

УДК 547.97 + 535.37

СИНТЕЗ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛЭТИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛОВ

© 2019 г. Ф. Н. Нагиев^{a, *}, И. Г. Мамедов^a, Х. А. Асадов^a, П. В. Дороватовский^{b, **},
В. Н. Хрусталеv^{c, d, ***}, А. М. Магеррамов^a

^a Бакинский государственный университет, 1148, Азербайджан, г. Баку, ул. З. Халилова 23
*e-mail: farid.orgchemist@gmail.com

^b ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
123182, Россия, г. Москва, ул. Академика Курчатова 1
**e-mail: paulgemini@mail.ru

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 6

^d ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», 119991, Россия, Москва, Ленинский пр. 47
***e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

Поступила в редакцию 18 апреля 2019 г.

После доработки 24 октября 2019 г.

Принята к публикации 24 октября 2019 г.

Впервые в среде водного этанола в присутствии каталитического количества пиперазингидрата (7% от мольного количества) при комнатной температуре были проведены реакции продуктов конденсации Кневенагеля малонитрила с замещенными ацетофенонами с ацетоацетанилидом, в результате которых были синтезированы различные новые производные тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрилов. Структуры синтезированных соединений доказаны методами ЯМР-спектроскопии и РСА.

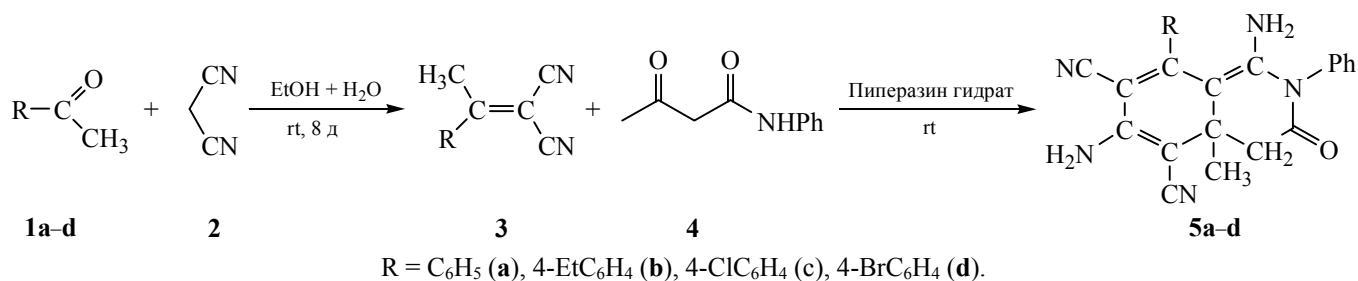
Ключевые слова: 1-фенилэтилиденмалонитрил, ацетоацетанилид, тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрилы, РСА, ЯМР.

DOI: 10.1134/S0514749219120188

Как известно, функционализированные илиденмалонитрилы являются оригинальными синтонами и представляют большой синтетический интерес как бис- и полиэлектрофильные строительные блоки для синтеза разнообразных карбоциклических и гетероциклических систем – пиазинов, оксиранов, пиранов, пиридинов, оксопиримидинонов, изохинолинов и т.д. Амбидентная электрофильность (в некоторых случаях полиэлектрофильность) таких синтонов обуславливает возможность протекания реакций с различными СН-нуклеофилами в направлении образования различных полупродуктов, представляющих интерес в синтезе различных гетероциклических систем, а также их функционализации.

Учитывая широкий спектр биологической активности производных изохинолинов, в литературе присутствует большое количество работ, в которых описаны всевозможные способы получения и исследования свойств таких систем [1–11]. Принимая во внимание большой синтетический и практический интерес к производным изохинолина, нами был описан легкий и быстрый подход к синтезу различных производных тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрилов путем реакции продуктов конденсации Кневенагеля малонитрила с замещенными ацетофенонами с ацетоацетанилидом в присутствии пиперазингидрата, по нижеприведенной схеме 1.

Схема 1.



Найдено, что процесс протекает с наибольшим выходом (75–85%) целевых продуктов при использовании системы растворителей этанол–вода при комнатной температуре.

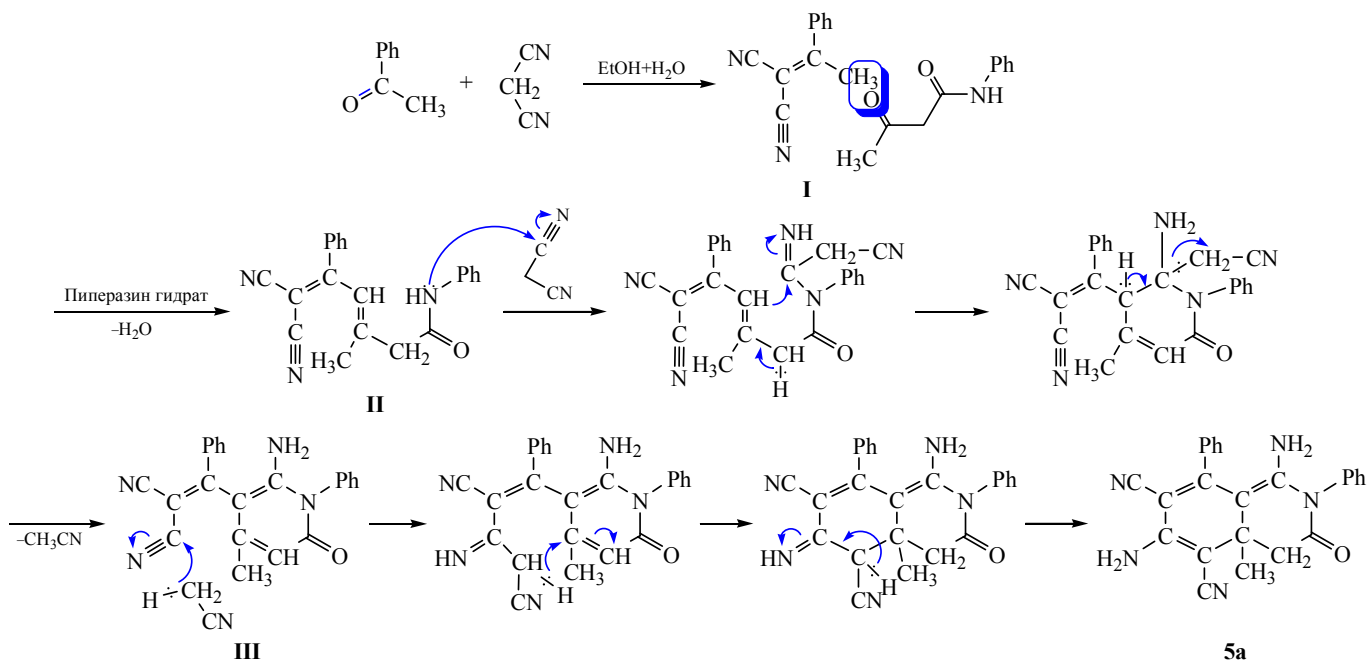
Нами предложен вероятный механизм (схема 2) превращения, представленный ниже на примере синтеза 1,6-диамино-4а-метил-3-оксо-2,8-дифенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрила (5a). Вероятнее всего, на первой стадии реакции происходит реакция конденсации Кневенагеля между ацетофеноном и малононитрилом с формированием структуры фенилэтилиденмалонитрила (I), взаимодействие которого с ацетоацетанилидом в присутствии пиперазингидрата приводит к образованию промежуточного интермедиата (II). Дальнейшая нуклеофильная атака атомом азота промежуточного интермедиата на электрофильный атом углерода нитрильного фрагмента малоноди-

нитрила с последующей перегруппировкой за счет отщепления ацетонитрила формирует структуру пиридинона (III). Дальнейшее присоединение ацетонитрила по другой нитрильной группе фрагмента фенилэтилиденмалонитрила за счет дальнейшей внутримолекулярной стабилизации сопровождается формированием структуры конечного продукта реакции.

В спектре ЯМР ¹H производных изохинолинов сигналы CH₃ регистрируются в области 1.4–1.5 м.д., а протоны фрагмента CH₂ резонируют при 2.8–3.0 м.д. Спектр ЯМР ¹³C характеризуются сигналами при 21–24, 34–38 м.д. аналогичных групп, а также характерными сигналами безпротонных атомов углерода (см. экспериментальную часть).

Структура одного из синтезированных соединений установлена методом РСА, геометрия молекулы которого приведена на рисунке.

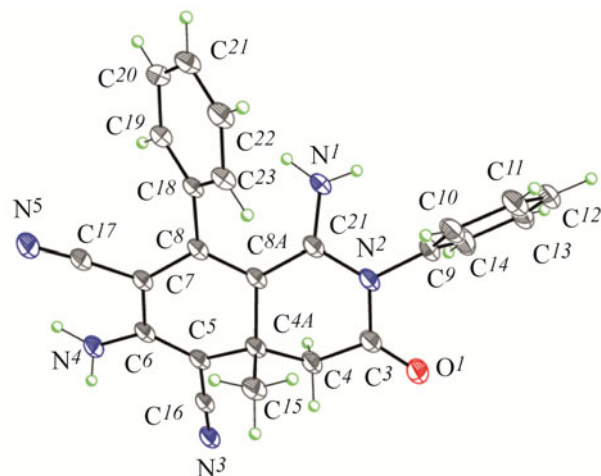
Схема 2.



1,6-Диамино-4а-метил-3-оксо-2,8-дифенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (5а). Ацетофенон (5.2 ммоль) и малонитрил (10.4 ммоль) растворяют в смеси 80 мл этилового спирта и 20 мл воды, нагревают 5 минут и оставляют на 7 дней. Затем к реакционной массе добавляется ацетоацетанилид (5.3 ммоль) и пиперазингидрат (7% от мольного количества). Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанола и воды (3:2). Выход 1.61 г (78.92%), т.пл. 200–201°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.51 с (3H, CH_3), 3.01 д.д (2H, CH_2), 7.18–7.57 м (14H, $10\text{CH}_{\text{аром}} + 2\text{NH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.00 (CH_3), 37.44 ($\text{C}_{\text{чт}}$), 38.93 (CH_2), 54.69 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 75.33 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 115.93 (CN), 118.06 (CN), 119.83 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.75 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.90 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.65 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.17 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 138.10 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 153.48 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 153.62 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 166.98 (N–C=O). Найдено, %: C 73.22; H 4.78; N 17.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 73.28; H 4.83; N 17.81.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5а выполнено на синхротронной станции «БЕЛОК» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (T 100.0(2) К, l 0.80246 Å, φ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [12]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [13].

Игольчатые бесцветные кристаллы, $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ (M_r 393.44), триклинные, пространственная группа $P-1$, a 8.3415(17), b 11.120(2), c 12.153(2) Å; α 94.62(3)°; β 105.73(3)°; γ 109.04(3)°; V 1007.9(4) Å 3 ; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.296 г/см 3 ; $F(000)$ 412; μ 0.107 мм $^{-1}$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 11744 отражений (4257 независимых отражений), R_{int} 0.091, $2\theta_{\text{max}}$ 61.33°. Структура определена прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода амино-групп локализованы объективно в разностных фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эkv}}(\text{N})$]. Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездник») и изотропными параметрами



РСА структура 1,6-диамино-4а-метил-3-оксо-2,8-дифенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрила (5а).

смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{эkv}}(\text{C})$ для группы CH_3 и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{эkv}}(\text{C})$ для остальных групп]. Окончательные факторы расходимости R_1 0.067 для 3340 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.177 для всех независимых отражений. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.30 и $-0.26 \text{ e}/\text{Å}^3$, соответственно. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [14].

Полный набор рентгеноструктурных данных соединения 5а депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1909905).

Соединения 5b–d синтезированы по аналогичной методике.

1,6-Диамино-8-(4-этилфенил)-4а-метил-3-оксо-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (5b). Выход 1.65 г (75.34%), т.пл. 244–245°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.19 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.49 с (3H, CH_3), 2.63 к (2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 3.00 д.д (2H, CH_2), 7.17–7.57 м (13H, $9\text{CH}_{\text{аром}} + 2\text{NH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 15.95 (CH_3), 22.03 (CH_3), 28.33 (CH_2), 37.38 ($\text{C}_{\text{чт}}$), 38.96 (CH_2), 54.70 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 75.41 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 115.93 (CN), 118.13 (CN), 119.29 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.69 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.89 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.65 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.02 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.59 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 135.47 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.00 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 144.43 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 153.42 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 153.63 ($=\text{C}_{\text{чт}}$), 167.00 (N–C=O). Найдено, %: C 74.05; H 5.41; N 16.68. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 74.11; H 5.46; N 16.63.

1,6-Диамино-8-(4-хлорофенил)-4а-метил-3-оксо-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-

дикарбонитрил (5c). Выход 1.90 г (85.58%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 с (3H, CH₃), 3.00 д.д (2H, CH₂), 7.15–7.56 м (13H, 9CH_{аром} + 2NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.85 (CH₃), 37.47 (C_{чт}), 38.90 (CH₂), 54.60 (=C_{чт}), 74.93 (=C_{чт}), 115.82 (CN), 117.92 (CN), 120.27 (CH_{аром}), 128.88 (CH_{аром}), 129.56 (CH_{аром}), 129.59 (CH_{аром}), 130.08 (C_{аром}), 130.66 (CH_{аром}), 133.46 (C_{аром}), 134.08 (C_{аром}), 135.06 (=C_{чт}), 136.87 (=C_{чт}), 153.59 (2=C_{чт}), 166.98 (N–C=O). Найдено, %: C 67.31; H 4.15; N 16.31. C₂₄H₁₈N₅OCl. Вычислено, %: C 67.37; H 4.21; N 16.37.

1,6-Диамино-8-(4-бромфенил)-4а-метил-3-оксо-2-фенил-2,3,4,4а-тетрагидроизохинолин-5,7-дикарбонитрил (5d). Выход 1.87 г (76.33%), т.пл. 230–231°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.49 с (3H, CH₃), 3.00 д.д (2H, CH₂), 7.16–7.64 м (13H, 9CH_{аром} + 2NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.87 (CH₃), 37.49 (CH₂), 38.25 (C_{чт}), 54.62 (=C_{чт}), 74.76 (=C_{чт}), 115.84 (CN), 117.96 (CN), 122.04 (Br–C_{аром}), 129.62 (2CH_{аром}), 129.82 (C_{аром}), 129.89 (2CH_{аром}), 130.62 (2CH_{аром}), 131.80 (3CH_{аром}), 134.14 (C_{аром}), 135.19 (=C_{чт}), 137.30 (=C_{чт}), 153.52 (=C_{чт}), 153.67 (=C_{чт}), 166.93 (N–C=O). Найдено, %: C 67.31; H 4.15; N 16.31. C₂₄H₁₈N₅OBr. Вычислено, %: C 67.37; H 4.21; N 16.37.

Все коммерчески доступные реагенты были закуплены от компаний Merck и Fluka и использовались без дальнейшей очистки. Температуры плавления измеряли на аппарате Stuart 30. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance 300 МГц (на частотах 300 и 75 МГц соответственно). Константы связи J были зарегистрированы в герцах (Гц). Для контроля за протеканием реакции использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ) на алюминиевых пластинах силикагеля 60 F₂₅₄.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Публикация подготовлена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 4.1154.2017/4.6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galán A., Moreno L., Párraga J., Serrano Á., Sanz M.J., Cortes D., Cabedo N. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3221. doi 10.1016/j.bmc.2013.03.042
- Liu X.H., Zhu J., Zhou A., Song B.A., Zhu H.L., Bai L.Sh., Bhadury P.S., Pan C.X. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1207. doi 10.1016/j.bmc.2008.12.034
- Iwasa K., Moriyasu M., Tachibana Y., Kim H.S., Wataya Y., Wiegreb W., Bastow K.F., Cosentino L.M., Kozuka M., Lee K.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2871. doi 10.1016/s0968-0896(01)00154-7
- Tiwari R.K., Singh D., Singh J., Chhillar A.K., Chandra R., Verma A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 40. doi 10.1016/j.ejmech.2005.10.010
- Dabholkar V.V., Tripathi D.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 529. doi 10.1002/jhet.245
- Yu Y., Tu M.S., Jiang B., Wang Sh.L., Tu Sh.J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5071. doi 10.1016/j.tetlet.2012.07.008
- Wang X.W., Li P., Xiao H., Zhu Sh.Zh., Zhao G. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 7618. doi 10.1016/j.tet.2011.07.007
- Korotaev V.Yu., Barkov A.Yu., Kutyashev I.B., Safrygin A.V., Sosnovskikh V.Ya. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 3584. doi 10.1016/j.tet.2014.03.105
- Villemin D., Belhadj Z., Cheikh N., Choukchou-Braham N., Bar N., Lohier J.F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1664. doi 10.1016/j.tetlet.2013.01.021
- Alizadeh A., Hosseini S.Y., Sedighian H., Bayat F., Zhu Z., Dusek M. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 7885. doi 10.1016/j.tet.2015.08.033
- Xue D., Li J., Zhang Z.T., Deng J.G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5443. doi 10.1021/jo070766i
- Battye T.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Cryst.* **2011**, *D67*, 271. doi 10.1107/S0907444910048675
- Evans P. *Acta Cryst.* **2006**, *D62*, 72. doi 10.1107/S0907444905036693
- Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of Functionalized Bicyclic Compounds on the Based of Substituted Arylethylidenmalononitriles

F. N. Naghiyev^{a, *}, I. G. Mamedov^a, Kh. A. Asadov^a, P. V. Dorovatovskii^{b, **},
V. N. Khrustalev^{c, ***}, and A. M. Maharramov^a

^a Baku State University, 1148, Azerbaijan, Baku, ul. Z. Khalilova 23,

*e-mail: farid.orgchemist@gmail.com

^b National Research Center "Kurchatov Institute", 123182, Russia, Moscow, ul. Akademika Kurchatova 1

**e-mail: paulgemini@mail.ru

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Russia, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya 6

***e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

^d N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Science, 119991, Russia, Moscow, Leninsky pr. 47

Received April 18, 2019; revised October 24, 2019; accepted October 24, 2019

For the first time in aqueous ethanol in the presence of a catalytic amount of piperazine hydrate (7% of the molar amount) at room temperature, Knevenagel condensation products of malononitrile with substituted acetophenones and acetoacetanilide were reacted, and as result synthesized of various new derivatives of tetrahydroisoquinoline-5,7-dicarbonitriles. The structures of the synthesized compounds were proved by NMR spectroscopy and X-ray diffraction.

Keywords: 1-phenylethylidene malononitrile, acetoacetanilide, tetrahydroisoquinoline-5,7-dicarbonitriles, XRD, NMR