

УДК 547.721

## ВЗАЄМОДІЯ 5-АРИЛФУРФУРОЛІВ З ДИМЕРОМ МАЛОНОДИНІТРИЛУ

О. Лесюк\*, В. Карп'як, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: omulyak54@gmail.com*

Досліджено взаємодію 5-арилфурфуролів з димером малонодинітрилу та одержано невідомі раніше пента-2,4-дієнонітрили, які випробувано у реакції циклоконденсації з димедоном. З'ясовано, що циклоконденсація відбувається з формуванням піранового та піридинового циклів – фрагментів 9-окса-1-азаантрацену.

*Ключові слова:* 5-арилфурфуроли, димер малонодинітрилу, димедон, реакції циклоконденсації, похідні 9-окса-1-азаантрацену.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6301.257>

### 1. Вступ

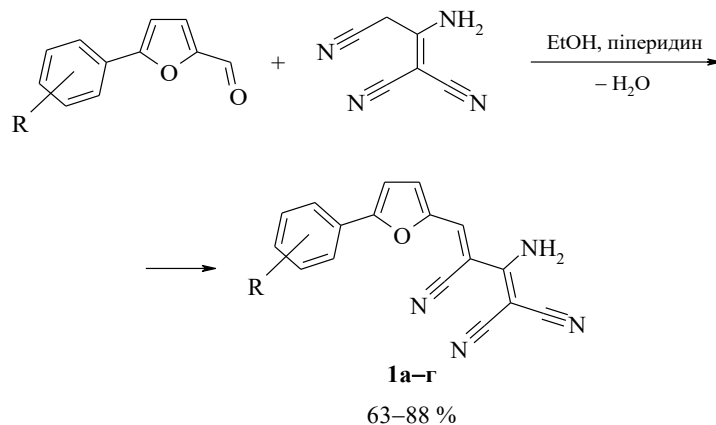
Похідні малонітрилу відомі як високореакційноздатні сполуки з великим синтетичним потенціалом, які широко використовують для одержання різних карбо- і гетероциклічних сполук [1]. Особливе місце серед похідних малонітрилу займає його димер – він є зручним і багатофункційним реагентом для побудови різноманітних гетероциклічних систем, що мають високу біологічну активність. Сам димер малонітрилу також має біологічну активність, зокрема, для нього характерні ноотропні властивості [2]. Його запропоновано як реагент для флуориметричного визначення міді [3].

З іншого боку, арилфуранові сполуки мають широкий спектр біологічної дії. Створено лікарські препарати, які у своїй структурі містять арилфурановий фрагмент [4, 5]. Тому поєднання цих двох фармакофорів є перспективним для досліджень з медичної хімії.

### 2. Результати досліджень та їх обговорення

Вивчаючи конденсацію 5-арилфурфуролів з димером малонітрилу, ми з'ясували, що реакція проходить в етанолі за наявності каталітичних кількостей піперидину з утворенням 3-аміно-2,4-диціано-5-(5-арилфуран-2-іл)-пента-2,4-дієнонітрилів **1** з виходами 63–88 %.

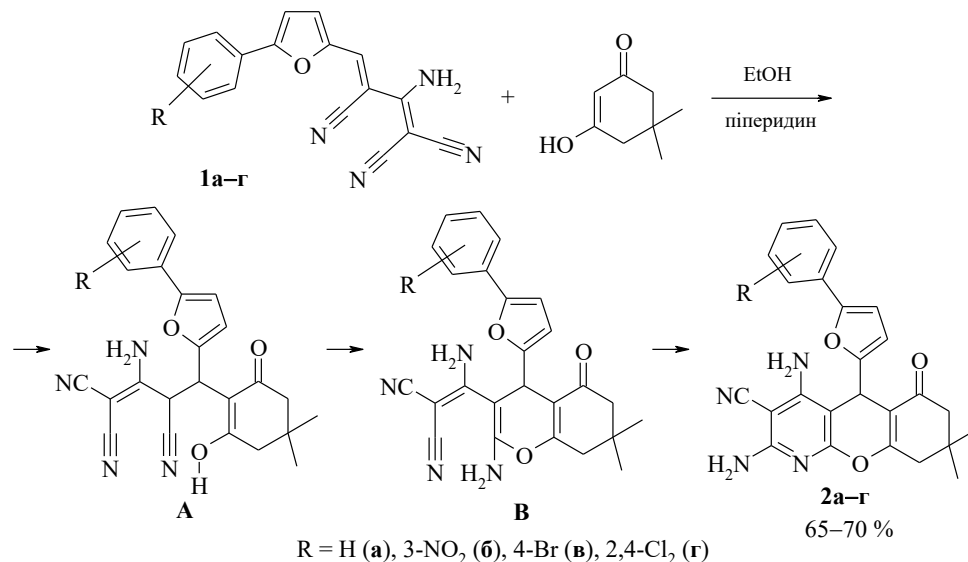
Взаємодія 5-арилфурфуролів з димером малондинітрилу відбувається за такою схемою:



R = H (**a**), 3-NO<sub>2</sub> (**б**), 4-Br (**в**), 2,4-Cl<sub>2</sub> (**г**)

Реакція проходить за недовготривалого нагрівання реакційної суміші з високими виходами сполук **1**, що свідчить про високу реакційну здатність обидвох реагентів.

Одержані сполуки **1a-г** ми дослідили у реакції з димедоном. Таку взаємодію проводили за нагрівання протягом 2 год у безводному етанолі з етилатом натрію, а також в етанолі за наявності піперидину. Ми з'ясували, що в обидвох випадках утворюються однакові продукти (сполуки **2**), однак застосування етилату натрію сприяє частковому смолоутворенню. Найбільш імовірно, що реакція проходить за такою схемою:



Спочатку відбувається приєднання димедону до 3-аміно-2,4-диціано-5-(5-арилфуран-2-іл)-пента-2,4-дієнонітрилів **1a–г** за реакцією Міхаеля з утворенням сполук **A**, а далі, очевидно, проходить внутрішньомолекулярне приєднання гідроксильної групи з адуку Міхаеля (**A**) до ціаногрупи, внаслідок чого замикається пірановий цикл (сполука **B**). Наступним етапом циклізації є приєднання аміногрупи до нітрильної, що веде до утворення піридинового циклу (сполуки **2a–г**). Унаслідок реакції утворюються 2,4-діаміно-10-(5-арилфуран-2-іл)-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,10-тетрагідро-5*H*-9-окса-1-азаантрацен-3-карбонітрили **2**. Їх одержано з виходами 65–70 %.

Індивідуальність сполук (**1**, **2**) доводили методом ТШХ (елюент бензен–ацетон, об'ємне співвідношення 4:1).

Будову одержаних сполук підтверджували даними ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії.

### 3. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник – ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Хімічні зміщення наведено стосовно сигналу залишкових протонів розчинника (ДМСО, 2,50 м. ч.).

5-Арилфурфуроли одержували за методиками, описаними у праці [6]. Димер малонодинітрилу синтезували за методикою [1].

**Загальна методика одержання сполук (1a–г).** Суміш 3,3 ммоль 5-арилфурфуроли, 3,3 ммоль димеру малонодинітрилу і 4 краплі піперидину у 20 мл етанолу нагрівали на киплячій водяній бані до розчинення твердого залишку. Після охолодження утворений осад відфільтровували і перекристалізували з суміші етанол–ДФФА (10:1).

**3-Аміно-2,4-диціано-5-(5-фенілфуран-2-іл)-пента-2,4-дієнонітрил (1a).** Вихід 63 %. Т. пл. 230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,46 д (1H, фуран), 7,48 д (1H, фуран); 7,41 м (1H, 4-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,52–7,56 м (2H, 3-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,94 д (2H, 2-H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,89 с (1H, CH=); 8,98 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Знайдено, % N: 19,74. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Обчислено, % N: 19,57.

**3-Аміно-2,4-диціано-5-[(3-нітрофеніл)фуран-2-іл]-пента-2,4-дієнонітрил (1б).** Вихід 88 %. Т. пл. 307 °С. Знайдено, % N: 20,98. C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, % N: 21,14.

**3-Аміно-2,4-диціано-5-[(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-пента-2,4-дієнонітрил (1в).** Вихід 73 %. Т. пл. 318 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч., ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 7,46 д (1H, фуран), 7,47 д (1H, фуран); 7,76 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,86 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,89 с (1H, CH=); 8,99 ш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Знайдено, % N: 15,12. C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O. Обчислено, % N: 15,34.

**3-Аміно-2,4-диціано-5-[(2,4-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-пента-2,4-дієнонітрил (1г).** Вихід 70 %. Т. пл. 325 °С. Знайдено, % N: 15,63. C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. Обчислено, % N: 15,77.

**Одержання похідних 9-окса-1-азаантрацену (2a–г).** Суміш еквімолярних кількостей речовин (**1a–г**) та димедону (1,4 ммоль), 30 ммоль піперидину у 15 мл етанолу кип'ятили до повного розчинення твердого залишку. Реакційну суміш охолоджували і нейтралізували концентрованою хлоридною кислотою. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

**2,4-Діаміно-10-(5-фенілфуран-2-іл)-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,10-тетрагідро-5H-9-окса-1-азаантрацен-3-карбонітрил (2а).** Вихід 65 %. Т. пл. 240 °С. Знайдено, %: С 70,30; Н 5,24; N12,97. C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 70,41; Н 5,20; N 13,14.

**2,4-Діаміно-10-[5-(3-нітрофеніл)фуран-2-іл]-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,10-тетрагідро-5H-9-окса-1-азаантрацен-3-карбонітрил (2б).** Вихід 70 %. Т. пл. 270 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. ч., ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 1,08 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,34 с (4H, 2CH<sub>2</sub>); 5,97 с (1H, CH); 7,38 д (1H, фуран), 7,61 д (1H, фуран); 7,80–8,69 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,28 с (2H, NH<sub>2</sub>); 8,72 с (2H, NH<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 63,78; Н 4,35; N15,04. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Обчислено, %: С 63,69; Н 4,49; N 14,85.

**2,4-Діаміно-10-[5-(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,10-тетрагідро-5H-9-окса-1-азаантрацен-3-карбонітрил (2в).** Вихід 69 %. Т. пл. 265 °С. Знайдено, %: С 59,27; Н 4,08; N 11,13. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 59,42; Н 4,19; N 11,09.

**2,4-Діаміно-10-[5-(2,4-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,10-тетрагідро-5H-9-окса-1-азаантрацен-3-карбонітрил (2г).** Вихід 70 %. Т. пл. 200 °С. Знайдено, %: С 60,47; Н 4,05; N 11,45. C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Обчислено, %: С 60,62; Н 4,07; N 11,31.

1. *Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G., Semenova A. M.* Heterocyclization reactions using malononitrile dimer (2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54, No. 11. P. 989–1019.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2383-y>
2. *Paul J. W., Quach T. T., Duchemin A. M., Schrier B. K., DaVanzo J. P.* 1,1,3-Tricyano-2-amino-1-propene (Triap): a small molecule which mimics or potentiates nerve growth factor// *Dev. Brain Res.* 1990. Vol. 55, No. 1. P. 21–27.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90101-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90101-4)
3. *Ritchie K., Harris J.* 1,1,3-Tricyano-2-amino-1-propene: specific reagent for fluorometric determination of copper in micro amounts // *Anal. Chem.* 1969. Vol. 41, No. 1. P. 163–166. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac60270a046>
4. *Holla B.S., Akberali P.M., Shivananda M.K.* Studies on arylfuran derivatives: Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl-Δ<sup>2</sup>-pyrazolines// *Farmaco.* 2000. Vol. 55, No. 4. P. 256–263. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00030-6](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00030-6)
5. *Lee S., Yi K. Y., Hwang S. K., Lee B.H., Yoo S.-E., Lee K.* (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform-1 // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48, No. 8. P. 2882–2891.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/jm0492305>
6. *Obushak N. D., Lesyuk A. I., Ganushchak N. I., Mel'nik G. M., Zavalii P. Yu.* Catalytic arylation of furfural by arenediazonium salts // *Zh. Org. Khim.* 1986. Vol. 22, No. 11. P. 2331–2336; engl. P. 2093–2097; *ChemInform.* 1987. Vol. 18, No. 15. P. 83.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.198715186>

## INTERACTION OF 5-ARYLFURFURALS WITH MALONONITRILE DIMER

**O. Lesyuk\*, V. Karpyak, M. Obushak**

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: omulyak54@gmail.com*

The interaction of 5-arylfurfurals with dimer malononitrile was studied. A number of previously unknown 3-amino-2,4-dicyano-5-(5-arylfuran-2-yl)-penta-2,4-dienitriles were obtained, which were investigated in the cyclocondensation reaction with dimedone. The reaction was performed by heating the reagents in ethanol in the presence of piperidine. The reaction was monitored by TLC (eluent benzene–acetone, 4:1 by volume). It was found that the cyclocondensation reaction proceeds with the formation of pyran and pyridine cycles – fragments of 9-oxa-1-aza-anthracene.

The structure of the obtained compounds was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR spectra.

$^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Bruker instrument with an operating frequency of 400 MHz, solvent – DMSO- $d_6$ . Chemical shifts are given relative to the solvent signal (DMSO, 2.50 ppm).

General procedure of obtaining 3-amino-2,4-dicyano-5-(5-aryl-furan-2-yl)-penta-2,4-dienitriles (**1**). A mixture of 0.003 mol of 5-arylfurfural, 0.003 mol of malonodinitrile dimer and 4 drops of piperidine in 20 ml of ethanol was heated on a boiling water bath until the precipitate dissolved. After cooling, formed precipitate was filtered off and recrystallized from ethanol–DMF (10:1).

Synthesis of 2,4-diamino-7,7-dimethyl-5-oxo-10-(5-aryl-furan-2-yl)-6,7,8,10-tetrahydro-5H-9-oxa-1-aza-anthracene-3-carbonitriles (**2**). A mixture of equimolar amounts of substances (**1**) and dimedone (0.0014 mol), 0.03 mol of piperidine in 15 ml of ethanol was boiled until complete dissolution of the precipitate. The reaction mixture was cooled, neutralized with concentrated hydrochloric acid. The formed precipitate was filtered off, washed with water and recrystallized from ethanol.

*Keywords:* 5-arylfurfurals, malonodinitrile dimer, dimedone, cyclocondensation reactions, 9-oxa-1-aza-anthracene derivatives.

Стаття надійшла до редколегії 29.10.2021

Прийнята до друку 10.06.2022