

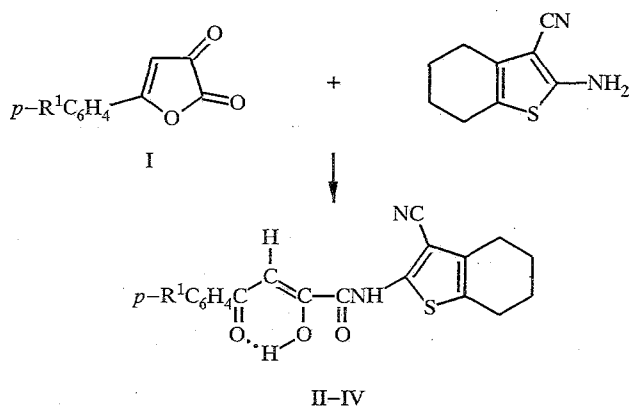
Д. Д. Некрасов, С. В. Кольцова, Ю. С. Андрейчиков

СИНТЕЗ N-АРОИЛПИРОВОИЛ- И N-АРОИЛАЦЕТИЛГЕТАРИЛАМИНОНИТРИЛОВ

Взаимодействием 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с пятичленными гетариламинонитрилами получены их N-ароилпирувоил- и N-ароилацетилпроизводные. Реакция 2,2-диметил-6-арил-1,3-диоксин-4-онов с этими гетариламинонитрилами приводит только к N-ароилацетилпроизводным.

Ранее нами была подробно изучена реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов I с алифатическими и ароматическими аминонитрилами [1]. Продуктами реакции являются N-цианалкил- или N-цианопениламины ароилпирувоиноградных кислот, среди которых были найдены соединения с антимикробной и противовоспалительной активностью [2]. Представляло интерес изучить реакцию фурандионов с гетероциклическими аминонитрилами и исследовать влияние гетероцикла в реагенте на активность amino- и цианогрупп в этой реакции.

В реакцию с фурандионами вводили аминонитрилы, содержащие пятичленные ароматические гетероциклы: 2-амино-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрил; 2-амино-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрил; 2-амино-4,5-тетраметилентифен-3-карбонитрил и 5-амино-1-фенилпирразол-4-карбонитрил. Исследования показали, что подобно ароматическим и алифатическим аминонитрилам с соединениями I реагирует только аминонитрил, содержащий тиофеновое кольцо, который раскрывает фурандионовый цикл по связи O—C(2) аминогруппой реагента с образованием 2-N-ароилпирувоил-4,5-тетраметилентифен-3-карбонитрилов II—IV.



В ИК спектрах соединений II—IV обнаружены полосы валентных колебаний амидной группы NH в области 3240...3340, амидного карбонила — в области 1690...1700 и цианогруппы — 2185...2210 см⁻¹. Интенсивный пик в области 1600...1608 см⁻¹ обусловлен поглощением H-хелатного цикла β-дикарбонильного фрагмента молекул. В спектрах ПМР наряду с сигналами ароматических протонов и четырех метиленовых групп циклогексенового фрагмента присутствует синглет винильного протона (7,08...7,13 м. д.), что также свидетельствует об енолизации соединений II—IV. Сигнал протона енольного гидроксила в спектрах ПМР этих соединений не обнаружен, вероятно, из-за уширения вследствие интенсивного обмена. Имеющаяся

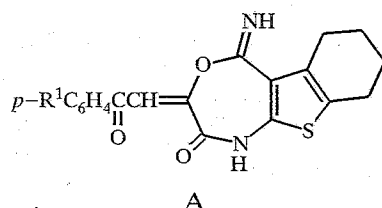
Характеристики N-ароилпирувоил- и N-ароилацетилгетариламинонитрилов II—XVI

Соединение	Брутто-формула	R ¹	R ²	R ³	X	Y	T _{пл} , °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ПМР, δ , м.д. (КССВ, J, Гц)*	Выход, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
II	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	H					204...205 (толуол)	1600, 1700, 2185, 3240	1,70 и 2,40 (8H, 2м, цикло-(CH ₂) ₄), 7,13 (1H, с, CH), 7,30...8,18 (5H, м, C ₆ H ₅), 13,00 (1H, с, NH)	84
III	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	CH ₃					182...184 (толуол)	1600, 1690, 2200, 3280	1,72 и 2,42 (8H, 2м, цикло-(CH ₂) ₄), 2,32 (3H, с, CH ₃), 7,08 (1H, с, CH), 7,31; 7,91 (4H, д.д, C ₆ H ₄ , J = 9), 11,58 (1H, с, NH)	87
IV	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	Cl					209...211 (толуол)	1600, 1700, 2210, 3340	1,72 и 2,41 (8H, 2м, цикло-(CH ₂) ₄), 7,12 (1H, с, CH), 7,32; 7,88 (4H, д.д, C ₆ H ₄ , J = 9), 11,58 (1H, с, NH)	90
V	C ₂₆ H ₁₈ N ₂ O ₃	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	C	168...170 (бензол)	1600, 1660, 1710, 2230, 3120, 3170	4,16 (2H, с, CH ₂), 5,91 (1H, с, CH), 7,06...8,03 (15H, м, 3C ₆ H ₅), 11,86 (1H, с, NH), 13,15 (1H, с, OH)	73
VI	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	C	135...136 (бензол)	1590, 1660, 1730, 2210, 3130...3180	2,30 (3H, с, CH ₃), 4,20 (2H, с, CH ₂), 7,06...7,93 (14H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 11,83 (1H, с, NH)	65
VII	C ₂₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	Cl	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	C	186...188 (бензол)	1600, 1660, 1740, 2220, 3170...3230	4,23 (2H, с, CH ₂), 7,13...7,96 (14H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 11,76 (1H, с, NH)	72
VIII	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄	C ₂ H ₅ O	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	C	189...190 (бензол)	1610, 1660, 1720, 2230, 3260	1,23 (3H, т, CH ₃), 4,06 (4H, к, 2CH ₂), 6,83...8,16 (14H, м, 2C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 11,93 (1H, с, NH)	70
IX	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	CH ₃	H	N—C ₆ H ₅	N		139...142 (хлороформ)	1620, 1690, 1710, 2245, 3225	2,26 (3H, с, CH ₃), 4,13 (2H, с, CH ₂), 6,03 (1H, с, CH), 7,10...7,96 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄), 8,20 (1H, с, CH), 11,10 (1H, с, NH)	75

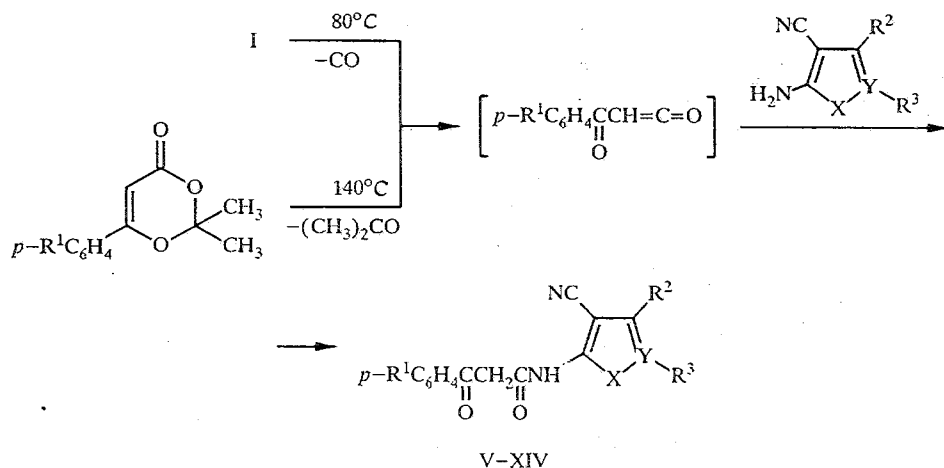
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X	$C_{21}H_{18}N_4O_3$	C_2H_5O	H	—	$N-C_6H_5$	N	158...160 (хлороформ)	1615, 1665, 1690, 2245, 3200	1,26 (3H, т, CH_3), 4,06 (4H, к, $2CH_2$), 6,83...7,93 (9H, м, C_6H_5 , C_6H_4), 8,20 (1H, с, CH), 10,76 (1H, с, NH)	77
XI	$C_{19}H_{13}N_4O_2$	Cl	H	—	$N-C_6H_5$	N	160...162 (хлороформ)	1600, 1680, 1710, 2240, 3210	3,83 (2H, с, CH_2), 5,6 (1H, с, CH), 7,00...7,53 (9H, м, C_6H_5 , C_6H_4), 7,86 (1H, с, CH), 10,4 (1H, с, NH), 13,10 (1H, с, OH)	80
XII	$C_{28}H_{20}N_4O_2$	CH_3	CN	C_6H_5	$N-C_6H_5$	C	168...170 (толуол)	1615, 1680, 1740, 2240, 3320	2,28 (3H, с, CH_3), 4,08 (2H, с, CH_2), 7,01...7,80 (14H, м, $2C_6H_5$, C_6H_4), 10,38 (1H, с, NH)	64
XIII	$C_{18}H_{16}N_2O_2S$	H	$R^2 + R^3$ —(CH ₂) ₄ —		S	C	224...225 (толуол)	1600, 1640, 1728, 2200, 3160	1,71 и 2,40 (8H, 2м, цикло-(CH_2) ₄), 4,24 (2H, с, CH_2), 6,27 (1H, с, CH), 7,39...8,0 (5H, м, C_6H_5), 11,46 (1H, с, NH), 13,08 (1H, с, OH)	67
XIV	$C_{19}H_{18}N_2O_2S$	CH_3	$R^2 + R^3$ —(CH ₂) ₄ —		S	C	214...215 (толуол)	1610, 1640, 1730, 2205, 3185	1,70 и 2,43 (8H, 2м, цикло-(CH_2) ₄), 2,32 (3H, с, CH_3), 4,23 (2H, с, CH_2), 6,22 (1H, с, CH), 7,30, 7,82 (4H, д-д, C_6H_4 , $J = 8,2$), 11,62 (1H, с, NH), 13,31 (1H, с, OH)	69
XV	$C_{20}H_{18}N_4OS$						288...289 (этанол)	1685, 2205, 3100	1,70 и 2,42 (8H, 2м, цикло-(CH_2) ₄), 2,28 (3H, с, CH_3), 7,23; 7,65 (4H, д-д, C_6H_4 , $J = 9$), 7,12 (1H, с, 4-Н пирозол), 10,87 (1H, с, NH), 13,87 (1H, с, NH)	96
XVI	$C_{26}H_{19}ClN_4O_2$						200...201 (этанол)	1590, 1600, 1660, 2210, 3130...3420	3,75 (3H, шир. сигнал, NH_2 , NH), 4,40 (2H, с, CH_2), 7,20...7,87 (14H, м, $2C_6H_5$, C_6H_4)	98

* Значения δ м.д. для цикло-(CH_2)₄ определяли по центру мультиплетов, сигналы протонов CH_2 при 2,40...2,43 перекрыты сигналом растворителя.

возможность внутримолекулярной циклизации с участием енольного гидроксила и цианогруппы [3] в соединениях II—IV с образованием структуры А не реализуется, по-видимому, из-за прочной внутримолекулярной водородной связи в хелатном цикле [4]. Спектральные характеристики соединений II—IV хорошо согласуются с литературными данными [1].



Гетариламинонитрилы, содержащие фурановый и пиразольный циклы, реагируют с соединениями I в условиях декарбонилирования последних. Образующиеся ароилкетены ароилацетируют аминогруппу реагента, что приводит к соответствующим N-ароилацетилгетариламинонитрилам V—XI. 2-Амино-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрил в реакцию с соединениями I не вступает. Отличие в реакционной способности перечисленных выше гетариламинонитрилов в реакциях с фурандионами, по-видимому, связано с различной нуклеофильностью аминогруппы, на которую влияют π -донорные и π -акцепторные свойства как самого гетероцикла, так и находящихся в нем заместителей [5].

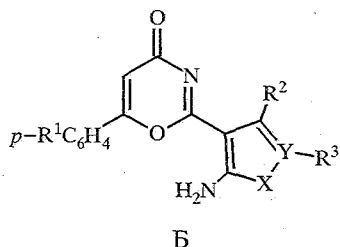


В ИК спектрах соединений V—XI присутствуют полосы валентных колебаний связи N—H в интервале 3120...3260 и двух карбонильных групп в интервале 1660...1740 см^{-1} . Связь $\text{C}\equiv\text{N}$ имеет поглощение в области 2210...2240 см^{-1} . Присутствие в спектрах ПМР этих соединений синглета метиленовых протонов в области 4,06...4,23 м. д. свидетельствует о β -дикарбонильной форме ароилацетильного заместителя. Однако наличие в спектре некоторых соединений (V, XI) сигналов метинового протона с резонансом при 5,60...6,17 и енольного гидроксила при 13,08...13,20 м. д. с относительной интенсивностью 10...12% говорит о небольшом присутствии таутомерной енольной формы.

Для подтверждения структуры соединений V—XI мы осуществили их встречный синтез реакцией 2,2-диметил-6-арил-1,3-диоксин-4-онов с 2-амино-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрилом и 5-амино-1-фенилпиразол-4-карбонитрилом. Вследствие более высокой температуры генерирования ароилкетенов этим методом (140 °C) [6] в реакцию ароилацилирования удалось ввести и 2-амино-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрил с образо-

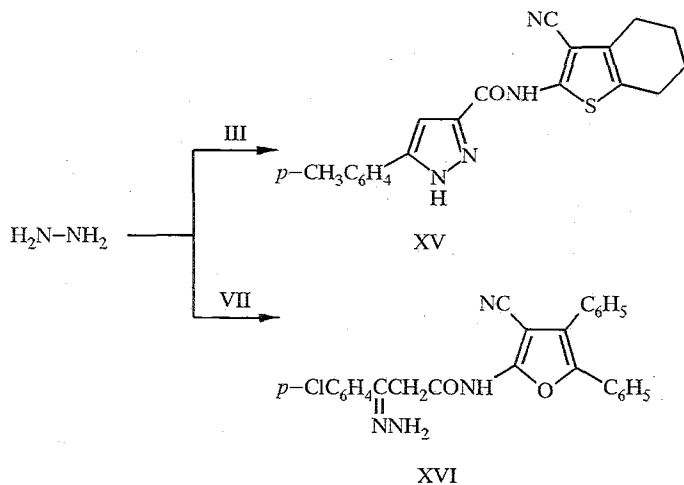
ванием соединения XII. Этим же методом получены N-ароилацетилпроизводные 2-амино-4,5-тетраметилтиофен-3-карбонитрила (соединения XIII, XIV).

Наряду с реакцией ароилацетилирования аминогруппы возможна конкурирующая реакция [4+2]-циклоприсоединения ароилкетенов по цианогруппе гетариламинонитрилов [7] с образованием соединений структуры Б.



Однако наличие в ИК спектрах соединений V—XIV поглощения цианогруппы в области 2200...2240 см⁻¹ позволяет исключить эту структуру.

Доказательством наличия ароилпирувоильного [8] или ароилацетильного заместителей в синтезированных гетариламинонитрилах служит реакция с гидразином. В первом случае β-дикарбонильный фрагмент соединения III циклизуется в пиразольный цикл с образованием 2-(5-*n*-толилпиразол-3-карбамоил)-4,5-тетраметилтиофен-3-карбонитрила (XV), во втором — ароилацетильный заместитель соединения VII образует только гидразон XVI.



Скрининг синтезированных гетариламинонитрилов на каррагениновой модели воспаления не выявил у них преимуществ противовоспалительного действия по сравнению с медицинским препаратом ортофеном.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений II—XVI сняты на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР для соединений II—IV, XII—XVI записаны на приборе Tesla BS-587 A (80 МГц), а для соединений V—XI — на приборе РЯ-2310 (60 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ГМДС. Чистоту соединений определяли на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—эфир, 3 : 2, и проявляли йодом.

Характеристики соединений II—XVI приведены в таблице. Данные элементного анализа на С, Н, N, Cl, S соответствуют вычисленным.

2-N-Ароилпирувоил-4,5-тетраметилентиофен-3-карбонитрилы (II—IV). К раствору 0,01 моль соединения I в 15...20 мл безводного диоксана добавляют 0,01 моль 2-амино-4,5-тетраметилентиофен-3-карбонитрила и перемешивают в течение 2...3 ч при 25...60 °С, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола.

2-N-Ароилацетил-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрилы (V—VIII). А. К суспензии 0,01 моль соединения I в 20...30 мл безводного бензола добавляют 0,01 моль 2-амино-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрила и кипятят 3 ч. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола.

Б. К суспензии 0,01 моль 2,2-диметил-6-арил-1,3-диоксин-4-она в 15 мл безводного *о*-ксилола добавляют 0,01 моль 2-амино-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрила и кипятят 15...20 мин. Реакционную массу охлаждают, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из бензола.

2-N-Ароилацетил-1-фенилпиразол-4-карбонитрилы (IX—XI). Получают аналогично соединениям V—VIII по способу А и Б из 5-амино-1-фенилпиразол-4-карбонитрила.

2-N-Ароилацетил-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрил (XII). К суспензии 0,01 моль 2,2-диметил-6-арил-1,3-диоксин-4-она в 15 мл безводного *о*-ксилола добавляют 0,01 моль 2-амино-1,5-дифенилпиррол-3,4-дикарбонитрила и кипятят 15...20 мин, реакционную массу охлаждают, растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из толуола.

2-N-Ароилацетил-4,5-тетраметилентиофен-3-карбонитрилы (XIII, XIV). Получают аналогично соединению XII из 2,2-диметил-6-арил-1,3-диоксин-4-она и 2-амино-4,5-тетраметилентиофен-3-карбонитрила. Перекристаллизовывают из толуола.

2-(*п*-Толилпиразол-3-карбамоил)-4,5-тетраметилентиофен-3-карбонитрил (XV). К раствору 0,01 моль соединения III в 20 мл этанола добавляют 0,01 моль 50% раствора гидразина и кипятят 1 ч. Осадок отфильтровывают.

Гидразон 2-N-*п*-хлорбензоилацетил-4,5-дифенилфуран-3-карбонитрила (XVI). К 0,003 моль соединения VII в 30 мл диоксана добавляют 0,003 моль гидразингидрата в 5 мл диоксана, нагревают 2 ч, раствор охлаждают и упаривают. Осадок перекристаллизовывают из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Руденко М. А., Коновалов А. Ю. // ХГС. — 1987. — № 6. — С. 740.
2. Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Питиримова С. Г., Закс А. С., Коршенинникова М. И., Плаксина П. Н., Семенова З. Н., Копейкин В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 8. — С. 946.
3. Бабичев Ф. С., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П., Промоненков В. К., Воловенко Ю. М. // Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН, ОН и NH-групп. — Киев, 1985. — С. 116.
4. Курковская Л. Н., Шапетько Н. Н., Андрейчиков Ю. С., Гейн В. Л., Плахина Г. Д., Тендрякова С. П. // ЖСХ. — 1975. — Т. 16. — С. 1070.
5. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 112.
6. Андрейчиков Ю. С., Гейн В. Л., Козлов А. П., Винокурова О. В. // ЖОрХ. — 1988. — Т. 24. — С. 210.
7. Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Руденко М. А., Винокурова О. В. // ХГС. — 1989. — № 9. — С. 1265.
8. Андрейчиков Ю. С., Милютин А. В., Крылова И. В., Сараева Р. Ф., Дормидонтова Е. В., Дровосекова Л. П., Назметдинов Ф. Я., Колла В. Э. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 7. — С. 33.