

УДК 547.789.61+ 547.856.1

ПРО ВЗАЄМОДІЮ 2-ЦІАНО-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)МЕТИЛДЕНАЦЕТОГІДРАЗОНІВ З ГЕТАРИЛАЦЕТОНИТРИЛАМИ

Є.-О. Лаба¹, О. Лесюк¹, В. Лучечко¹, О. Мотовильський²,
В. Соловійов², Р. Литвин¹, Ю. Горак^{1*}

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;

²Рівненський НДЕКЦ МВС,
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна
e-mail: horrak@gmail.com

Показано, що гідразони, одержані взаємодією 5-арилфурфуролів з гідразидом ціаноцтової кислоти, реагують з гетарилацетонітрилами з елімінуванням ціангідрозидної групи й утворенням 2-R-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропенонітрилів.

Ключові слова: похідні фурану, 5-арилфуран-2-карбальдегіди, бензотіазоли, хіназоліни, гідразид ціаноцтової кислоти.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.294>

1. Вступ

Похідні бензотіазолу та хіназоліну виявляють чимало практично корисних властивостей. Зокрема, серед сполук, які містять бензотіазольний фрагмент, є імунодепресанти, протівірусні, протималарійні, болезаспокійливі засоби [1, 2], протипухлинні препарати [3]. Бензотіазольний фрагмент входить також до складу інгібіторів ацетилхолінестерази (ACh-інгібітори) – препаратів, які уповільнюють активність ферменту ацетилхолінестерази, перешкоджаючи гідролізу нейромедіатора ацетилхоліну, і підвищують його рівень в організмі. Такі препарати застосовують для лікування хвороби Альцгеймера, деменції, міастенії, а також як антидоти при отруєнні антихолінергічними сполуками [4].

Похідні хіназоліну використовують у терапевтичній практиці як протиракові, протизапальні, протимікробні, анальгетичні, протівірусні, спазмолітичні, протитуберкульозні, протималарійні, антидіабетичні лікарські засоби [5].

Відомо також про застосування у медицині похідних арилфуранового ряду. Сполуки такого типу вже довгий час використовують як лікарські засоби [6–8].

2. Результати досліджень та їх обговорення

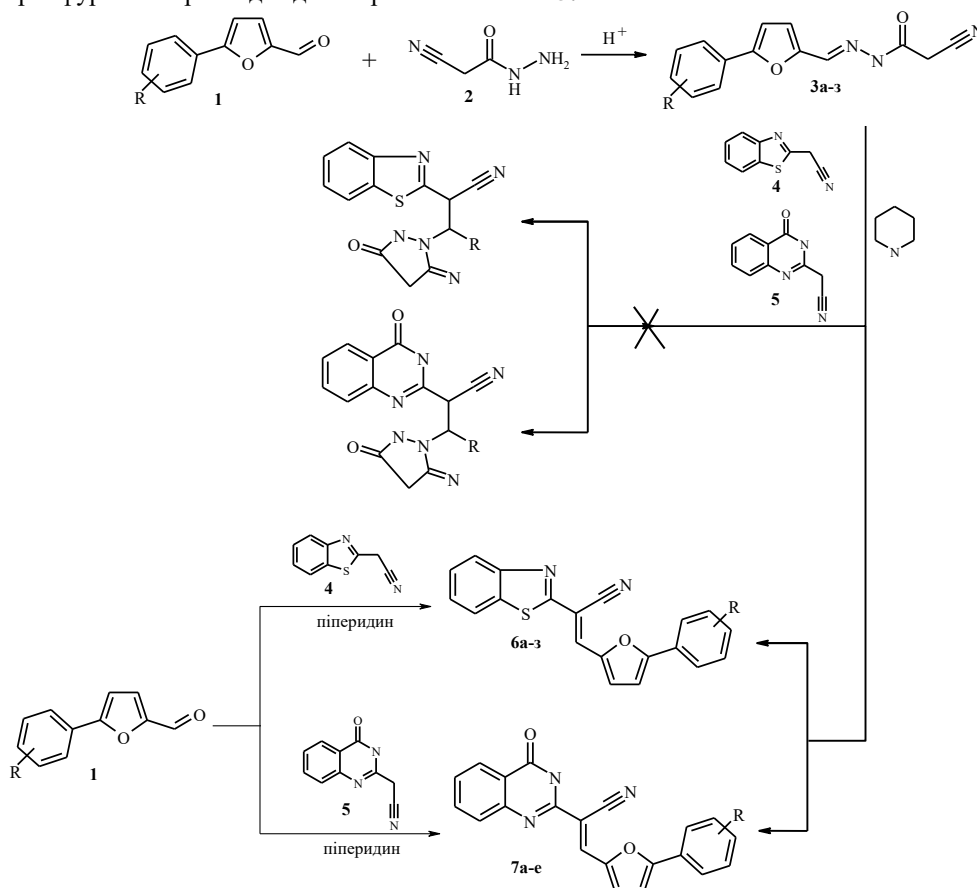
Ураховуючи вищенаведене, синтез похідних арилфурану, які б містили бензотіазольний та хіназоліновий фрагменти, є актуальним з огляду медичної хімії.

З цією метою ми дослідили альдегіди 5-арилфуранового ряду **1** в реакціях конденсації. 5-Арилфуран-2-карбальдегіди одержували за допомогою купрокаталітичного арилювання фуран-2-карбальдегіду за Меєрвейном. З можливих варіантів

ми вибрали взаємодію з гідразидом ціаноцтової кислоти **2**, оскільки він цікавий тим, що для взаємодії з альдегідами є два реакційні центри. Гідразид ціаноцтової кислоти синтезували взаємодією етилового естеру ціаноцтової кислоти з гідразингідратом за кімнатної температури. Реакція конденсації альдегідів **1** з гідразидом **2** у кислому середовищі проходить селективно з утворенням гідразонів **3a–z**.

Відомо, що гідразони такого типу у взаємодії з 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)- **4** та 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)ацетонітрилами **5** циклізуються, утворюючи іміно-окспіразолідиновий цикл [9]. Наші дослідження показали, що у цьому випадку така циклізація не відбувається й ацетогідразони 5-арилфуран-2-карбальдегідів реагують з гетарилацетонітрилами з елімуванням ціангідрозидної групи, утворюючи сполуки **6a–z**, **7a–e**.

Ті самі сполуки ми отримали також зустрічним синтезом взаємодією 5-арилфуран-2-карбальдегідів **1** з реагентами **4** та **5**.



6: R = H (a), 4-Me (б), 3-CF₃ (в), 2-CF₃ (г), 2-F (д), 2-NO₂ (е), 3-Cl-4-CH₃ (є), 2-Cl (ж), 4-Cl (з).

7: R = H (a), 4-Me (б), 3-CF₃ (в), 2-CF₃ (г), 2-Cl (д), 4-Cl (е).

3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker 400, розчинник – ДМСО-*d*₆.

Синтез 2-ціано-(5-арил-2-фурил)метиліденацетогідразонів 3а-е. У круглодонній колбі зі зворотним холодильником нагрівали протягом 2 год 0,01 моль відповідного 5-арилфуран-2-карбальдегіду **1**, 0,01 моль гідразиду ціаноцтової кислоти **2** у 20 мл етанолу та 2 мл крижаної оцтової кислоти. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і спиртом, продукт очищали перекристалізацією зі спирту або суміші розчинників спирт–ДМФА.

2-Ціано-(5-феніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3а. Вихід 88 %. $T_{\text{топл.}}$ 182–183 °С. Знайдено, %: С 66,12; Н 4,11; N 16,21. $C_{14}H_{11}N_3O_2$. Обчислено, %: С 66,40; Н 4,38; N 16,59.

2-Ціано-5-(4-метилфеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3б. Вихід 89 %. $T_{\text{топл.}}$ 193–194 °С. Знайдено, %: С 67,10; Н 4,87; N 15,34. $C_{15}H_{13}N_3O_2$. Обчислено, %: С 67,40; Н 4,90; N 15,72.

2-Ціано-5-(3-трифторметилфеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3в. Вихід 85 %. $T_{\text{топл.}}$ 217–218 °С. Обчислено, %: С 55,91; Н 2,93; N 12,89. $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$. Обчислено, %: С 56,08; Н 3,14; N 13,08.

2-Ціано-5-(2-трифторметилфеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3г. Вихід 91 %. $T_{\text{топл.}}$ 200–201 °С. Знайдено, %: С 55,90; Н 2,88; N 12,79. $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$. Обчислено, %: С 56,08; Н 3,14; N 13,08.

2-Ціано-5-(2-фторофеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3д. Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}}$ 165–166 °С. Знайдено, %: С 61,46; Н 3,34; N 15,21. $C_{14}H_{10}FN_3O_2$. Обчислено, %: С 61,99; Н 3,72; N 15,49.

2-Ціано-5-(2-нітрофеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3е. Вихід 83 %. $T_{\text{топл.}}$ 161–162 °С. Знайдено, %: С 55,98; Н 3,65; N 18,45. $C_{14}H_{10}N_4O_4$. Обчислено, %: С 56,38; Н 3,38; N 18,78.

2-Ціано-5-(3-хлоро-4-метилфеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3є. Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}}$ 193–194 °С. Знайдено, %: С 59,41; Н 3,80; N 13,87. $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$. Обчислено, %: С 59,71; Н 4,01; N 13,93.

2-Ціано-5-(2-хлорофеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3ж. Вихід 90 %. $T_{\text{топл.}}$ 197–198 °С. Знайдено, %: С 58,51; Н 3,32; N 14,23. $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$. Обчислено, %: С 58,45; Н 3,50; N 14,61.

2-Ціано-5-(4-хлорофеніл-2-фурил)метиліденацетогідразон 3з. Вихід 87 %. $T_{\text{топл.}}$ 210–211 °С. Знайдено, %: С 58,25; Н 3,24; N 14,44. $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$. Обчислено, %: С 58,45; Н 3,50; N 14,61.

Взаємодія гідразонів 3 з гетарилацетонітрилами 4 і 5. У круглодонній колбі зі зворотним холодильником нагрівали протягом 3 год 0,01 моль відповідного гідразону **3а-е**, 0,01 моль 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрилу **4** або 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)ацетонітрилу **5**, 20 мл етанолу та 2 мл піперидину. Утворений осад відфільтровували, промивали спиртом, продукт очищали перекристалізацією з суміші розчинників спирт–ДМФА.

Зустрічний синтез сполук 6. У круглодонній колбі зі зворотним холодильником нагрівали протягом години 0,01 моль 5-арилфурфуролу **1**, 0,01 моль сполуки **4** або **5**, 20 мл етанолу та 2 мл піперидину. Утворений осад відфільтровували, промивали спиртом, продукт очищали перекристалізацією з суміші розчинників спирт–ДМФА.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-(5-феніл-2-фурил)-2-пропенонітрил ба. Вихід 82 %. $T_{\text{топл.}}$ 271–272 °С. Знайдено, %: С 72,92; Н 3,44; N 8,28. $C_{20}H_{12}N_2OS$. Обчислено, %: С 73,15; Н 3,68; N 8,53.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(4-метилфеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бб. Вихід 84 %. $T_{\text{топл.}}$ 286–287 °С. Знайдено, %: С 73,34; Н 3,92; N 7,93. $C_{21}H_{14}N_2OS$. Обчислено, %: С 73,66; Н 4,12; N 8,18.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(3-трифторметилфеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бв. Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}}$ 278–279 °С. Знайдено, %: С 63,32; Н 2,54; N 6,89. $C_{21}H_{11}F_3N_2OS$. Обчислено, %: С 63,63; Н 2,80; N 7,07.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(2-трифторметилфеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бг. Вихід 88 %. $T_{\text{топл.}}$ 270–271 °С. Знайдено, %: С 63,40; Н 2,58; N 6,87. $C_{21}H_{11}F_3N_2OS$. Обчислено, %: С 63,63; Н 2,80; N 7,07.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(2-фторметилфеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бд. Вихід 85 %. $T_{\text{топл.}}$ 263–264 °С. ЯМР 1H спектр: (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 7,14 д (1H, J 3,9 Гц, 3- $H_{\text{фуран}}$); 7,34–7,42 м (2H, бензотіазол); 7,56–7,61 м (2H, бензотіазол + фуран); 7,72 т (1H, J 7,8 Гц, C_6H_4); 7,87 т (1H, J 7,8 Гц, C_6H_4); 8,01 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,03–8,08 м (2H, C_6H_4); 8,17 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,25 с (1H, CH). Знайдено, %: С 68,93; Н 2,98; N 7,84. $C_{20}H_{11}FN_2OS$. Обчислено, %: С 69,35; Н 3,20; N 8,09.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(2-нітрофеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бе. Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}}$ 283–284 °С. ЯМР 1H спектр: (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 7,14 д (1H, J 3,9 Гц, 4- $H_{\text{фуран}}$); 7,50 т (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 7,56–7,61 м (2H, бензотіазол + фуран); 7,72 т (1H, J 7,8 Гц, C_6H_4); 7,87 т (1H, J 7,8 Гц, C_6H_4); 8,01 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,03–8,08 м (2H, C_6H_4); 8,17 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,25 с (1H, CH). Знайдено, %: С 63,95; Н 3,42; N 10,78. $C_{21}H_{11}N_3O_3S$. Обчислено, %: С 64,34; Н 2,97; N 11,25.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(3-хлоро-4-метилфеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бє. Вихід 77 %. $T_{\text{топл.}}$ 260–261 °С. ЯМР 1H спектр: (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 2,68 с (3H, CH_3); 7,38 д (1H, J 3,9 Гц, 4- $H_{\text{фуран}}$); 7,42–7,55 м (4H, C_6H_3 + бензотіазол); 7,73 д (1H, J 7,8 Гц, C_6H_3); 7,92 с (1H, CH_3); 7,99 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,10 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,14 с (1H, CH). Знайдено, %: С 66,70; Н 3,38; N 7,56. $C_{21}H_{13}ClN_2OS$. Обчислено, %: С 66,93; Н 3,48; N 7,43.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(2-хлорофеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бж. Вихід 91 %. $T_{\text{топл.}}$ 288–289 °С. Знайдено, %: С 65,98; Н 2,90; N 7,48. $C_{20}H_{11}ClN_2OS$. Обчислено, %: С 66,21; Н 3,06; N 7,72.

2-(1,3-Бензотіазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл-2-фурил)]-2-пропенонітрил бз. Вихід 90 %. $T_{\text{топл.}}$ 289–290 °С. ЯМР 1H спектр: (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ : 7,41 д (1H, J 3,9 Гц, 4- $H_{\text{фуран}}$); 7,47 т (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 7,50 д (1H, J 3,9 Гц, 3- $H_{\text{фуран}}$); 7,56 т (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 7,59 д (2H, J 8,8 Гц, 3,6- H_2 – C_6H_4); 7,92 д (2H, J 8,8 Гц, 2,6- H_2 – C_6H_4); 8,03 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,14 д (1H, J 7,8 Гц, бензотіазол); 8,21 с (1H, CH). Знайдено, %: С 66,28; Н 2,65; N 7,60. $C_{20}H_{11}ClN_2OS$. Обчислено, %: С 66,21; Н 3,06; N 7,72.

3-(5-Феніл-2-фурил)-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7а. Вихід 77 %. $T_{\text{топл.}}$ 234–235 °С. Знайдено, %: С 74,09; Н 3,75; N 12,13. $C_{21}H_{13}N_3O_2$. Обчислено, %: С 74,33; Н 3,86; N 12,38.

3-[5-(4-Метилфеніл-2-фурил)]-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7б. Вихід 74 %. $T_{\text{топл.}}$ 263–264 °С. Знайдено, %: С 74,48; Н 4,02; N 11,56. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 74,78; Н 4,28; N 11,89.

3-[5-(3-Трифторметилфеніл-2-фурил)]-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7в. Вихід 72 %. $T_{\text{топл.}}$ 240–241 °С. Знайдено, %: С 64,51; Н 2,82; N 10,11. $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,87; Н 2,97; N 10,32.

3-[5-(2-Трифторметилфеніл-2-фурил)]-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7г. Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}}$ 207–208 °С. Знайдено, %: С 64,97; Н 2,68; N 10,04. $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,87; Н 2,97; N 10,32.

3-[5-(2-Хлорофеніл-2-фурил)]-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7д. Вихід 76 %. $T_{\text{топл.}}$ 253–254 °С. Знайдено, %: С 67,15; Н 2,98; N 11,33. $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 67,48; Н 3,24; N 11,24.

3-[5-(4-Хлорофеніл-2-фурил)]-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрил 7е. Вихід 79 %. $T_{\text{топл.}}$ 280–281 °С. Знайдено, %: С 67,23; Н 3,35; N 10,95. $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 67,48; Н 3,24; N 11,24.

4. Висновки

Отже, з'ясовано, що конденсація 5-арилфуран-2-карбальдегідів з гідразидом ціаноцтової кислоти відбувається за участю гідразидної групи у кислому середовищі з утворенням відповідних гідразонів, які реагують з 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)ацетонітрилом та 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)ацетонітрилом з елімінуванням ціангідразидної групи, даючи 2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(5-арил-2-фурил)-2-пропенонітрили та 3-(5-арил-2-фурил)-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназоліл)-2-пропенонітрили.

1. *Muhammad T., Nor H. I., Syahrul I., Manikandan S., Fazal R.* Synthesis of Novel Inhibitors of β -Glucuronidase Based on the Benzothiazole Skeleton and their Molecular Docking Studies // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 3003–3012. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA23072A>
2. *Cano N. H., Ballari M. S., López A. G., Santiago A. N.* New Synthesis and Biological Evaluation of Benzothiazole Derivates as Antifungal Agents // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63. P. 3681–3686. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00150>
3. *Yurttas L., Tay F., Demirayak S.* Synthesis and antitumor activity evaluation of new 2-(4-aminophenyl)benzothiazole derivatives bearing different heterocyclic rings // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem., Early Online.* 2014. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.945168>
4. *Torrea P. D., Treuer A. V., Gutierrez M., Pobleteb H., Alzate-Morales J. H., Trilleras J., Astudillo-Saavedra L., Caballero J.* Synthesis and *in silico* analysis of the quantitative structure – activity relationship of heteroaryl – acrylonitriles as AChE inhibitors // *J. of the Taiwan Institute of Chem. Engineers.* 2016. Vol. 59. P. 45–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtice.2015.07.022>
5. *Wang D., Gao F.* Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities *Chemistry Central Journal* 2013. Vol. 7:95. DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-95>
6. *Moya-Garzón M. D., Higuera M., Peñalver C. et al.* Salicylic Acid Derivatives Inhibit Oxalate Production in Mouse Hepatocytes with Primary Hyperoxaluria Type 1 // *J. Med. Chem.* 2018. Vol. 61. P. 7144–7167. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00399>

7. *Mashkovsky M. D.* Medicinal drugs (19-th edition). Moscow, 2019 (in Russian).
8. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc. 2001.
9. *Bondock S., Tarhoni A. E-G., Fadda A. A.* Utility of cyanoacetic acid hydrazide in heterocyclic synthesis // *Arkivoc.* 2006. Vol. 9. P. 113–156.
DOI: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.905>

ABOUT THE REACTION OF 2-CYANO- (5-ARYL-2-FURYL) METHYLIDENEACETHYDRAZONES WITH HETARYLACETONITRILES

**Ye.-O. Laba¹, O. Lesyuk¹, V. Luchechko¹, O. Motovylsky²,
V. Soloviov², R. Lytvyn¹, Yu. Horak¹**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: horrak@gmail.com;*

²*Rivne Expert center for scientific research
Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,
Gagarina Str., 39, 33003 Rivne, Ukraine*

Drug discovery and optimization comprise one of the most significant targets in medicinal chemistry. One of the most important heterocycles in medicinal chemistry are benzothiazole and quinazoline. Their derivatives exhibit a number of virtually useful properties. The benzothiazole moieties are widely represented in molecules of compounds such as immunosuppressive, antiviral, antimalarial, antitumor drugs and painkillers. Some of the benzothiazole derivatives have also been used for treatment of autoimmune and inflammatory diseases, in the prevention of solid organ transplant rejection, epilepsy, amyotrophic lateral sclerosis, and analgesia.

The benzothiazole moiety is also part of acetylcholinesterase inhibitor. (ACh – inhibitors) are drugs that slow down the activity of the enzyme acetylcholinesterase, preventing the hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine and increase its level in the body.

Such drugs are used for the treatment of Alzheimer's, dementia, myasthenia gravis diseases. Also as antidotes for poisoning by anticholinergic compounds.

Quinazolines are building blocks for about 150 naturally occurring alkaloids with a wide range of biological activity. Quinazoline derivatives are used in therapeutic practice as anti-cancer, anti-inflammatory, antimicrobial, analgesic, antiviral, antispasmodic, antileukemic, anti-HIV, antileishmanial, antituberculous, antimalarial, antidiabetic activities. In addition quinazoline derivatives act as the potent tyrosine kinase and cellular phosphorylation inhibitors, and they are also used as ligands for benzodiazepine and GABA (gamma-aminobutyric acid) receptors in the central nervous system.

It is also known that arylfuran derivatives are widely used in medicine. For a long time lots of this type compounds are used as medicaments.

Keywords: furan derivatives, arylfurfurals, benzothiazoles, quinzanolines, cyanoacetic acid hydrazide.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.19
Прийнята до друку 19.02.20