

**5-ԷԹԻԼ-4,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ԻՄԻՆՈ-2,5-ԴԻՀԻԴՐՈՖՈՒՐԱՆ-3-ԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼԻ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ՍԻՆԹԵԶԻ ԵՂԱՆԱԿԻ ՄՇԱԿՈՒՄ**

ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ ԿԱՐԻՆԵ

Քիմիական գիտությունների թեկնածու, դոցենտ,

ԳՊՀ դասախոս

e-mail: avetisyan_ks@yahoo.com

Ուսումնասիրվել է 3-հիդրօքսի-3-մեթիլպենտան-2-ոնի փոխազդեցությունը մալոնոնիտրիլի հետ, և պարզվել է, որ ռեակցիայի արդյունքում առաջանում են միաժամանակ երկու վերջանյութեր՝ 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը և վերջինիս ու մալոնոնիտրիլի հետագա փոխազդեցության արդյունք հանդիսացող 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-դիցիանոմեթիլեն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը:

Ուսումնասիրվել և մշակվել են ռեակցիայի իրականացման օպտիմալ պայմանները: Պարզվել է, որ լավագույն ելքերը ստացվում են ռեակցիան ռեագենտների (1:1) հարաբերությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում, բենզոլի միջավայրում առանց կատալիզատորի իրականացնելու պայմաններում:

***Քանայի բառեր՝* γ -լակտոններ, 2,5-դիհիդրոֆուրանոններ, մալոնոնիտրիլ, կարբինոլ, 2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլ, 2-դիցիանոմեթիլեն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլ, 2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլ:**

Հայտնի է, որ բժշկության մեջ օգտագործվող դեղերի մեծ մասի կառուցվածքում առկա են հետերոցիկլիկ համակարգեր: Հետերոցիկլիկ միացությունների շարքում կարևոր տեղ են գրավում թթվածին պարունակող հինգանդամանի հետերոցիկլերը, մասնավորապես չհագեցած γ -լակտոնային օղակ պարունակող միացությունները և դրանց ածանցյալները: Գրականությունից հայտնի է, որ վերջիններս օժտված են կենսաբանական և դեղաբանական ակտիվության լայն սպեկտրով՝ հակաբակտերիալ, հակասնկային, հակաբորբոքային, հակախոցային, հանգստացնող, ցավազրկող և այլն [1-8]:

Հայտնի է նաև, որ չհագեցած γ -լակտոնները՝ 2,5-դիհիդրոֆուրանոնները և դրանց ածանցյալները, դեղագործության մեջ լայնորեն կիրառվում են բազմաթիվ դեղանյութերի՝ ատրոպինի շարքի սպազմոլիտիկների, մի շարք հակաբիոտիկների, պիլոկարպինի, պերիստոնի և ացետոմիֆինի արտադրության համար, սննդարտադրության մեջ՝ որպես սննդային հավելումներ, կայունացուցիչներ և էմուլգատորներ, գյու-

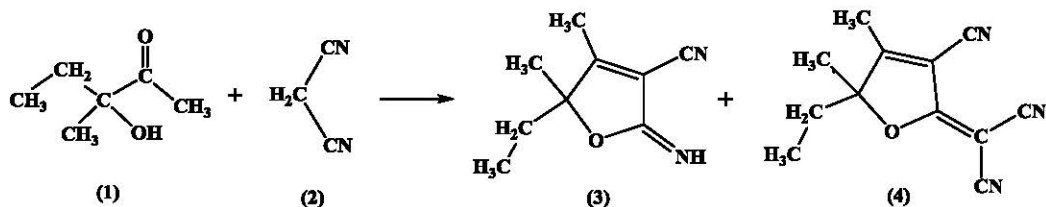
դատնետեսության մեջ՝ հերքիցիդներ, ինսեկտիցիդներ, բույսի աճի խթանիչներ և այլն [1-4]:

Բազմաթիվ գրական տվյալների ուսումնասիրությունից պարզ է դառնում, որ γ -լակտոնների կենսաբանական ակտիվությունը կախված է նաև լակտոնային օղակի տեղակալիչների բնույթից և դիրքից:

Մյուս կողմից, 2,5-դիհիդրոֆուրանոններն ունեն սինթետիկ լայն հնարավորություններ՝ պայմանավորված դրանց կառուցվածքում պարունակվող լակտոնային օղակով, դրանում առկա չհագեցած կապով, տեղակալիչների բնույթով ու դիրքով:

Ամփոփելով ասվածը՝ պարզ է դառնում, որ 2,5-դիհիդրոֆուրանոնների և նրանց ածանցյալների քիմիայի ուսումնասիրությունն ունի տեսական ու գործնական մեծ նշանակություն, և դրանց նոր, պոտենցիալ, կենսաբանորեն ակտիվ ածանցյալների սինթեզը շատ կարևոր և արդիական խնդիր է:

Ներկայացվող հոդվածում նկարագրված են 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլի արդյունավետ սինթեզի եղանակի վերաբերյալ ուսումնասիրությունները և մշակված օպտիմալ պայմանները: 2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլ ստանալու նպատակով իրականացվել է 3-հիդրօքսի-3-մեթիլպենտան-2-ոնի փոխազդեցության ռեակցիան մալոնոնիտրիլի հետ տարբեր պայմաններում: Սակայն պարզվեց, որ բոլոր դեպքերում էլ ռեակցիայի արդյունքում առաջանում են միաժամանակ երկու վերջանյութեր՝ 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը (4) և վերջինիս ու մալոնոնիտրիլի հետագա փոխազդեցության արդյունք հանդիսացող 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-դիցիանոմեթիլեն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը (5):



Ուսումնասիրել ենք ռեակցիայի ընթացքը տարբեր պայմաններում և ռեագենտների տարբեր հարաբերությունների դեպքում՝ ռեակցիայի օպտիմալ պայմաններ մշակելու նպատակով: Ռեակցիան իրականացրել ենք ռեագենտների՝ 3-հիդրօքսի-3-մեթիլպենտան-2-ոնի (1) և մալոնոնիտրիլի (2) (1:1) և (2:1) հարաբերությամբ, առանց կատալիզատորի և նատրիումի էթիլատի կատալիզատորի առկայությամբ, տարբեր լուծիչների (էթանոլ, բենզոլ և հեպտան) միջավայրում, ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ տաքացման պայմաններում:

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ բոլոր դեպքերում էլ ստացվում են երկու վերջանյութեր: Սակայն տարբեր պայմաններում տարբեր են դրանց ելքերը (աղյուսակ 1): Ռեակցիան ռեագենտների էկվիմոլյար քանակությամբ սենյակային ջերմաստիճանում էթանոլի, հեպտանի և բենզոլի միջավայրում իրականացնելիս պարզվել է, որ ամենացածր ելքերը ստացվում են ապոլյար լուծիչի՝ հեպտանի դեպքում (գումարային ելքը՝ 67.1%): էթանոլի դեպքում վերջանյութերի գումարային ելքը կազմում է 77.4%: Նպատակ ունենալով մեծացնել էթանոլի միջավայրում իրականացվող ռեակցիայի վերջանյութերի ելքերը՝ ռեակցիան իրականացրել ենք նաև կատալիզատորի՝ նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ, ինչպես 40 ժամ սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ 1 ժամ 70°C տաքացման պայմաններում: Պարզվել է, որ այս դեպքում տեղի է ունենում և՛ գումարային ելքի, և՛ նրանում (3) միացության ելքի նվազում: Հետաքրքիր է, որ վերջնանյութերի ինչպես գումարային, այնպես էլ միացության (3)-ի ամենաբարձր ելքերը ստացվում են բենզոլի դեպքում (գում. ելք 82.9%): Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ից, բոլոր դեպքերում էլ միացություն (4)-ը միացություն (3)-ի համեմատ ստացվում է մեծ գերակշռությամբ: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ամենամեծ ելքերը ստացվում են ռեակցիան ռեագենտների 1:1 հարաբերությամբ, առանց կատալիզատորի, բենզոլի միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում անցկացնելիս և նպատակ ունենալով մեծացնել միացություն (3)-ի ելքը՝ ռեակցիան իրականացվեց նաև նույն պայմաններում, բայց ռեագենտների՝ 3-հիդրօքսի-3-մեթիլպենտան-2-ոնի (1) և մալոնոնիտրիլի (2) (2:1) հարաբերությամբ: Սակայն, պարզվեց, որ այս դեպքում վերջանյութերի գումարային ելքը գրեթե մնում է անփոփոխ, իսկ միացություն (3)-ի ելքը ոչ թե աճում, այլ նվազում է 36.1%-ից 31.7%: Այսպիսով՝ ուսումնասիրվել և մշակվել են ռեակցիայի իրականացման օպտիմալ պայմանները: Ռեակցիան լավագույն ձևով է ընթանում ռեագենտների՝ 3-հիդրօքսի-3-մեթիլպենտան-2-ոնի և մալոնոնիտրիլի (1:1) հարաբերությամբ, առանց կատալիզատորի, բենզոլի միջավայրում, 48 ժամ սենյակային ջերմաստիճանում իրականացնելիս, և արդյունքում 36,1% ելքով առաջանում են 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը (3) և 46,8% ելքով 5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-դիցիանոմեթիլեն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլ (4) (գումարային ելքը՝ 82,9%):

Սինթեզված միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ և ՄՄՌ ^1H և ^{13}C սպեկտրալ տվյալներով, մաքրությունը նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայով, բաղադրությունը՝ էլեմենտային անալիզի մեթոդով:

**5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլի (4) և
5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-դիցիանոմեթիլեն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլի (5)
ելքերը ռեակցիայի տարբեր պայմաններում**

Nº	1	2	3	4	5	6
Ռեագենտներ՝ (1)-ի և (2)-ի հարաբերությո ւն	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	2:1
Լուծիչ	հեպտա ն	էթանոլ	էթանոլ	էթանոլ	բենզոլ	բենզոլ
Կատալիզա- տոր	-	-	C ₂ H ₅ ONa	C ₂ H ₅ ONa	-	-
Ջերմաստի- ճան	սենյա- կային	սենյա- կային	սենյա- կային	70°C	սենյա- կային	սենյա- կային
Վերջանյութ (3)-ի ելք, %	18.3	30.4	24.5	10.0	36.1	31.7
Վերջանյութ (4)-ի ելք, %	48.8	47	51	63.8	46.8	51
Գումարային ելք, %	67.1	77.4	75.5	73.8	82.9	82.7

ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՄԱՍ

ԻԿ սպեկտրները հանված են UR-20 սպեկտրոֆոտոմետրի վրա վազելինային յու-
ղում: ՄՄՌ ¹H և ¹³C սպեկտրները հանված են Varian Mercury-300 սպեկտրոմետրով,
300 ՄՀց աշխատանքային հաճախականությամբ CCl₄ -ի մեջ, ներքին ստանդարտ՝
ՀՄԴՍ: Նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիան իրականացված է Silufol-UV-254 մակնիշի
թիթեղների վրա, շարժուն ֆազ՝ էթանոլ: հեքսան (2:1) և ացետոն : բենզոլ (1:4),
հայտաձուլը՝ յոդի գոլորշիներով:

5-էթիլ-4,5-դիմեթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլի (3) և

5-էթիլ-4,5-դիմէթիլ-2-դիցիանոմէթիլէն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլի (4) ստացման եղանակները.

1) 0,05 Մոլ (5,8 գ) 3-հիդրօքսի-3-մէթիլ-2-պէնտանոնի և 0,05մոլ (3,3 գ) մալոնոնիտրիլի խառնուրդը 25 մլ հեպտանում թողնում են սենյակային ջերմաստիճանում մոտ 45-50 °C (ՆՇՔ վերահսկում): Լուծիչի հեռացումից հետո առաջացած յուղանման նյութը լուծում են բենզոլում, ֆիլտրում և վերաբյուրեղացնում են բենզոլ-ջուր=(1:2) խառնուրդից ու ստանում 5-էթիլ-4,5-դիմէթիլ-2-դիցիանոմէթիլէն-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը (4):

Ելքը՝ 48,8%, $T_{\text{հալման}} = 152-153^{\circ}\text{C}$:

Գտնված է, %. C - 67,92; H - 5,53; N - 19,35: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: Հաշված է, %. C - 67,59; H - 5,20; N - 19,71:

ԻԿ սպեկտր, սմ⁻¹: 2250 (CN), 2220 (CN), 2210 (CN), 1620 (C=C), 1593 (C=C), 1085 (C-O-C):

Սպեկտր ՄՄՌ¹H (DMSO), δ, մ. մ.: 0.83 ս (3H, CH_2CH_3), 1.63 ս (3H, CH_3), 1.95 ս (2H, CH_2CH_3), 2.38 ս (3H, CH_3):

Սպեկտր ՄՄՌ¹³C (DMSO-d₆-CCl₄), δ, մ. մ.: 6.8, 13.8, 21.9, 26.5, 29.6, 55.9, 102.6, 104.5, 108.7, 110.2, 110.6, 175.9, 183.1:

Բենզոլային լուծույթին ավելացնում են 4 մաս հեքսան, ստացված նստվածքը ֆիլտրում են, վերաբյուրեղացնում հեպտանից և ստանում 5-էթիլ-4,5-դիմէթիլ-2-իմինո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-կարբոնիտրիլը (3): Ելքը՝ 18,3%, $T_{\text{հալման}} = 82-83^{\circ}\text{C}$:

Գտնված է, %. C - 66,09; H-7,87; N-16,96: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: Հաշված է, %. C - 65,83; H - 7,37; N - 17,06:

ԻԿ սպեկտր, սմ⁻¹: 3270 (NH), 2230 (CN), 1660 (C=N), 1610 (C=C), 1140 (C-O-C):

Սպեկտր ՄՄՌ¹H (DMSO), δ, մ. մ.: 0.85 ս (3H, CH_2CH_3), 1.62 ս (3H, CH_3), 1.90 ս (2H, CH_2CH_3), 2.38 ս (3H, CH_3), 7.38 ս (1H, NH):

2) 0,05 Մոլ (5,8 գ) 3-հիդրօքսի-3-մէթիլ-2-պէնտանոնի և 0,05մոլ (3,3 գ) մալոնոնիտրիլի խառնուրդը 25 մլ բացարձակ էթանոլում թողնում են սենյակային ջերմաստիճանում մոտ 45-50 °C (ՆՇՔ վերահսկում): Լուծիչի հեռացումից հետո մշակում են առաջին մեթոդում նկարագրված եղանակով: Ստանում են միացություն (4)-ը՝ 47,0% ելքով և միացություն (3)-ը՝ 30,43% ելքով:

3) 0,005 Մոլ (0,115 գ) նատրիումին լուծված 25 մլ բացարձակ էթանոլում ավելացնում են 5,8 գ (0.05 մոլ) 3-հիդրօքսի-3-մէթիլ-2-պէնտանոն և 0,05մոլ (3,3 գ) մալոնոնիտրիլ: Խառնուրդը թողնում են սենյակային ջերմաստիճանում 30 Ժամ (ՆՇՔ վերահսկում): Լուծիչի հեռացումից հետո մշակում են առաջին մեթոդում նկարագրված եղանակով: Ստանում են միացություն (4)-ը՝ 51.5% ելքով, և միացություն (3)-ը՝ 24.5% ելքով:

4) 0,005 Մոլ (0,115 գ) նատրիումին լուծված 25 մլ բացարձակ էթանոլում ավելացնում են 5,8 գ (0.05 մոլ) 3-հիդրօքսի-3-մէթիլ-2-պէնտանոն և 0,05 մոլ (3,3 գ)

մալոնոնիտրիլ: Խառնուրդը 1 ժամ տաքացնում են 70°C (ՆՇՔ վերահսկում): Լուծիչի հեռացումից հետո մշակում են առաջին մեթոդում նկարագրված եղանակով: Ստանում են միացություն (4)-ը՝ 63.85% ելքով, և միացություն (5)-ը՝ 10.0% ելքով:

5) 0,05 Մոլ (5,8 գ) 3-հիդրօքսի-3-մեթիլ-2-պենտանոնի և 0,05 մոլ (3,3 գ) մալոնոնիտրիլի խառնուրդը 25 մլ բացարձակ բենզոլում թողնում են սենյակային ջերմաստիճանում մոտ 48 ժ (ՆՇՔ վերահսկում): Այնուհետև լուծիչի՝ բենզոլի մասնակի (2/3 մասը) հետ թորելուց հետո մշակում են առաջին մեթոդում նկարագրված եղանակով: Ստանում են միացություն (4)-ը՝ 46,8% ելքով, և միացություն (3)-ը՝ 36,1% ելքով:

6) 0,05 Մոլ (5,8 գ) 3-հիդրօքսի-3-մեթիլ-2-պենտանոնի և 0,025մոլ (1,65 գ) մալոնոնիտրիլի խառնուրդը 25 մլ բացարձակ բենզոլում թողնում են սենյակային ջերմաստիճանում 48 ժ (ՆՇՔ վերահսկում): Այնուհետև լուծիչի՝ բենզոլի մասնակի (2/3 մասը) հետթորումից հետո մշակում են առաջին մեթոդում նկարագրված եղանակով: Ստանում են միացություն (4)-ը՝ 51,0% ելքով, և միացություն (3)-ը՝ 31,7% ելքով:

Օգտագործված գրականություն

1. Машковский М. Д., Лекарственные средства, М., Новая волна, 2014, 1216 с.
2. Березовский Б. М., Химия витаминов, Изд 2-е, М., Пищевая промышленность, 1973, 632с.
3. Аветисян А. А., Токмаджян Г. Г., Биологически активные производные 2-бутен- и 3-бутен-4-олидов // *Армянский химический журнал*, 1993, т. 46, 3-4, с. 219-236.
4. Adibatti N.A., Thirugnanasambantham P., Kulothundan C., Viswanathan S., Kameswaran L., Balakrishna K., Sukumar E. A pyridine alkaloid from *Ceropegia juncea* // *Photochemistry*, 1991, 30, p.2449-2450.
5. Sivakumar K., Eswaramurthy S., Sabramanian K., Natarajan S. Structure of cerpegin, a new alkaloid // *Acta Crystallogr.* 1990,C46, pp. 839-841.
6. Tsuchida T., Iinuma H., Nishida G., Kinoshita N., Sawa t., Hamada M., Takeuchi T. Tetrodecamycin and dihydrotetrodecameycin, new antimicrobial antibiotics against *Pasteurella piscicida* produced by *Streptomyces nashvillensis* MJ885-mF8 // *J. Antibiotics*, 1995, v.48, 1104-1114.
7. Zhang R., Chan D., Jessica Sh., Iskander G., StC Black D., Kumar N. Synthesis of new aryl substituted 5-alkylidenefuran-2(5H)ones. // *ARKIVOC*, 2009, pp.102-115.
8. Karak M., Barbosa L., Acosta J., Boukouvalas J. Total synthesis of rubrolides B, I and K // 16th Brazilian Meetings on Organic Synthesis, November 15-18, 2015, Brazil.

DEVELOPMENT OF AN EFFECTIVE SYNTHESIS METHOD'S 5-ETHYL-4,5-DIMETHYL-2-IMINO-2,5-DIHYDROFURAN-3-CARBONITRILE

AVETISYAN KARINE

*Doctor of Chemistry, Associate Professor
GSU Lecturer*

The interaction of 3-hydroxy-3-methylpentane-2-one with malononitrile was studied. It was found that in the result of reactions, two final products were formed simultaneously: 5-ethyl-4,5-dimethyl-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile and its further resulting from interaction with malononitrile – 5-ethyl-4,5-dimethyl-2-dicyanomethylene-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile. The optimal conditions for the reaction was been developed. It was been established that the best results are obtained when the reaction was carried out at reactant ratio of (1:1) at room temperature without a catalyst in the benzene.

Keywords: *γ-lactones, 2,5-dihydrofuranones, malononitrile, carbinol, 2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile, 2-dicyanomethylene-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile, 2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carbonitrile.*

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА 5-ЭТИЛ-4,5-ДИМЕТИЛ-2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАН-3-КАРБОНИТРИЛА

АВЕТИСЯН КАРИНЕ

*Кандидат химических наук, доцент,
Преподаватель ГГУ*

Изучено взаимодействие 3-гидрокси-3-метилпентан-2-она с малононитрилом. Выяснено, что в результате реакции получают два конечных продукта – 5-этил-4,5-диметил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил и продукт его дальнейшего взаимодействия с малононитрилом – 5-этил-4,5-диметил-2-дицианометилен-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил. Разработаны оптимальные условия проведения реакции. Установлено, что наилучшие результаты получаются при проведении реакции в соотношении реагентов (1:1) при комнатной температуре без катализатора в среде бензола.

Ключевые слова: *γ-лактоны, 2,5-дигидрофураноны, малононитрил, карбинол, 2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил, 2-дицианометилен-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил, 2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрил.*

Հոդվածը ներկայացվել է խմբագրական խորհուրդ 27. 08. 2020թ.:

Հոդվածը գրախոսվել է 09.10.2020թ.: