



Синтез гетероциклических соединений, содержащих 3,3-дицианоакриламидный фрагмент

Михаил Ю. Беликов¹*, Ангелина Г. Миловидова¹

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: belikovmil@mail.ru Поступило 5.10.2020 Принято 30.10.2020



В обзоре обобщены данные за 2005–2020 гг. по методам синтеза гетероциклов, содержащих 3,3-дицианоакриламидный фрагмент. Рассмотрена группа реакций, базирующаяся на введении илиденмалононитрильного фрагмента в уже имеющийся 2-оксосодежащий азагетероцикл. Описан ряд процессов, в ходе которых происходит одновременное формирование как азагетероцикла, так и 3,3-дицианоакриламидного фрагмента.

Ключевые слова: азагетероциклы, 3,3-дицианоакриламидный фрагмент, илиденмалононитрильный фрагмент, полицианосодержащие соединения.

Исследования цианосодержащих гетероциклов с несколькими электроноакцепторными заместителями являются актуальными в связи широкими возможностями практического применения таких структур.¹ Сопряженные полинитрильные акцепторы повышают реакционную способность молекул и придают им уникальные физико-химические характеристики. Так, например, варьирование полинитрильного акцептора позволяет влиять на нелинейно-оптические,²⁻⁴ флуоресцентные,⁵ фотохромные⁶ и другие свойства молекул.

Одной из важных групп соединений с полинитрильным акцептором являются хорошо изученные трициановинильные (tricyanovinyl, TCV) производные (рис. 1).^{7–11} Соединения с данным фрагментом известны, например, в качестве органических тонкопленочных транзисторов,⁷ компонентов оптоэлектронных устройств,⁸ ферромагнетиков,⁹ структур с нелинейно-оптическими свойствами.^{10,11} Недостатком TCV структур является ограниченная возможность варьирования в них только заместителя R.

Анализируя литературные данные, мы обратили внимание на возрастание научного интереса в последние годы к менее распространенным и, как следствие, менее изученным аналогам TCV структур, а именно к гетероциклическим соединениям с 3,3-дицианоакриламидным (3,3-dicyanoacrylamide, DCAA) фрагментом (рис. 1).



Рисунок 1. Структуры TCV производных и содержащих DCAA фрагмент гетероциклов.

Сравнивая TCV и DCAA структуры, необходимо отметить их очевидное сходство: в положениях 1 и 2 винильной составляющей имеются электроноакцепторные группы. Важнейшим отличительным фактором является присутствие в DCAA акцепторе карбоксамидной группы, позволяющей включать данный фрагмент в структуры различных гетероциклических систем, что невозможно для TCV аналогов. Как следствие, DCAA структуры являются более гибкими в плане направленного варьирования их практически значимых свойств за счет более широких возможностей для химической функционализации.

До настоящего обзора в литературе отсутствовали систематизированные данные, описывающие способы построения DCAA структур. О необходимости такой систематизации свидетельствуют примеры выявленных практически полезных свойств содержащих DCAA гетероциклов. Например, DCAA фрагменты в комбинации с производными изатина¹² или тиено[3,2-b]пиррола^{12,13} рассматриваются как перспективные нефуллереновые акцепторы для солнечных элементов, тогда как содержащие бисDCAA структуры исследуются в качестве воздухоустойчивых органических полевых транзисторов *n*-типа.¹⁴⁻¹⁶ Также полисопряженные пирроло[2,3-*b*]пиридины¹⁷ описаны в качестве полупроводниковых материалов, а DCAA пирролы проявляют твердотельную флуоресценцию.¹⁸ Кроме того, гетероциклы с DCAA фрагментом являются биологически активными соединениями, проявляя противоопухолевую¹⁹ и противомикробную^{20,21} активность, а также оказывая ингибирующее воздействие на каспазы 3/7.22,23

Целью данного обзора является обобщение информации об известных методах синтеза азагетероциклов с DCAA фрагментом.

Синтезы на основе 2-оксо(нитро)замещенных азагетероциклов и малононитрила

В последние годы интенсивно проводятся исследования в области синтеза соединений с DCAA фрагментом в составе изатинового цикла.²⁴⁻²⁶ Описано значительное число методов получения содержащих DCAA гетероциклов 1 с широким набором заместителей при фенильном фрагменте и при атоме N гетероцикла, также представлены разнообразные условия протекания реакций.²⁴⁻²⁶ Например, практически количественные выходы продуктов 1 обеспечиваются взаимодействием изатинов 2 с малононитрилами в присутствии 1,3,5-триазинпиперазинового (IMPC) катализатора (схема 1).

Превращения $2 \rightarrow 1$ является самым распространенным методом синтеза производных изатина 1, благодаря доступности исходных дикарбонильных соединений 2. В литературе представлен ряд альтернативных подходов для получения продуктов 1. Так, имеются примеры превращений родственных индолов 3 с группой CH₂ вместо кетонного фрагмента.²⁷ Образование содержащих DCAA изатинов 1 происходит в ходе окислительной конденсации индолов 3 с малоноСхема 1. Различные методы получения содержащих DCAA изатинов 1



нитрилом в присутствии O_2 и FeCl₃ в качестве катализатора при умеренном нагревании (схема 1). Производные 3-гидроксииндолов 4 также взаимодействуют с малононитрилом в присутствии O_2 воздуха с образованием изатинов 1.²⁸ Имеется единичное упоминание синтеза незамещенного продукта 1, полученного в ходе реакции 2-нитроиндола (5) с малононитрилом в присутствии кристаллогидрата $Mn(OAc)_3$.²⁹ Представленные на схеме 1 методы синтеза дополняют друг друга, что позволяет получать изатины 1 с разнообразными заместителями при наиболее эффективных условиях протекания реакции для конкретного субстрата.

Возможности синтеза содержащих DCAA структур на основе дикарбонильных соединений показаны на примере получения разнообразных бисконденсированных гетероциклов с DCAA фрагментом.^{12–17,30} Так, данный подход использован для построения производных бис(изатинов) 7 в ходе реакции конденсации Кнёвенагеля гетероциклов 6 с малононитрилом в инертной атмосфере при кипячении в EtOH (схема 2).¹⁴

Схема 2. Синтез гетероциклов 7



Из-за практической значимости бисDCAA структур^{12–17} для ковалентного связывания двух DCAA фрагментов используют разнообразные и достаточно сложные "мостики", содержащие спиросочлененные, конденсированные карбо- и гетероциклы в различном их сочетании, причем "мостики" для связывания располагаются как в структуре гетероцикла,^{12–17} так и при атоме азота.³⁰

Известно, что пирролидоны **8**, имеющие экзоциклическую двойную связь в положении 4, образуют соединения с DCAA фрагментом **9** при взаимодействии с малононитрилом в инертной атмосфере в присутствии TiCl₄ при охлаждении (схема 3).³¹ Полученные структуры **9** являются удобными субстратами для реакции [4+2]-циклоприсоединения благодаря наличию *цис*-1,3-бутадиенового фрагмента.³¹

Схема 3. Получение содержащих DCAA азагетероциклов 9



 $\begin{array}{l} {\sf R}^1 = {\sf Ph}, \ 2\text{-}{\sf ClC}_6{\sf H}_4, \ 3\text{-}{\sf ClC}_6{\sf H}_4, \ 4\text{-}{\sf ClC}_6{\sf H}_4, \ 2\text{-}{\sf MeOC}_6{\sf H}_4, \ 3\text{-}{\sf MeOC}_6{\sf H}_4, \ 4\text{-}{\sf MeC}_6{\sf H}_4, \ 4\text{-}{\sf BrC}_6{\sf H}_4, \ 2\text{-}{\sf thienyl}, \ 2\text{-}{\sf styryl}, \ 1\text{-}{\sf naphthyl}; \\ {\sf R}^2 = {\sf Bn}, \ 4\text{-}{\sf MeOC}_6{\sf H}_4, \ t\text{-}{\sf Bu} \end{array}$

Также в ряде публикаций содержащие DCAA пиррольные структуры указываются в качестве промежуточных соединений в синтезе спирогетероциклов.³²⁻³⁴ Например, трехкомпонентное взаимодействие пиррол-2,3-дионов **10** с малононитрилом и β-дикарбонильными соединениями приводит к образованию спиранов **11** через стадию формирования DCAA пирролов **A** (схема 4).³² Превращение близких аналогов пирролов **A**, отличающихся наличием группы CH₃ в положении C-4 пиррольного цикла и при R¹ = H, также описано в литературе.³⁵ Данный результат³⁵ подтверждает, что образование аналогов спироциклов **11** происходит через содержащие DCAA пирролы **A**.

Схема 4. Трехкомпонентный синтез спирогетероциклов 11 с промежуточным образованием содержащих DCAA пирролов А



 R^1 = Bn, 4-MeC₆H₄, Me, Ph; R^2 = Me, Ph; R^3 = Me, OMe, OEt

Геминальные дибромиды в синтезе DCAA структур в составе шестичленных гетероциклов

Синтез соединений, в которых DCAA фрагмент входит в структуру шестичленных конденсированных гетероциклов, основан на использовании геминальных дибромидов.^{36,37} При кипячении галогенидов **12** и **14** с малононитрилом в присутствии пиперидина образуются производные изохинолина **13** и пиридо[4,3-*d*]пиримидина **15** (схема 5). Соединения **13** и **15** использовались в качестве исходных веществ при синтезе спиропроизводных, проявляющих антимикробную активность.^{36,37}

Схема 5. Синтез конденсированных содержащих DCAA гетероциклов 13 и 15



Синтезы с использованием тетрацианоэтилена в качестве источника илиденмалононитрильного фрагмента

В литературе представлены также альтернативные методы введения DCAA фрагмента в структуру азагетероцикла без использования малононитрила. Гетероциклы 16, содержащие в структуре активированное метиленовое звено в α -положении к лактамному карбонилу, взаимодействуют с тетрацианоэтиленом при нагревании с образованием содержащих DCAA пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами: производных 1,3-тиазолов 17²¹ и 18,³⁸ а также производного пиразолона 19³⁹ (схема 6).

Схема 6. Введение DCAA фрагмента в пятичленные гетероциклы 16



 $Ar = 4-(SO_2NH_2)C_6H_4$, $4-(SO_2NHPy-2)C_6H_4$

Синтезы DCAA структур на основе полицианосодержащих соединений

Особенностью использования полинитрильных субстратов является возможность одностадийного построения целевых соединений с DCAA фрагментом без промежуточного синтеза гетероциклов.⁴⁰⁻⁴⁴ Данные процессы достаточно сложны и требуют обсуждения возможных промежуточных продуктов реакций. Так, описано превращение 4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **20** под действием морфолина при охлаждении в EtOAc с образованием содержащих DCAA пирролов **21** (схема 7).⁴⁰

Схема 7. Применение 4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов 20 в синтезе DCAA пирролов 21



R = Me, Ph; Ar = Ph, $4-MeC_6H_4$, $4-MeOC_6H_4$

Согласно литературным данным,⁴⁰ процесс образования пирролов **21** протекает через начальное образование солей морфолиния **A** с последующим элиминированием цианид-аниона и гетероциклизацией с участием енольной гидроксильной группы и группы СN с образованием иминофурана **B**. Далее в ходе иминолактон-лактамной перегруппировки интермедиата **B** образуются производные пиррола **21**. Отметим, что соединения **21** были использованы в процессах ANRORC для синтеза труднодоступных производных изоникотинамида.⁴¹

Описано также получение производных пиррола с DCAA фрагментом, содержащих в структуре дополнительную цианогруппу в положении С-4.42 Так. органические соли 1,1,2,3,3-пентацианопропена 22 под действием водных растворов гидроксидов различных щелочных металлов образуют ряд пиррольных солей 23, содержащих группу NH₂ в положении С-5 (схема 8). Согласно представленной схеме, процесс протекает через стадию присоединения гидроксид-аниона к группе 2-CN исходного соединения 22 с образованием интермедиата А, иминофрагмент которого атакует группу CN с образованием соли 23. Далее соли 23 под воздействием АсОН образуют пиррол 24 с незамешенной группой NH. Также показана возможность замены катиона металла в солях 23 на тетрабутиламмонийный фрагмент с образованием соединения 25. Пирролы 23 зарекомендовали себя как перспективные субстраты в синтезе солей изоникотиновой кислоты.4

Схема 8. Применение 1,1,2,3,3-пентацианопропенидов 22 в синтезе содержащих DCAA солей 23 и их производных 24, 25



Описан еще один подход к построению ионных производных пиррола с DCAA фрагментом. Так, при взаимодействии 2,2,3,3-тетрацианоциклопропанкарбоновой кислоты (26) с различными иодидами образуются соли 27, содержащие как органические, так и неорганические катионы.⁴³ (схема 9). В последующих работах было показано, что данные соли проявляют твердотельную флуоресценцию.¹⁸

Схема 9. Применение 2,2,3,3-тетрацианоциклопропанкарбоновой кислоты (26) в синтезе солей пиррольного ряда с DCAA фрагментом 27



M⁺ (M²⁺) = K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, NH₄⁺, 1-methylpyridinium, *N*,*N*-dimethylanilinium, 1-methylquinolinium, 1,4-dimethyl-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-1,4-diium

Предполагается,⁴³ что изначально происходит раскрытие циклопропана с образованием иодида A, который после элиминирования HI образует 1,1,3,3тетрацианопропенид **B**. Завершается процесс циклизацией соли **B** в фуран **C** с последующей его перегруппировкой и образованием пирролов **27**. 1,1,2,2-Тетрацианоциклопропан **28** был использован для синтеза содержащего DCAA соединения **1** в присутствии PPh₃ в растворе MeCN (схема 10).⁴⁴

Схема 10. Применение 1,1,2,2-тетрацианоциклопропана 28 в синтезе изатина 1



Представленный на схеме 10 подход имеет больше теоретическое значение, так как используемое в синтезе изатина 1 соединение 28 синтезируется на основе изатинов типа 2^{44} из которых и так могут быть получены содержащие DCAA соединения 1 (схема 1).

Анализируя представленные на схемах 7-9 методы получения содержащих DCAA гетероциклов при использовании полицианосодержащих соединений 20, 22 или 26, мы обратили внимание на схожесть возможных промежуточных структур, а именно 1,1,3,3тетрацианопропенидов А (схема 8) и В (схема 9), при образовании солей 23 и 27 соответственно. Заместитель в положении 2 упомянутых интермедиатов является определяющим фактором при формировании функциональной группы в положении С-5 пирролов 23 и 27. Отметим, что при образовании производных пирролов 21 и 27 предполагается осуществление иминолактонлактамной перегруппировки45 иминофурановых производных В (схема 7) и С (схема 9). Обобшенные данные подчеркивают родственность процессов формирования содержащих DCAA структур 21, 23 и 27. Заметим, что присутствие в содержащих DCAA пирролах цианогруппы в положении С-4 повышает кислотность таких соединений, что приводит к возможности выделения солей 23 и 27.

Таким образом, в настоящем обзоре впервые систематизированы данные по методам синтеза гетероциклов с 3,3-дицианоакриламидным фрагментом. Этот фрагмент может быть введен в структуры пяти- и шестичленных азагетероциклов с одним и более гетероатомом, в том числе конденсированных. Возрастающий научный интерес к представленной в обзоре тематике, а именно появление примеров практического использования и синтеза новых гетероциклов с DCAA фрагментом, свидетельствует о перспективности исследований в данном направлении и несомненном их развитии в будущем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-20268 мол а вед).

Список литературы

 Deng, G.; Wang, Q.; Yang, M.; Li, B.; Han, T.; Chang, B.; Li, X.; Zhang, X.; Li, Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2019, *16*, 208.

- Li, M.; Li, Y.; Zhang, H.; Wang, S.; Ao, Y.; Cui, Z. J. Mater. Chem. C 2017, 5, 4111.
- Cho, M. J.; Choi, D. H.; Sullivan, P. A.; Akelaitis, A. J. P.; Dalton, L. R. Prog. Polym. Sci. 2008, 33, 1013.
- Sharipova, S. M.; Kalinin, A. A. Chem. Heterocycl. Compd. 2017, 53, 36. [Химия гетероцикл. соединений 2017, 53, 36.]
- Redon, S.; Eucat, G.; Ipuy, M.; Jeanneau, E.; Gautier-Luneau, I.; Ibanez, A.; Andraud, C.; Bretonnière, Y. *Dyes Pigm.* 2018, 156, 116.
- Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V. New J. Chem. 2019, 43, 8414.
- 7. Reig, M.; Puigdollers, J.; Velasco, D. Phys. Chem. Chem. Phys. 2018, 20, 1142.
- Al Garni, S. E.; Darwish, A. A. A. Phys. Scr. 2020, 95, ID 045806. doi.org/10.1088/1402-4896/ab623e.
- King, J. A., Jr.; Houser, C. L.; Corkill, R. E.; Yee, G. T. J. Magn. Magn. Mater. 2020, 497, 165953.
- Podlesný, J.; Pytela, O.; Klikar, M.; Jelínková, V.; Kityk, I. V.; Ozga, K.; Jedryka, J.; Rudyshd, M.; Bureš, F. Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 3623.
- Castro, M. C. R.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. Dyes Pigm. 2016, 131, 333.
- 12. Zhao, D.; Hu, J.; Liu, Z.; Xiao, B.; Wang, X.; Zhou, E.; Zhang, Q. *Dyes Pigm.* **2018**, *151*, 102.
- Zhao, D.; Hu, J.; Cao, K.; Xiao, B.; Zhou, E.; Zhang, Q. Dyes Pigm. 2019, 162, 898.
- 14. Dhondge, A. P.; Chen, J.-Y.; Lin, T.; Yen, F.-M.; Li, K.-W.; Hsieh, H.-C.; Kuo, M.-Y. Org. Lett. 2018, 20, 40.
- Dhondge, A. P.; Tsai, P.-C.; Nien, C.-Y.; Xu, W.-Y.; Chen, P.-M.; Hsu, Y.-H.; Li, K.-W.; Yen, F.-M.; Tseng, S.-L.; Chang, Y.-C.; Chen, H. J. H.; Kuo, M.-Y. Org. Lett. 2018, 20, 2538.
- Dhondge, A. P.; Huang, Y.-X.; Lin, T.; Hsu, Y.-H.; Tseng, S.-L.; Chang, Y.-C.; Chen, H. J. H.; Kuo, M.-Y. J. Org. Chem. 2019, 84, 14061.
- 17. Chen, R.; Zhang, G.; Zhou, W. CN Patent 110790776, 2020.
- 18. Tafeenko, V. A.; Gurskiy, S. I. Cryst. Growth Des. 2016, 16, 940.
- El-Sharief, A. M. Sh.; Ammar, Y. A.; Belal, A.; El-Sharief, M. A. M. Sh.; Mohamed, Y. A.; Mehany, A. B. M.; Elhag Ali, G. A. M.; Ragab, A. *Bioorg. Chem.* 2019, *85*, 399.
- Salem, M. A.; Ragab, A.; Askar, A. A.; El-Khalafawy, A.; Makhlouf, A. H. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 188, 111977.
- El-Gaby, M. S. A.; El-Hag Ali, G. A. M.; El-Maghraby, A. A.; Abd El-Rahman, M. T.; Helal, M. H. M. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 4148.
- 22. Chu, W.; Rothfuss, J.; d'Avignon, A.; Zeng, C.; Zhou, D.; Hotchkiss, R. S.; Mach, R. H. J. Med. Chem. 2007, 50, 3751.
- 23. Chu, W.; Rothfuss, J.; Zhou, D.; Mach, R. H. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2192.
- 24. Gupta, N.; Roy, T.; Ghosh, D.; Abdi, S. H. R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Bajaj, H. C. *RSC Adv.* 2015, *5*, 17843.
- Zaghari, Z.; Azizian, J. Comb. Chem. High Throughput Screening 2018, 21, 609.
- 26. Demchuk, D. V.; Elinson, M. N.; Nikishin, G. I. *Mendeleev* Commun. 2011, 21, 224.
- 27. Tan, Z.-Y.; Wu, K.-X.; Huang, L.-S.; Wu, R.-S.; Du, Z.-Y.; Xu, D.-Z. *Green Chem.* **2020**, *22*, 332.
- 28. Huang, L.-S.; Lai, Y.-H.; Yang, C.; Xu, D.-Z. Appl. Organomet. Chem. 2019, 33, E4910.
- 29. Androsov, D. A.; Kishbaugh, T. L. S.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6621.
- 30. Ghozlan, S. A. S.; Ramadan, M. A.; Abdelmoniem, A. M.; Elwahy, A. H. M.; Abdelhamid, I. A. *Turk. J. Chem.* 2017, 41, 410.
- Wu, S.-X.; Gu, B.-Q.; Xu, H.; Zheng, X.; Luo, X.; Deng, W.-P. Adv. Synth. Catal. 2019, 361, 4302.

- Sabitov, A. A.; Dmitriev, M. V.; Belozerova, A. I.; Sal'nikova, T. V.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, 56, 1217. [Журн. орган. химии 2020, 56, 1109.]
- Sal'nikova, T. V.; Dmitriev, M. V.; Bushmeleva, E. V.; Silaichev, P. S.; Maslivets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 564. [Журн. орган. химии 2018, 54, 564.]
- Dmitriev, M. V.; Silaichev, P. S.; Maslivets, A. N. Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 74. [*Журн. орган. химии* 2015, 51, 77.]
- Milovidova, A. G.; Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 1790. [Журн. орган. химии 2018, 54, 1776.]
- 36. Youssef, M. M.; Amin, M. A. Molecules 2010, 15, 8827.
- Faty, R. M.; Rashed, M. S.; Youssef, M. M. Molecules 2015, 20, 1842.
- Aly, M. M. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2007, 182, 1497.
- 39. Burgess, J.; Steel, P. J. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 4107.

- 40. Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Milovidova, A. G.; Ershov, O. V. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 1601. [Журн. орган. химии 2017, 53, 1565.]
- Milovidova, A. G.; Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* 2020, *61*, 151368.
- 42. Khil, A. M.; Kaminskii, V. A.; Slabko, O. Yu.; Kachanov, A. V.; Gerasimenko, A. V. J. Heterocycl. Chem. 2015, 52, 688.
- Kayukova, O. V.; Kayukov, Ya. S.; Nikolaev, A. N.; Tafeenko, V. A.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. Russ. J. Org. Chem. 2005, 41, 523. [Журн. орган. химии 2005, 41, 535.]
- 44. Kayukov, Ya. S.; Kayukova O. V.; Kalyagina, E. S.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 392. [Журн. орган. химии **2011**, *47*, 400.]
- 45. Ershov, O. V.; Ievlev, M. Yu. Chem. Heterocycl. Compd. 2017, 53, 948. [Химия гетероцикл. соединений 2017, 53, 948.]