, до зникнення вихідної сполуки (контроль здійснюють за допомогою ТШХ, система хлороформ-метанол, 95:5). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 60 мл води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним EtOH .

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-фенілпіролідін-2-іліден)ацетонітрил (3a**):** Вихід 68 % (метод А), 53 % (метод Б). Брутто-формула $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$. Т. пл. 152 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2193 (CN). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч., J , Гц): 2.22–2.26 (2H, м, 4- CH_2), 3.70 (2H, т, $J = 7.0$, 3- CH_2), 4.00 (2H, т, $J = 7.0$, 5- CH_2), 7.19–7.22 (1H, т, $J = 3.6$, $6_{\text{Het-H}}$), 7.35–7.41 (4H, м, 3,4,5,6 $_{\text{Het-H}}$), 7.45–7.47 (2H, м, H-2,6), 7.70–7.72 (1H, д, $J = 3.6$, $7_{\text{Het-H}}$), 7.79–7.81 (1H, д, $J = 3.6$, $4_{\text{Het-H}}$). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ , м.ч.: 21.19, 37.20, 59.68, 96.13, 118.53, 121.49, 121.99, 123.50, 124.10, 126.66, 127.34, 129.00, 129.91, 133.53, 140.62, 154.75, 167.01. Обчислено, %: C 71.90, H 4.76, N 13.24, S 10.10. Знайдено, %: C 71.85; H 4.78; N 13.22; S 10.15.

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-(*p*-толіл)піролідин-2-іліден)ацетонітрил (**3b**): Вихід 87 %. Брутто-формула $C_{20}H_{17}N_3S$. Т. пл. 192 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2186 (CN). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J, Гц): 2.20-2.25 (2H, м, 4-CH₂), 2.42 (3H, с, CH₃), 3.69 (2H, т, J = 6.7, 3-CH₂), 3.96 (2H, т, J = 6.7, 5-CH₂), 7.20-7.34 (6H, м, 2,3,5,6,5_{Het},6_{Het}-H), 7.68-7.70 (1H, д, J = 4.7, 7_{Het}-H), 7.76-7.78 (1H, д, J = 4.7, 4_{Het}-H). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч.: 21.04, 21.15, 37.21, 59.67, 96.15, 121.99, 123.48, 124.09, 126.67, 127.36, 127.74, 129.02, 129.92, 133.14, 133.54, 140.64, 154.74, 167.05. Обчислено, %: C 72.48, H 5.17, N 12.68, S 9.67. Знайдено, %: C 72.58; H 5.15; N 12.63; S 9.64.

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-(4-метоксибеніл)піролідин-2-іліден)ацетонітрил (**3c**): Вихід 65 %. Брутто-формула $C_{20}H_{17}N_3OS$. Т. пл. 184 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2182 (CN). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J, Гц): 2.21 (2H, м, 4-CH₂), 3.68 (2H, т, J = 6.5, 3-CH₂), 3.78 (3H, с, OCH₃), 3.95 (2H, т, J = 6.5, 5-CH₂), 6.99-7.02 (2H, м, 3,5-H), 7.20-7.34 (4H, м, 2,6,5_{Het},6_{Het}-H), 7.53-7.58 (2H, м, 3,5-H), 7.66 (1H, д, J = 4.8, 7_{Het}-H), 7.84-7.87 (1H, д, J = 4.8, 4_{Het}-H), 7.69 (1H, д, J = 4.9, 7_{Het}-H), 7.78-7.80 (1H, д, J = 4.9, 4_{Het}-H). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч.: 21.18, 37.19, 54.72, 59.52, 96.22, 121.97, 123.52, 124.12, 126.65, 127.38, 127.75, 128.98, 129.95, 133.56, 140.64, 151.49, 154.77, 166.23. Обчислено, %: C 69.14, H 4.93, N 12.09, S 9.23. Знайдено, %: C 69.20; H 4.91; N 12.11; S 9.19.

(*E*)-2-(Бенз[*d*]тіазол-2-іл)-2-(1-(4-етоксибеніл)піролідин-2-іліден)ацетонітрил (**3d**): Вихід 74 %. Брутто-формула $C_{21}H_{19}N_3OS$. Т. пл. 171 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2188 (CN). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J, Гц): 1.42 (3H, т, J = 7.3, OCH₂CH₃), 2.22-2.24 (2H, т, J = 6.6, 4-CH₂), 3.67-3.69 (2H, т, J = 6.6, 3-CH₂), 3.94 (2H, т, J = 6.6, 5-CH₂), 4.08-4.09 (2H, кв, J = 7.3, OCH₂CH₃), 6.94-6.98 (2H, м, 3,5-H), 7.19-7.35 (4H, м, 2,6,5_{Het},6_{Het}-H), 7.69-7.71 (1H, д, J = 4.9, 7_{Het}-H), 7.78-7.80 (1H, д, J = 4.9, 4_{Het}-H). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч.: 15.61, 21.16, 37.19, 59.56, 64.53, 96.28, 119.76, 122.01, 123.54, 124.09, 125.03, 126.68, 127.35, 129.97, 131.37, 140.66, 154.06, 154.78, 166.25. Обчислено, %: C 69.78, H 5.30, N 11.63, S 8.87. Знайдено, %: C 69.72; H 5.31; N 11.61; S 8.89.

(*E*)-2-(1-(4-Етоксифеніл)піролідин-2-іліден)-2-(1-метил-1H-бенз[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрил (**3e**): Вихід 75 %. Брутто-формула $C_{22}H_{22}N_4O$. Т. пл. 165 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2187 (CN). Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.ч., J, Гц): 2.17-2.20 (2H, м, 4-CH₂), 2.34-2.37 (3H, т, J = 7.2, OCH₂CH₃), 2.83 (3H, с, CH₃), 3.61-3.65 (2H, т, J = 6.6, 3-CH₂), 4.02-4.05 (2H, м, 5-CH₂), 4.51-4.58 (2H, кв, J = 7.2, OCH₂CH₃), 7.36-7.49 (4H, м, 2,6,5_{Het},6_{Het}-H), 7.54-7.62 (2H, м, H-3,5), 7.71-7.74 (1H, д, J = 4.3, 7_{Het}-H), 7.88-7.91 (1H, д, J = 4.3, 4_{Het}-H). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ , м.ч.: 15.45, 21.15, 31.31, 37.16, 59.49, 63.92, 96.14, 115.94, 119.24, 121.36, 121.77, 125.03, 122.92, 123.34, 130.42, 131.69, 138.72, 154.05, 154.76, 166.23. Обчислено, %: C 73.72, H 6.19, N 15.63. Знайдено, %: C 73.63; H 6.20; N 15.68.

Загальна методика синтезу 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів 1. Метод А. До суспензії 3 ммоль 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенітрилу **2** в 7 мл диметилформаміду додають 5 крапель 20 %-ї хлоридної кислоти й кип'яють протягом 4 год, до зникнення вихідної сполуки (контроль здійснюють за допомогою ТШХ, система хлороформ-метанол, 95:5). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 20 мл

води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним EtOH. Вихід (93 %).

Метод Б. До суспензії 3 ммоль 2-(2-гетарил)-6-гідрокси-3-ариламіно-2-гексенітрилу **2** в 7 мл диметилформаміду додають 3 ммоль ароматичного аміну й кип'яють протягом 4 год, до зникнення вихідної сполуки (контроль здійснюють за допомогою ТШХ, система хлороформ-метанол, 95:5). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 20 мл води. Осад, що випав, фільтрують, промивають холодним EtOH. Вихід (89 %).

Фізико-хімічні константи сполук **1** збігаються з літературними даними [10, 11]. Депресії температури плавлення змішаної проби не спостерігається.

Список використаної літератури

1. Furstner A. Platinum-catalyzed cycloisomerization reactions of enynes / A. Furstner, F. Stelzer, H. Szillat // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – V. 123. – № 48. – P. 11863–11869.
2. Volovenko Yu. M. Synthesis of Enamino Nitrile of a New Type, 2-Hetaryl-2-(2-pyrrolidinylidene)acetonitriles, and Their Tautomerism / Yu. Volovenko, A. Tverdokhlebov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2000. – V. 36. – P. 1351–1352.
3. Шемерен Р. В. Реакції 2-гетарил-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з ароматичними амінами / Р. В. Шемерен, О. В. Хилія, Ю. М. Воловенко // XVI Міжнарод. наук. конф. студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 20–22 травня, 2015 : тези доп. / КНУ імені Тараса Шевченка. – К., 2015. – С. 69.
4. Synthesis of 2-(2-hetaryl)-6-hydroxy-3-(R-amino)-2-hexenenitriles / O. V. Khilya, T. A. Volovenko, A. V. Turov, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin, Yu. M. Volovenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – V. 48. – P. 1770–1780.
5. Khilya O.V. Reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with aldehydes / O. V. Khilya, Y. V. Baglay, Yu. M. Volovenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – V. 46. – P. 934–937.
6. Reactions of 2-(2-Hetaryl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylidene)acetonitriles with Tertiary Amines / D. S. Milokhov, O. V. Khilya, A. V. Turov, R. I. Zubatyuk, G. V. Palamarchuk, O. V. Shishkin, A. A. Chekotilo, Yu. M. Volovenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – V. 48. – P. 1761–1769.
7. Michael J. Syntheses of alkyl (E)-(1-aryl-2-pyrrolidinylidene)acetates / J. Michael, G. Hosken, A. Howard // Tetrahedron. – 1988. – V. 44. – P. 3025–3036.
8. Reaction of dianions of acyclic β -enamino ketones with electrophiles. Part 2. Oxiranes: synthesis of γ - and ω -hydroxy- β -enamino ketones and of α -tetrahydrofurylidene ketones / G. Bartoli, M. Bosco, C. Cimarelli, R. Dalpozzo, G. Palmieri // Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1992. – V. 16. – P. 2095–2100.
9. Catalytic Hydrogenation of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing a Functionalized Methylene Group at C-3 / A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, O. L. Eliseev, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, A. O. Borissova // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – V. 23. – P. 4025–4034.
10. Khilya O.V. Convenient method for the synthesis of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)-2-(2-tetrahydrofuran-2-ylidene) acetonitriles / O. V. Khilya, Yu. M. Volovenko, T. A. Volovenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2003. – V. 39. – P. 394–395.
11. Взаємодія 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліл- та бензімідазоліацетонітрилів з о-галогенбензальдегідами / Ю. М. Воловенко, О. В. Хилія, Т. А. Воловенко, А. В. Туров // Доповіді НАН України. – 2003. – № 4. – С. 128–133.

References

1. Furstner A., Stelzer F., Szillat H. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 48, 11863–11869.
2. Volovenko Yu.M., Tverdokhlebov A.V. Chem. Heterocycl. Compd., 2000, 36, 1351–1352.
3. Shemehen R.V., Khilya O.V., Proc. XVI Int. Sci. Conf. for Students and PhD students "Actual tasks of chemistry", Kyiv, 2015, 69 (in Ukrainian).
4. Khilya O.V., Volovenko T.A., Turov A.V., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V., Volovenko Yu. M. Chem. Heterocycl. Compd., 2013, 48, 1770–1780.
5. Khilya O.V., Baglay Y.V., Volovenko Yu.M. Chem. Heterocycl. Compd., 2010, 46, 934–937.
6. Milokhov D.S., Khilya O.V., Turov A.V., Zubatyuk R.I., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Chekotilo A.A., Volovenko Yu.M. Chem. Heterocycl. Compd., 2013, 48, 1761–1769.
7. Michael J., Hosken G., Howard A. Tetrahedron, 1988, 44, 3025–3036.
8. Bartoli G., Bosco M., Cimarelli C., Dalpozzo R., Palmieri G., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1992, 16, 2095–2100.
9. Sukhorukov A.Yu., Lesiv A.V., Eliseev O.L., Khomutova Yu.A., Ioffe S.L., Borissova A.O. Eur. J. Org. Chem.; 2008, 23, 4025–4034.
10. Khilya O.V., Volovenko Yu.M., Volovenko T.A. Chem. Heterocycl. Compd. 2003, 39, 394–395.
11. Volovenko Yu.M., Khilya O.V., Volovenko T.A., Turov A.V. Dopov. Nac. akad. nauk Ukr., 2003, 4, 128–133. (In Ukrainian).

Надійшла до редколегії 12.11.2020

R. Shemehen, PhD stud.
ruslana_shemegen@ukr.net,
O. Khilya, PhD,
Yu. Volovenko, Dr. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

REACTION OF 2-HETARYL-2-(DIHYDROFURAN-2(3H)-YLIDEN)ACETONITRILES WITH AROMATIC AMINES

This article reports on the reaction of 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles with aromatic amines as N-nucleophiles. 2-Hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles represent versatile building blocks in syntheses of ω -(N-aryl)alkyl substituted heterocycles due to the presence of 1,3-bielectrophilic acrylonitrile fragment functionalized with unsaturated heterocyclic ring and nucleophilic azaheterocyclic moiety. The carbonyl group masked within the N-arylpiprolidinylidene fragment which undergoes a ring opening through the reaction with nucleophiles.

So, a method for the synthesis of 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enitriles and 2-hetaryl-2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles has been developed by us. The proposed scheme is based on the available reagents using. As a result of Michael addition, the aromatic amines to 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles followed by ring transformations has formed two types of products, depending on the reaction conditions. The reaction of substituted furanylydeneacetonitriles with aromatic amines proceeds in good to high yields affording the corresponding 3-(arylamino)hex-2-enitriles and 2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles derivatives. The stereochemistry of the ring-opening reaction follows the rules of a classical S_N2 mechanism.

The resulting linear products can be cyclized to 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles in high yields by treatment with the catalytic amount of acid or the equimolar amount of aromatic amines. Under these conditions 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enitriles arising from reaction gives the ring closure.

Since both ring-opening and cyclisation occur with fixed stereochemistry the reaction appears a valuable modification to the preparation of acetonitriles derivatives.

Keywords: 2-hetaryl-2-(furanyl-2-ylidene)acetonitriles, 2-hetaryl-2-(N-arylpiprolidin-2-ylidene)acetonitriles, 2-hetaryl-6-hydroxy-3-(arylamino)hex-2-enitriles, aromatic amines.

Р. Шемеген, асп.
ruslana_shemegen@ukr.net,
О. Хилія, канд. хім. наук,
Ю. Воловенко, д-р хім. наук,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РЕАКЦИИ 2-ГЕТАРИЛ-2-(ДИГИДРОФУРАН-2(3H)-ИЛИДЕН)АЦЕТОНИТРИЛОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Исследованы реакции 2-гетарил-2-(дигидрофуран-2(3H)-илиден)ацетонитрилов с ароматическими аминами. Получены продукты раскрытия фуранового фрагмента – 2-(2-гетарил)-6-гидрокси-3-ариламино-2-гексеннитрилы и рециклизации – 2-гетарил-2-(1-арилпирролидин-2-илиден)ацетонитрилы.

Ключевые слова: 2-гетарил-2-(дигидрофуран-2(3H)-илиден)ацетонитрилы, 2-гетарил-2-(N-арилпирролидин-2-илиден)ацетонитрилы, 2-(2-гетарил)-6-гидрокси-3-ариламино-2-гексеннитрилы, ароматические амины, аминирование.

УДК 547.581.2:547.71.8:54.057
DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).13](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).13)

В. Ткачук, асп.,
vlad-tkachuk@ukr.net,
Т. Любчук, пров. інж.,
Т. Ткачук, канд. хім. наук,
О. Гордієнко, канд. хім. наук
ov_hordiyenko@chem.knu.ua,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ 2-(5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-3-ІЛ)БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

2-(5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота була синтезована за допомогою нового ефективного методу – термічної гетероциклізації 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-ону, що відбувається внаслідок його взаємодії з 1,1'-карбонілдіімідазолом (CDI), і подальшого розкриття циклу отриманої проміжної сполуки 3H,5H-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діону у присутності основи. Спроби зупинити процес на стадії утворення інтермедіату [3,4-а]ізоіндол-3,5-діону шляхом проведення реакції за відсутності основи поки що не дали результату, оскільки його частковий гідроліз під час реакції та при спробі подальшого виділення призводить до утворення суміші оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діону й кінцевої кислоти у приблизному співвідношенні 2:3. Розроблений метод дозволяє використовувати 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-он як зручні вихідні речовини для одержання віц-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)ароматичних кислот і їхніх похідних, зокрема ізомерних віц-карбамімідоїл(гетеро)ароматичних карбонових кислот, які неможливо отримати іншими відомими на цей час способами. Отримані внаслідок дослідження сполуки були вивчені за допомогою методу ЯМР-спектроскопії.

Ключові слова: 3-(гідроксиіміно)ізоіндолін-1-он, 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойні кислоти, 3H,5H-[1,2,4]оксадіазоло[3,4-а]ізоіндол-3,5-діон, гетероциклізація.

Оксадіазолоновий фрагмент, подібно до амідоксимної групи, є попередником для синтезу амідинів, зокрема і в біологічних системах. Він, зокрема, присутній у молекулі такого лікарського засобу як Азилсартан (Azilsartan), що застосовується для лікування гіпертонії [1, 2] (рис. 1), і в безлічі інших сполук, що виявляють різноманітну фізіологічну активність [3–11]. Два жирноароматичні аміді 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти фігурували серед речовин, для яких проводився скринінг як агентів для лікування депресивних станів [12].

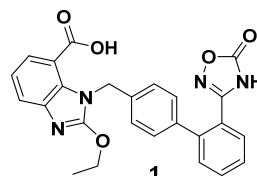


Рис. 1. Лікарський засіб Азилсартан (Azilsartan)

Останні дослідження показали, що арилоксадіазолони під впливом різних каталізаторів можуть прямо трансформуватися в ряд похідних імідазолу [13, 14],

© Ткачук В., Любчук Т., Ткачук Т., Гордієнко О., 2020