

**И. Н. Бардасов*, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков, О. В. Ершов,
М. Ю. Беликов, О. Е. Насакин**

**ONE-POT СИНТЕЗ 2-(2-АЛКОКСИ-5-АМИНО-2-МЕТИЛ-4-
ЦИАНОФУРАН-3(2Н)-ИЛИДЕН)МАЛОНОНИТРИЛОВ**

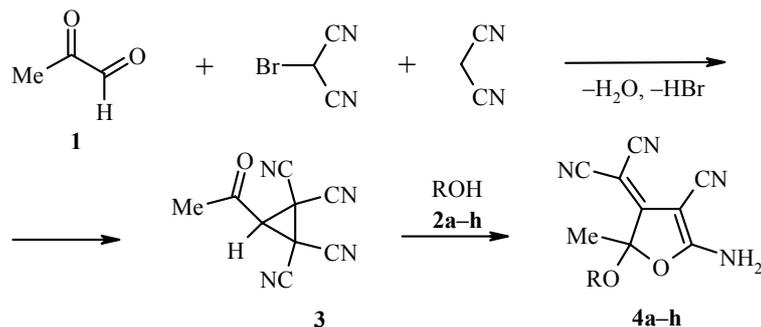
Разработан новый препаративный метод синтеза 2-(2-алкокси-5-амино-2-метил-4-цианофуран-3(2Н)-илиден)малонитрилов в одну стадию из легкодоступных реагентов.

Ключевые слова: дигидрофураны, енаминитрилы, тетрацианоциклопропаны, мультикомпонентная реакция, *one-pot* синтез.

В настоящее время для синтеза различных гетероциклических соединений все чаще стали применяться мультикомпонентные системы [1, 2]. Их преимуществом является уменьшение затрат растворителей и увеличение выходов целевых соединений за счет сокращения количества стадий в синтезе. Кроме того, разработка удобных методов получения стимулирует исследование реакционной способности ранее малодоступных соединений. Мы разработали одностадийную схему синтеза 2-(2-алкокси-5-амино-2-метил-4-цианофуран-3(2Н)-илиден)малонитрилов [3]. Из-за трудоемкости процесса их получения и дороговизны реагентов в ранее разработанном методе синтеза [3] их химические свойства остаются практически не изученными. Наличие в их структуре енаминитрильного и илиденмалонитрильного фрагментов позволяет использовать их в качестве исходных соединений в синтезе сложных гетероциклических структур. Кроме этого, у данных соединений возможно проявление биологической активности, так как среди соединений дигидрофуранового ряда известны представители, обладающие противовоспалительной, антимикробной активностью [4–8].

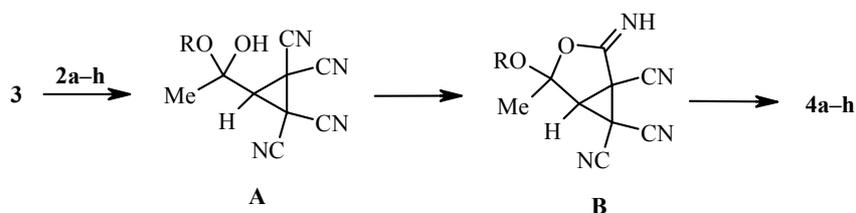
Сущность разработанного нами метода заключается во взаимодействии метилглиоксаля **1**, малонитрила, моноброммалонитрила и алифатического спирта **2**, выступающего также в качестве растворителя. В ходе реакции в одну технологическую стадию образуются 2-(2-алкокси-5-амино-2-метил-4-цианофуран-3(2Н)-илиден)малонитрилы **4a–h** с выходами 53–69% (табл. 1).

Мы установили, что превращения протекают через стадию образования 3-ацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (**3**) [9], который был выделен из реакционной смеси с невысокими выходами и идентифицирован на основании данных ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.



2,4 a R = Pr, **b** R = *i*-Pr, **c** R = Bn, **d** R = Et, **e** R = *i*-Bu, **f** R = *s*-Bu, **g** R = *n*-Bu, **h** R = Me

Формирование на промежуточной стадии соединения **3** протекает, вероятно, аналогично образованию 3-ароилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, метод синтеза которых был разработан нами ранее [10]. При взаимодействии выделенного из реакционной смеси циклопропана **3** со спиртами **2a-h** также происходит образование дигидрофуранов **4a-h** с выходами 58–72% (табл. 1).



Возможно, механизм реакции включает в себя атаку спиртами карбонильной группы циклопропана с образованием полукетала **A**. Далее следует внутримолекулярная гетероциклизация при участии пространственно сближенных гидроксильной и цианогруппы с формированием фуранового кольца интермедиата **B**. В результате дальнейшего раскрытия трехчленного цикла происходит образование конечного соединения **4**.

В ИК спектрах соединений **4** наблюдаются характерные для сопряженных цианогрупп интенсивные полосы валентных колебаний в области 2216–2218, связи C=C дицианометиленового фрагмента в области 1688–1695 и две широкие полосы в областях 3108–3150 и 3257–3288 cm^{-1} , характерные для аминогруппы. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H (табл. 2) и масс-спектров.

Таким образом, нами был разработан новый препаративный метод синтеза 2-(2-алкокси-5-амино-2-метил-4-цианофуран-3(2H)-илиден)малонитрилов **4a-h** и предложен возможный механизм протекания реакции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль протекания реакций и чистоты синтезированных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (проявление в УФ свете, парами иода, термическое разложение). ИК спектры зарегистрированы

Т а б л и ц а 1

Данные элементного анализа, температуры плавления и выходы соединений 4a–h

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	
		С	Н	N		А	Б
4a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	59.12	4.87	22.79	184	67	72
		59.01	4.95	22.94			
4b	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	59.16	4.88	22.88	188	62	66
		59.01	4.95	22.94			
4c	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂	65.63	4.09	19.05	237	53	58
		65.75	4.14	19.17			
C4d	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂	57.32	4.28	24.27	182	66	78
		57.39	4.38	24.34			
4e	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	60.40	5.39	21.56	185	62	67
		60.45	5.46	21.69			
4f	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	60.41	5.42	21.62	190	69	65
		60.45	5.46	21.69			
4g	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	60.52	5.47	21.62	188	67	64
		60.45	5.46	21.69			
4h	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂	55.51	3.68	25.95	240	69	83
		55.55	3.73	25.91			

Т а б л и ц а 2

Спектральные данные соединений 4a–h

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹ (N–H, C≡N, C=C)	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J, Гц)	Масс-спектр, m/z [M] ⁺
4a	3272, 3136, 2216, 1690	10.18 (1H, с, NH ₂); 10.12 (1H, с, NH ₂); 3.37 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.78 (3H, с, CH ₃); 1.56 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.9 (3H, т, J = 7.3, OCH ₂ CH ₂ CH ₃)	244
4b	3274, 3137, 2216, 1688	10.20 (1H, с, NH ₂); 10.13 (1H, с, NH ₂); 3.85 (1H, м, OCH(CH ₃) ₂); 1.78 (3H, с, CH ₃); 1.20 (3H, д, J = 6.1, CH ₃); 1.14 (3H, д, J = 6.1, CH ₃)	244
4c	3276, 3131, 2215, 1693	10.27 (1H, с, NH ₂); 10.23 (1H, с, NH ₂); 7.37 (5H, м, C ₆ H ₅); 4.50 (2H, м, OCH ₂ C ₆ H ₅); 1.84 (3H, с, CH ₃)	292
4d	3258, 3112, 2217, 1693	10.20 (1H, с, NH ₂); 10.15 (1H, с, NH ₂); 3.46 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 1.77 (3H, с, CH ₃); 1.17 (3H, т, J = 6.7, OCH ₂ CH ₃)	230
4e	3283, 3143, 2216, 1688	10.18 (1H, с, NH ₂); 10.12 (1H, с, NH ₂); 3.18 (2H, м, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂); 1.80 (3H, с, CH ₃); 1.80 (1H, м, OCH ₂ CH(CH ₃) ₂); 0.9 (3H, д, J = 6.7, CH ₃); 0.89 (3H, д, J = 6.7, CH ₃)	258
4f	3283, 3153, 2216, 1689	10.19 (1H, с, NH ₂); 10.12 (1H, с, NH ₂); 3.7 (1H, м, OCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃); 1.80 (3H, с, CH ₃); 1.51 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 1.12 (3H, д, J = 6.1, CH ₃); 0.85 (3H, т, J = 6.4, CH ₂ CH ₃)	258
4g	3282, 3136, 2216, 1689	10.18 (1H, с, NH ₂); 10.12 (1H, с, NH ₂); 3.40 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.77 (3H, с, CH ₃); 1.52 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.36 (2H, м, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.88 (3H, т, J = 7.4, OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)	258
4h	3263, 3109, 2221, 1695	10.19 (2H, с, NH ₂); 3.32 (3H, с, OCH ₃); 1.77 (3H, с, CH ₃)	216

в вазелиновом масле на фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР ¹H

получены на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010S DI (ЭУ 70 эВ).

Моноброммалононитрил. К раствору 6.6 г (0.1 моль) малондинитрила в смеси 20 мл воды и 20 мл изопропилового спирта при интенсивном перемешивании прибавляют небольшими порциями 16 г (0.1 моль) брома. Температуру реакционной смеси поддерживают в интервале 20–25 °С, перемешивают еще 15 мин, а затем оставляют на 10 ч при 0 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают холодной водой.

2-(5-Амино-2-метил-4-циано-2-алкоксифуран-3(2H)-илиден)малононитрил 4a-h (общая методика). А. К раствору 0.72 г (0.01 моль) метилглиоксаля **1** в 20 мл алифатического спирта **2a-h** при перемешивании одной порцией добавляют 0.66 г (0.01 моль) малононитрила и после полного его растворения 1.45 г (0.01 моль) моноброммалондинитрила. Через некоторое время выделяется осадок, который постепенно растворяется. Смесь оставляют закрытой до полного исчезновения циклопропана, далее упаривают, добавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой. Очищают переосаждением водой из соответствующего спирта.

Б. Смесь 1.88 г (0.01 моль) 3-ацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и 20 мл алифатического спирта **2a-h** кипятят 3 ч, упаривают досуха, добавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой.

3-Ацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (3). К раствору 0.72 г (0.01 моль) метилглиоксаля **1** в 20 мл алифатического спирта при перемешивании одной порцией добавляют 0.66 г (0.01 моль) малононитрила и после полного его растворения 1.45 г (0.01 моль) моноброммалондинитрила. Выделившийся через некоторое время осадок отфильтровывают, промывают спиртом и водой, получают соединение **3**, т. пл. 184 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059, 2265, 1730. Масс-спектр, m/z : 184 [M]⁺.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования в области нанотехнологий Чувашской республики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. F. Fietze, *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996).
2. T. Hudlicky, *Chem. Rev.*, **96**, 3 (1996).
3. О. В. Яшканова, О. Е. Насакин, Ю. Г. Урман, В. Н. Хрусталеv, В. Н. Нестеров, М. Ю. Антипин, П. М. Лукин, Е. В. Вершинин, *ЖОрХ*, **33**, 542 (1997).
4. Y. Takeuchi, T. Choshi, H. Tomozane, H. Yoshida, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2265 (1990).
5. J. Chakrabarti, R. Eggleton, P. Gallagher, J. Harvey, *J. Med. Chem.*, **30**, 1663 (1987).
6. O. Piccolo, I. Filipinni, L. Tihucci, E. Valofi, *J. Chem. Res. Synop.*, **8**, 258 (1985).
7. S. Kadin, *J. Med. Chem.*, **15**, 551 (1972).
8. S. P. P. Smati, O. Frandre, P. Fulerand, *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 551 (1984).
9. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин, Е. В. Селюнина, И. Г. Тихонова, А. Н. Чернушкин, В. Н. Хрусталеv, *ЖОХ*, **70**, 1334 (2000).
10. И. Н. Бардасов, О. В. Каюкова, Я. С. Каюков, О. В. Ершов, О. Е. Насакин, *ЖОрХ*, **43**, 1252 (2007).

Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова, Чебоксары 428015,
Чувашская республика, Россия
e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступило 30.10.2008