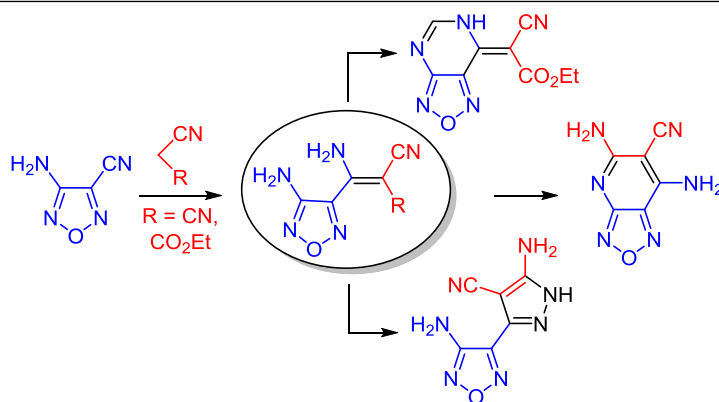


3-Амино-4-(1-амино-2-циановинил)фуразаны: синтез и циклизации

Кирилл В. Стриженко¹, Леонид С. Васильев¹,
Кирилл Ю. Супоницкий¹, Алексей Б. Шереметев^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: sab@ioc.ac.ru

Поступило 18.05.2020
Принято 19.06.2020

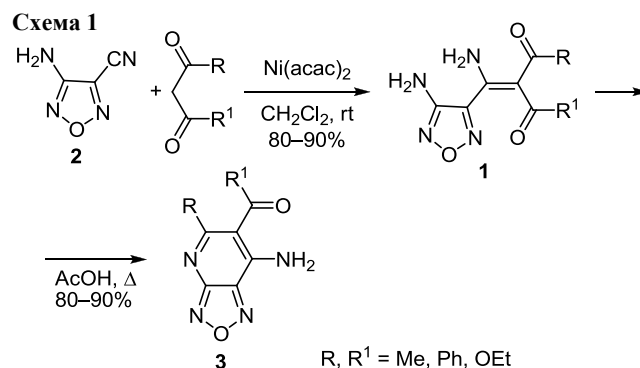


Показано, что 3-амино-4-цианофуразан легко конденсируется с малонитрилом и циануксусным эфиром в присутствии оснований, образуя полифункционализированные енаминонитрилы – прекурсоры в синтезе пиразолов и аннелированных производных фуразано[3,4-*b*]пиридинов и фуразано[3,4-*e*]пиримидинов.

Ключевые слова: енаминонитрилы, малонитрил, фуразан, рентгеноструктурный анализ, циклоконденсация.

Енамины широко используются в органическом синтезе,¹ в частности для получения полифункционализированных производных гетероциклов.² Среди множества разработанных методов синтеза енаминов наше внимание привлек простой, но редко используемый способ, основанный на присоединении активированных СН-кислот к нитрилам. Ранее³ мы применили его для получения енаминодионов **1** из 1,3-дикарбонильных соединений и доступного 3-амино-4-цианофуразана (**2**).⁴ Как показано на схеме 1, синтезированные таким образом енаминоны **1** обеспечили простой и эффективный подход к получению функционализированных фуразано[3,4-*b*]пиридинов **3**.³ Этот протокол был использован для синтеза библиотеки фуразано[3,4-*b*]пиридинов, которые являются ингибиторами грелин-О-ацилтрансферазы (GOAT).⁵ Производные **3** также интересны для получения полициклических структур.⁶

Продолжая интересоваться енаминами фуразановой серии, мы нацелились на получение и исследование енаминонитрилов. Нами было выдвинуто предполо-

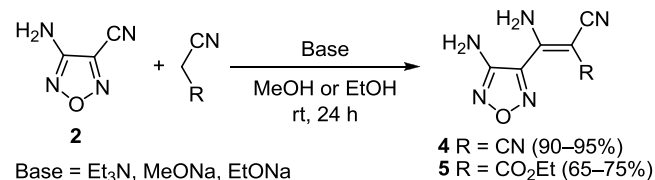


жение, что в реакцию с нитрилом **2** могут быть вовлечены такие метиленактивные соединения, как малонитрил и циануксусный эфир, в которых нитрильная группа выполняет роль активирующей. Здесь описаны полученные нами результаты.

В отличие от реакций с 1,3-дикарбонильными соединениями, в которых ацетилацетонат никеля проявляет ясный каталитический эффект, этот катализатор

оказался бесполезным при реакции малонитрила с соединением **2**. С другой стороны, использование каталитических количеств основания (Et_3N , MeONa или EtONa) позволило добиться образования енаминитрила **4** с выходом 90–95%. Аналогично взаимодействует и цианкусусный эфир (схема 2), но выход продукта **5** немного ниже (65–75%), что, возможно, обусловлено потерями при очистке.

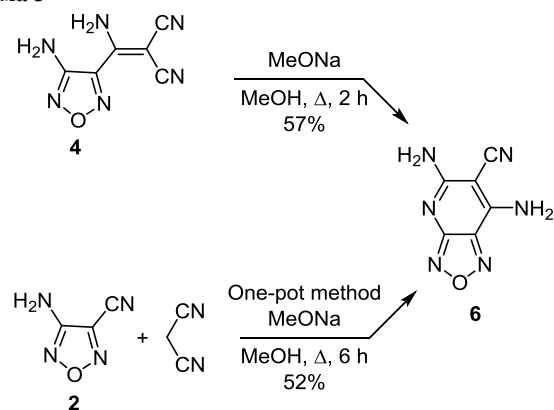
Схема 2



Следует отметить, что аналогичные енаминитрилы, включающие пятичленный гетероцикл, – весьма редкие соединения, а описанные методы их получения более сложные.⁷

Исследования показали, что замена одной нитрильной группы на этоксикарбонильную, то есть переход от соединения **4** к соединению **5**, существенно меняет реакционную способность этих енаминитрилов. Так, нагревание динитрила **4** в MeOH в присутствии MeONa приводит к внутримолекулярной циклизации с замыканием пиридинового цикла (схема 3). Однореакторное получение того же фуразано[3,4-*b*]пиридина **6** было осуществлено нами с выходом в 52% при кипячении раствора соединения **2** с малонитрилом в MeOH в присутствии основания. С другой стороны, енаминоэфир **5** не циклизуется в аналогичных условиях, то есть не образует аналогичного пиридинового производного, оставаясь в реакционной смеси неизменным.

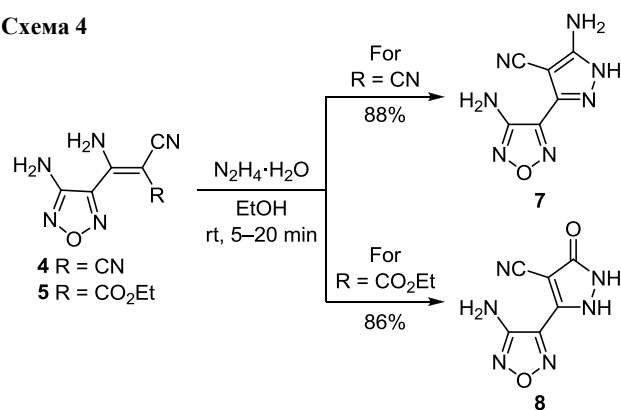
Схема 3



Как соединение **4**, так и соединение **5** способны присоединять гидразин к енаминому фрагменту молекулы с замыканием пиразольного цикла.⁸ Однако в случае енаминоэфира циклизация проходит с участием сложной группы, а нитрильная группа сохраняется в продукте реакции **8** (схема 4).

Общеизвестно, что 1,3-диамины легко вступают в реакции циклоконденсации с биелектрофильными реаген-

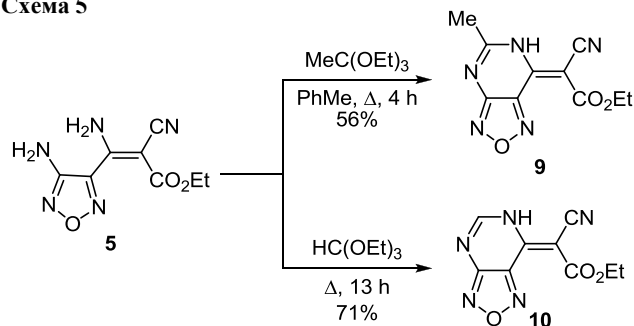
Схема 4



тами, оба электрофильных центра в которых расположены при одном атоме углерода, что используется для получения пиридинов.⁹ Обычными реагентами в этих циклизациях являются ангидриды кислот и ортоэфиры. Представлялось интересным рассмотреть, как с этими реагентами будут взаимодействовать диамины **4** и **5**.

Попытки циклизации диамина **4**, содержащего дцианометилденный фрагмент, при кипячении в Ac_2O , триэтилортоацетате или триэтилортоформиате в условиях, описанных для успешной циклизации аналогично замещенного имидазола,^{7b} приводили к быстрому расходованию исходного соединения (1–2 ч, контроль методом ТСХ) и образованию вязкой маслянистой жидкости бурого оттенка, из которой не удалось выделить индивидуальных продуктов. С другой стороны, при кипячении в Ac_2O диамин **5**, в котором одна из нитрильных групп заменена этоксикарбонильной, за 8 ч расходуется лишь незначительно, однако при этом, по данным ТСХ, образуется многокомпонентная смесь новых веществ. Единственным продуктом, который удалось выделить и идентифицировать, был пиримидин **9** (выход 4%). Более эффективным циклизующим реагентом оказался триэтилортоацетат, кипячение с которым в среде PhMe в течение 10 ч позволило повысить выход пиримидина **9** до 56% (схема 5). При кипячении соединения **5** в триэтилортоформиате с выходом 71% образуется пиримидин **10**.

Схема 5



Строение всех полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. Следует отметить, что теорети-

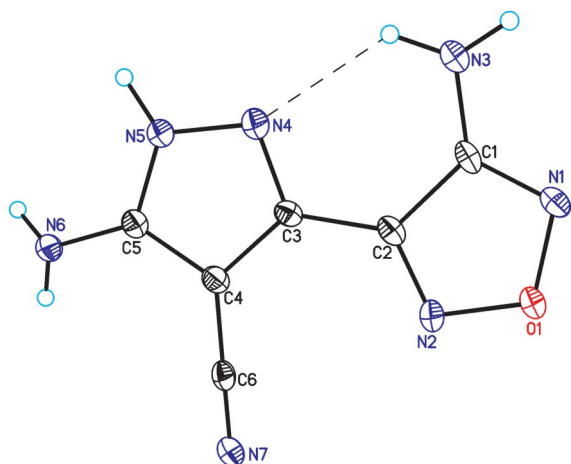


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь.

чески двойная связь метилиденового фрагмента соединений **9** и **10** может мигрировать в пиримидиновый цикл. Ранее для соединений близкого строения – (дицианметилиден)пиридинов, методом ЯМР доказано, что двойная связь находится именно в боковой цепи: характеристичными являются синглет кислого протона NH в спектре ЯМР ^1H в интервале 12.6–13.6 м. д. (или его отсутствие), а также отсутствие сигнала экзоциклической двойной связи в спектре ЯМР ^{13}C (при 70–110 м. д.).^{7b} Аналогичные особенности наблюдаются и в спектрах соединений **9** и **10**. Так, в спектре ЯМР ^1H пиримидина **9** присутствует уширенный синглет протона NH при 12.05 м. д. В спектре его аналога, пиримидина **10**, этот сигнал смещен в область 12.60 м. д. и менее интенсивен, а в спектре ЯМР ^{13}C отсутствует сигнал экзоциклической двойной связи, тогда как у соединения **9** он проявляется при 77.1 м. д.

Также проведено рентгеноструктурное исследование (экспериментальные детали приведены в файле сопроводительных материалов) соединения **7** (рис. 1). Показано, что молекула имеет преимущественно плоское строение; лишь атомы азота аминогрупп несколько выходят из плоскости (суммы углов при атомах N(3) и N(6) равны 355(3) и 350(4)° соответственно).

Атом водорода локализован при атоме N(5) пиразольного цикла, то есть удален от фуразанового цикла. При этом второй атом азота пиразольного цикла N(4) образует внутримолекулярную водородную связь с аминогруппой при фуразановом цикле (длины связей N–H 0.90(4) Å, H…N 2.25(4) Å, N…N 2.892(4) Å, угол NHN 127(3)°). Это придает молекуле дополнительную стабилизацию за счет делокализации электронов по H-связанному 6-членному циклу. Энергию водородной связи оценивали с помощью корреляции энергии E_{int} с функцией плотности потенциальной энергии $V(r)$ в критической точке связи ($E_{\text{int}} = 1/2V(r)$),¹⁰ что ранее успешно применяли для анализа энергетики взаимо-

действий различных типов.¹¹ Полученное значение составило –3.0 ккал/моль, что соответствует H-связи средней силы.

В заключение отметим, что в результате исследования разработаны простые способы получения енаминонитрилов фуразанового ряда, енаминовый фрагмент которых позволяет получать производные, включающие пиразольный, пиридиновый и пиримидиновый циклы. Обнаружено значительное влияние заместителя при енаминовом фрагменте на способность к реакциям циклоконденсации.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300, 75 и 21 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$. Внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Finnigan MAT Incos 50 (прямой ввод, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400 CHNS/O Series II. Температуры плавления определены в плавильном блоке Gallenkamp и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil 60 F₂₅₄.

Исходный 3-амино-4-цианофуразан (**2**) получен по литературной методике.⁴

[Амино(4-аминофуразан-3-ил)метилиден]пропандинитрил (4). К раствору 5.0 г (45 ммоль) соединения **2** и 3.0 г (45 ммоль) малонитрила в 50 мл MeOH при перемешивании добавляют 0.5 мл основания (0.375 ммоль 0.75 М раствора MeONa в MeOH или 6.8 ммоль Et₃N). Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч, после чего добавляют 2–3 капли концентрированной HCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из H₂O. Выход 7.58 г (95%), светло-бежевые иглы, т. пл. 175–176 °С (H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1588, 1559, 1664, 2220, 2231, 3213, 3350. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.60 (2H, с, NH₂); 9.30 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.9; 114.3; 115.3; 141.9; 155.1; 157.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176 [M]⁺ (22), 146 [M–NO]⁺ (27), 119 (82), 30 (100). Найдено, %: C 40.98; H 2.26; N 47.64. C₆H₄N₆O. Вычислено, %: C 40.91; H 2.29; N 47.71.

Этил-3-амино-3-(4-аминофуразан-3-ил)-2-циано-проп-2-еноат (5). К раствору 5.0 г (45 ммоль) соединения **2** и 5 мл (45 ммоль) циануксусного эфира в 50 мл MeOH при перемешивании добавляют 0.5 мл (6.8 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч, после чего упаривают при пониженном давлении. Желтый маслообразный остаток смешивают с 10 мл H₂O, отфильтровывают осадок и перекристаллизовывают из H₂O. Выход 7.58 г (75%), слабо-желтые иглы, т. пл. 127–129 °С (H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1103, 1299, 1635, 1691, 2207, 3340, 3450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 6.2$, CH₃); 4.20 (2H, д, $J = 6.4$, CH₂); 6.49 (2H, с, NH₂); 9.17 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3;

60.5; 73.6; 117.1; 143.0; 155.0; 155.6; 166.1. Найдено, %: С 43.03; Н 4.08; N 31.45. $C_8H_9N_5O_3$. Вычислено, %: С 43.05; Н 4.06; N 31.38.

5,7-Диаминофуразано[3,4-*b*]пиридин-6-карбонитрил (6). Метод I. К светло-желтому раствору 500 мг (2.84 ммоль) динитрила **4** в 10 мл MeOH добавляют 1 мл 0.75 М раствора MeONa в 0.75 ммоль MeOH и кипятят в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок и кристаллизуют из водного EtOH.

Метод II (однореакторный метод). К раствору 250 мг (2.27 ммоль) соединения **2** и 150 мг (2.27 ммоль) малонитрила в 10 мл MeOH добавляют 1 мл 0.75 М раствора MeONa в 0.75 ммоль MeOH, полученную смесь кипятят в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок и кристаллизуют из водного EtOH. Выход 280 мг (57%, метод I), 210 мг (52%, метод II), белые кристаллы, т. пл. >300 °С (H₂O–EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 650, 858, 879, 1114, 1147, 1420, 1616, 1646, 1692, 2223, 3023, 3243, 3294, 3347, 3450. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.28 (2H, с, NH₂); 8.61 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 74.1; 115.0; 137.6; 149.1; 159.4; 161.5. Найдено, %: С 40.97; Н 2.32; N 47.65. $C_6H_4N_6O$. Вычислено, %: С 40.91; Н 2.29; N 47.71.

5-Амино-3-(4-аминофуразан-3-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил (7). К перемешиваемому светло-желтому раствору 2.0 г (11 ммоль) динитрила **4** в 15 мл EtOH при комнатной температуре добавляют 0.56 мл (11 ммоль) N₂H₄·H₂O. Через 5 мин образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают *i*-PrOH и сушат. Выход 1.9 г (88%), бежевый порошок, т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 976, 1590, 1626, 1657, 2219, 3209, 3349, 3389, 3453. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.72 (2H, уш. с, NH₂); 6.26 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 70.9; 114.1; 139.4; 139.8; 154.3; 154.8. Найдено, %: С 37.66; Н 2.60; N 51.25. $C_6H_5N_7O$. Вычислено, %: С 37.70; Н 2.64; N 51.29.

5-(4-Аминофуразан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбонитрил (8). К перемешиваемому желтому раствору 1.0 г (4.5 ммоль) енаминоэфира **5** в 15 мл EtOH при комнатной температуре добавляют 0.23 мл (4.5 ммоль) N₂H₄·H₂O. Практически сразу выпадает большое количество белого осадка. Перемешивают в течение 20 мин и отфильтровывают осадок, промывают *i*-PrOH и кристаллизуют из EtOH. Выход 0.73 г (86%), белые кристаллы, т. пл. 198–200 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1014, 1339, 1559, 1599, 1702, 2232, 3227. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.29 (2H, уш. с, NH₂); сигналы групп NH перекрываются уширенным синглетом H₂O при 4.38 м. д. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 67.7; 118.3; 138.2; 140.2; 154.8; 168.0. Найдено, %: С 37.62; Н 2.01; N 43.67. $C_6H_4N_6O_2$. Вычислено, %: С 37.51; Н 2.10; N 43.74.

Этил(5-метилфуразано[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-илиден)цианоэтанат (9). Смесь 500 мг (2.24 ммоль) енаминоэфира **5** и 0.82 мл (4.48 ммоль) триэтилортоацетата в 10 мл PhMe кипятят в течение 4 ч, охлаждают и упаривают при пониженном давлении.

Остаток кристаллизуют из водного EtOH. Выход 310 мг (56%), красные пластинки, т. пл. 202–203 °С (H₂O–EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 798, 1015, 1188, 1283, 1403, 1475, 1622, 1679, 2214, 2986, 3147. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.55 (3H, с, CH₃); 4.33 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 12.05 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 22.9; 62.5; 77.1; 115.1; 139.2; 146.3; 157.0; 159.3; 165.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 247 [M]⁺ (84), 217 [M–NO]⁺ (40), 189 [M–NO–N₂] (26), 162 (100). Найдено, %: С 48.52; Н 3.71; N 28.28. $C_{10}H_9N_5O_3$. Вычислено, %: С 48.59; Н 3.67; N 28.33.

Этил(фуразано[3,4-*d*]пиримидин-7(6H)-илиден)цианоэтанат (10). Смесь 500 мг (2.24 ммоль) енаминоэфира **2** и 10 мл триэтилортоформиата кипятят в течение 13 ч. После охлаждения до комнатной температуры выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном и кристаллизуют из EtOH. Выход 370 мг (71%), белые кристаллы, т. пл. 195–196 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 828, 880, 1015, 1152, 1274, 1407, 1609, 1695, 2218, 3162. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 4.36 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 8.26 (1H, с, CH); 12.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 62.1; 115.3; 140.5; 145.4; 150.3; 156.6; 164.3. Найдено, %: С 46.29; Н 3.09; N 30.06. $C_9H_7N_5O_3$. Вычислено, %: С 46.36; Н 3.03; N 30.03.

Рентгеноструктурный анализ соединения 7 проведен на дифрактометре Bruker SMART APEX2 (λ (MoK α) 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре 100 К. Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2001287).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также данные рентгеноструктурного анализа соединения **7**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Rulev, A. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2002**, *71*, 195. [*Успехи химии* **2002**, *71*, 225.] (b) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- (a) Granik, V. G.; Makarov, V. A.; Parkanyi, C. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *72*, 283. (b) Riyadh, S. M.; Abdelhamid, I. A.; Al-Matar, H. M.; Hilmy, N. M.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1849. (c) Bondock, S.; Tarhoni, A. El-G.; Fadda, A. A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 753. (d) Alekseeva, A. Yu.; Bardasov, I. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 689. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 689.] (e) Stanovnik, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5120. (f) Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, *84*, 601. [*Успехи химии* **2015**, *84*, 601.] (g) Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1991.
- (a) Vasil'ev, L. S.; Sheremetev, A. B.; Dorokhov, V. A.; Khoa, N. K.; Dekaprilevich, M. O.; Struchkov, Yu. T.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1994**, *4*, 57. (b) Vasil'ev, L. S.; Sheremetev, A. B.; Khoa, N. K.; Dem'yanets, Z. K.; Dmitriev, D. E.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 1280. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2001**, 1220.]
- Andrianov, V. G.; Eremeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 608. [*Химия гетероцикл. соединений* **1994**, 693.]

5. (a) Godbout, C.; Trieselmann, T.; Vintonyak, V. WO Patent 2018/024653. (b) Godbout, C.; Trieselmann, T.; Vintonyak, V. WO Patent 2019/149657. (c) Godbout, C.; Trieselmann, T.; Vintonyak, V. WO Patent 2019/149658. (d) Godbout, C.; Trieselmann, T.; Vintonyak, V. WO Patent 2019/149659.
6. Vasilev, L. S.; Sheremetev, A. B.; Dorokhov, V. A.; Suponitsky, K. Yu. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 843.
7. (a) Junek, H.; Thierrichter, B.; Lukas, G. *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1195. (b) Zaki, M. E. A.; Proença, M. F.; Booth, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 276. (c) Khodairy, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 1893. (d) Mohareb, R. M.; Fleita, D. H.; Sakka, O. K. *Heterocycl. Commun.* **2011**, 17, 25. (e) Hassan, A. A.; El-Shaieb, K. M. A.; Mohamed, N. K.; Tawfeek, H. N.; Bräse, S.; Nieger, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2385. (f) Tverdokhlebs, N. M.; Khoroshilov, G. E.; Dotsenko, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6593. (g) Hassan, A. A.; Mohamed, N. K.; El-Shaieb, K. M. A.; Tawfeek, H. N.; Bräse, S.; Nieger, M. *ARKIVOC* **2016**, (vi), 163. (h) Al-duaij, O. K.; Zaki, M. E. A.; El Gazzar, A.-R. B. A. *Molecules* **2016**, 21, 1646.
8. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*; Бабичев, Ф. С.; Шаранин, Ю. А.; Промоненков, В. К.; Литвинов, В. П.; Воловенко, Ю. М.; Ред.; Наук. думка: Киев, 1987, с. 57.
9. (a) Rewcastle, G. W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier, 2008, vol. 8, p. 117. (b) Koroleva, E. V.; Gusak, K. N.; Ignatovich, Zh. V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 655. [*Успехи химии* **2010**, 79, 720.]
10. (a) Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 170. (b) Espinosa, E.; Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J.; Molins, E. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 336, 457.
11. (a) Dmitrienko, A. O.; Karnoukhova, V. A.; Potemkin, A. A.; Struchkova, M. I.; Kryazhevskikh, I. A.; Suponitsky, K. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 532. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 532.] (b) Sheremetev, A. B.; Aleksandrova, N. S.; Semyakin, S. S.; Suponitsky, K. Yu.; Lempert, D. B. *Chem.–Asian J.* **2019**, 14, 4255. (c) Suponitsky, K. Yu.; Lyssenko, K. A.; Ananyev, I. V.; Kozeev, A. M.; Sheremetev, A. B. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 4439.