

УДК 547.722 + 547.82 + 547.824 + 547.856.1 + 547.856.1
DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2025.1\(60\).12](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2025.1(60).12)

Демид МІЛОХОВ, канд. хім. наук, доц.
ORCID ID: 0000-0002-7493-3634
e-mail: milokhovds@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Ольга ХИЛЯ, канд. хім. наук, доц.
ORCID ID: 0000-0002-1155-0740
e-mail: o_v_khilya@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

С-НУКЛЕОФІЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2-ХІНАЗОЛІНІЛ)-2-(ТЕТРАГІДРО-2-ФУРАНІЛІДЕН)АЦЕТОНИТРИЛІВ

Вступ. Нітрогеновмісні гетероцикли є важливими об'єктами фундаментальних і прикладних досліджень. Їх використовують у створенні продуктів тонкого органічного синтезу, препаратів фармацевтичного та сільськогосподарського призначення, барвників тощо. Функціоналізовані азагетероцикли є перспективними об'єктами дослідження завдяки можливості їхнього використання як ефективних будівельних блоків для синтезу нових гетероциклічних похідних і широкому спектру біологічної дії, а отже пошуки нових підходів і реагентів для створення таких гетероциклічних систем є актуальним завданням. Метою представленої роботи було розширення синтетичного потенціалу 2-(2-гетарил)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилу для конструювання похідних конденсованих гетероциклічних систем.

Методи. Органічний синтез нових функціоналізованих похідних на основі 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів; доведення будови та характеристика синтезованих сполук за допомогою ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C , мас-спектрометрії.

Результати. Встановлено особливості взаємодії 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з малонодинітрилом, показано вплив структурних чинників на регіоселективність внутрішньомолекулярних гетероциклізацій. Показано можливість утворення суміші регіоізомерів 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-11-оксо-11Н-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів і 1-аміно-3-(3-гідроксипропіл)-6-оксо-6Н-піридо[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрилів і шлях спрямованого перетворення останніх на 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-дизаміщених-11-оксо-11Н-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів. Запропоновано метод послідовного утворення 2-(6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)-*N*-метилбензаміду та 3-(3-гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1Н-піридо[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрилу виходячи з *N*-заміщеного фураніліденацетонітрилу та малонодинітрилу.

Висновки. На основі С-нуклеофільної модифікації 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів розроблено методи спрямованого синтезу 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-дизаміщених-11-оксо-11Н-піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів, 2-(6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2Н)-іл)-*N*-метилбензаміду та 3-(3-гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1Н-піридо[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрилу.

Ключові слова: гетероцикли, конденсовані гетероцикли, 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрили, акрилонітрили, ціанопіридини, 2-гетарил-3-гетариліденакрилонітрили, рециклізація.

Вступ

Нітрогеновмісні гетероцикли є важливими об'єктами фундаментальних і прикладних досліджень. Їх використовують у створенні продуктів тонкого органічного синтезу, препаратів фармацевтичного та сільськогосподарського призначення, барвників тощо. Функціоналізовані азагетероцикли є перспективними об'єктами дослідження завдяки можливості їхнього використання як ефективних будівельних блоків для синтезу нових гетероциклічних похідних і широкому спектру біологічної дії, а отже пошуки нових підходів та реагентів для створення таких гетероциклічних систем є актуальним завданням.

Ефективними реагентами для синтезу функціоналізованих гетероциклічних систем є ациклічні та циклічні гетероаналоги 1,3-дикарбонільних сполук. Серед ациклічних 1,3-біелектрофілів використовують 3-функціоналізовані акрилонітрили, такі як 3-аміно-, 3-алкокси- та 3-меркаптоакрилонітрили (Anwara et al., 2009; Erian, 1993; Saad et al., 2008). Інший перспективний підхід ґрунтується на реакціях циклічних гетероаналогів 1,3-дикарбонільних сполук, що містять приховану карбонільну групу у складі насиченого циклу (Pätzelt et al., 1995).

З метою розширення синтетичного потенціалу зазначених реагентів нами були запропоновані нові 2-гетарил-3-гетарилідензаміщені акрилонітрили – 2-(2-гетарил)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрили. Молекули останніх сформовані з двох базових структурних субоди-

ниць – гетарилацетонітрильної та фураніліденової – і містять багато електрофільних і нуклеофільних центрів. Наявність у структурі 2-гетарил-3-гетарилідензаміщених акрилонітрилів електрофільних центрів різної активності дозволяє цілеспрямовано їх модифікувати в реакціях з нуклеофілами: *N*-нуклеофілами аліфатичного (Khilya et al., 2013a; Milokhov et al., 2013) та ароматичного (Шмеґен та ін., 2020) ряду, амінокислотами (Khilya et al., 2013b), *N,N*-бінуклеофілами (Milokhov et al., 2012; Khilya et al., 2018), С-нуклеофілами (Milokhov et al., 2014).

Взаємодія заміщених акрилонітрилів 1 з С-нуклеофілами 2 (рис. 1) відбувається через стадію приєднання нуклеофілу за Міхаелем (інтермедіат А) з подальшою внутрішньомолекулярною гетероциклізацією й дозволяє одержувати структурно різноманітні конденсовані ціанопіридини 3–5 (Milokhov et al., 2014).

Ціанопіридобензазоли володіють широким спектром біологічної активності: протипухлинною (Refaat et al., 2012), антимікробною (Jardosh et al., 2013), протитуберкульозною (Pieroni et al., 2011), протигрибковою (Takeshita et al., 2010), антималярійною (Ndakala et al., 2011), здатні інгібувати клітинну функцію білка перфорина (PRF), що є потенційною мішенню для лікарських засобів (Lyons et al., 2011), а також інгібують NS5B полімеразу вірусу гепатиту С (Manfroni et al., 2012). На основі конденсованих ціанопіридинів доцільно створювати молекули з люмінесцентними властивостями (Ge et al., 2011; Yang et al., 2011; Hranjec et al., 2012).

© Мілохов Демид, Хилья Ольга, 2025

Для подальших досліджень можливостей хімічних перетворень 2-гетарил-3-гетариліденакрілонітрилів із С-нуклеофілами нами були обрані структурно різноманітніші 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрили. Варто зазначити, що на

основі хіназолінового каркасу створені синтетичні лікарські засоби з протівірусною, антигіпотензійною, протипухлинною, протизапальною, анти-ВІЛ та анальгетичною дією (Rörsch et al., 2012; Rakesh et al., 2017).

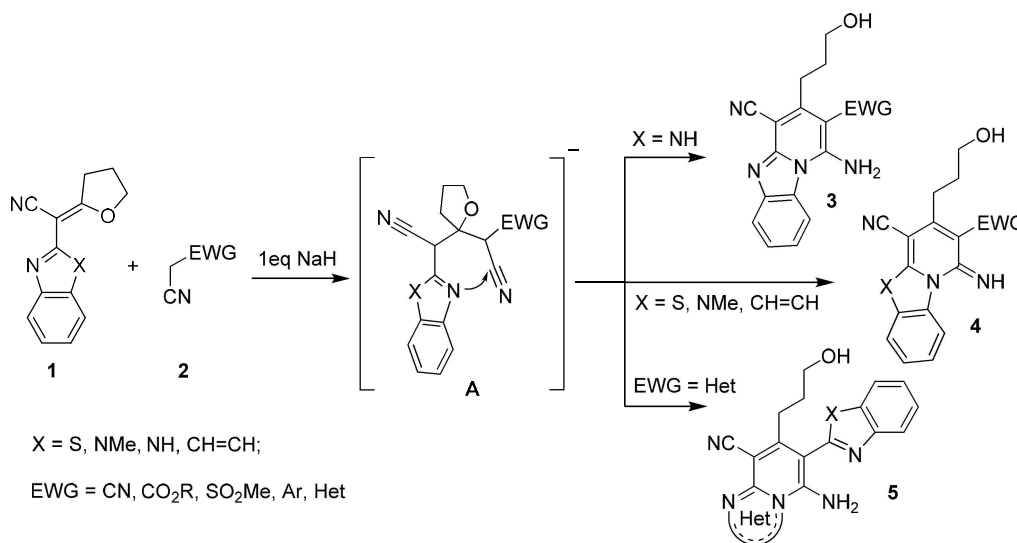


Рис. 1. Синтез конденсованих ціанопіридинів

Методи

Контроль за перебігом реакції, чистотою й індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 із використанням як елюента системи розчинників CHCl₃–MeOH, 9:1. Спектри ¹H і ¹³C ЯМР зареєстровані на приладі Varian Mercury 400 (за 400 МГц для ¹H ЯМР та 101 МГц для ¹³C ЯМР) із використанням сигналу залишкового розчинника DMSO як внутрішній стандарт. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Мас-спектри зареєстровані на приладі Agilent 1100 Series, обладнаному діодно-матричним детектором (DAD) і мас-селективним детектором (Agilent LC/MSD SL) із хімічною іонізацією за атмосферного тиску (APCI). ІЧ спектри записані на приладі FTIR Spectrometer Perkin Elmer BX II у таблетках KBr. Елементний аналіз виконаний на аналізаторі vario MICRO Cube.

Синтез фураніліденів **6a–d** було здійснено за розробленою нами методикою (Khilya et al., 2011).

Загальна методика синтезу дикарбонітрилів 8a–c, 12. До розчину малонодинітрилу **7** (0.20 г, 3 ммоль) в абсолютизованому діоксані (25 мл) додають під час перемішування гідрід натрію (60 % w/w; 0.12 г, 3.0 ммоль) і залишають на 0.5 год. Потім додають відповідний фураніліденацетонітрил **6a–d** (2 ммоль) і перемішують реакційну суміш за температури 40–45 °С упродовж 6–8 год (ТШХ контроль). Реакційну суміш виливають у воду (100 мл) і нейтралізують 1 М HCl. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують із відповідного розчинника.

Методика синтезу дикарбонітрилу 10. До суспензії сполуки **8b** (0.33 г, 1 ммоль) в абсолютизованому діоксані (15 мл) під час перемішування додають піридин (0.16 мл, 2 ммоль) і ацетилхлорид (0.14 мл, 2 ммоль). Реакційну суміш кип'яють упродовж 2 год (ТШХ контроль). Після завершення реакції, розчинник випаровують за пониженого тиску, залишок розтирають із водою. Отриманий продукт відфільтровують і перекристалізують із діоксану.

Методика синтезу дикарбонітрилу 13. Сполуку **12** (0.17 г, 0.5 ммоль) розчиняють у діоксані (15 мл) і кип'ятять упродовж 2 год. Після закінчення реакції розчинник випаровують за пониженого тиску. Сухий залишок перекристалізують із діоксану.

Результати

Використовуючи методики, що були розроблені внаслідок роботи та наведені в попередньому розділі, на основі 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів були синтезовані конденсовані дикарбонітрили, фізико-хімічні характеристики яких наведено нижче.

9-Аміно-7-(3-гідроксипропіл)-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрил (8a). Вихід: 0.40 г (63 %); жовта тверда речовина (діоксан); *T*_{пл} = 200–202 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.72–1.84 (м, 2H), 2.74 (т, *J* = 8.1 Гц, 2H), 3.46–3.54 (м, 2H), 4.71 (т, *J* = 4.0 Гц, 1H), 7.46 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.57 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.12 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 9.22 (уш. с, 1H), 10.63 (уш. с, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 31.4, 32.4, 60.8, 77.4, 92.7, 115.4, 115.8, 117.9, 122.2, 126.4, 127.7, 137.1, 146.2, 146.8, 157.6, 159.2, 165.0. LCMS (CI): *m/z* = 320 [*M* + *H*]⁺. Елементний аналіз. Розраховано для C₁₇H₁₃N₅O₂: C, 63.94; H, 4.10; N, 21.93. Знайдено: C, 64.11; H, 4.29; N, 21.70.

9-Аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2-метил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрил (8b). Вихід: 0.55 г (83%); жовта тверда речовина (1,4-діоксан); *T*_{пл} = >250 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.77–1.89 (м, 2H), 2.50 (с, 3H), 2.80 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H), 3.52–3.61 (м, 2H), 4.53 (т, *J* = 5.3 Гц, 1H), 7.53 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.93 (с, 1H), 9.10 (уш. с, 1H), 10.68 (уш. с, 1H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 21.5, 31.6, 32.6, 61.1, 77.5, 92.4, 115.9, 116.2, 117.8, 126.5, 126.9, 136.4, 138.8, 145.1, 145.9, 157.8, 158.9, 165.1. LCMS (CI): *m/z* = 334 [*M* + *H*]⁺. ІЧ (KBr): ν = 3484, 3311, 3158, 2210, 1692, 1625, 1589, 1073, 600 cm⁻¹. Елементний аналіз. Розраховано для C₁₈H₁₅N₅O₂: C, 64.86; H, 4.54; N, 21.01. Знайдено: C, 64.74; H, 4.41; N, 21.15.

9-Аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-диметил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрил (**8c**). Вихід: 0.55 г (79%); жовта тверда речовина (1,4-діоксан); $T_{пл} = >250$ °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.70$ – 1.85 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.40 (с, 3H), 2.70 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.48–3.54 (м, 2H), 4.71 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.61 (с, 1H), 9.13 (уш. с, 1H), 10.70 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 16.6, 21.3, 31.3, 32.3, 60.9, 76.9, 93.2, 115.3, 115.4, 116.9, 123.9, 134.6, 135.6, 138.3, 142.8, 144.0, 157.3, 158.1, 164.6$. LCMS (CI): $m/z = 348$ [M + H] $^+$. Елементний аналіз. Розраховано для $C_{19}H_{17}N_5O_2$: C, 65.69; H, 4.93; N, 20.16. Знайдено: C, 65.82; H, 4.83; N, 20.22.

3-(9-Аміно-6,8-диціано-2-метил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-7-іл)пропілацетат (**10**). Вихід: 0.31 г (82 %); жовта тверда речовина (1,4-діоксан); $T_{пл} = 210$ – 212 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.90$ – 2.00 (м, 2H), 2.02 (с, 3H), 2.44 (с, 3H), 2.80 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 4.06 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.72 (дд, $J = 8.4, 2.1$ Гц, 1H), 7.91 (с, 1H), 9.22 (уш. с, 1H), 10.69 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 21.2$ (2C), 27.8, 30.6, 62.9, 77.1, 93.1, 115.4, 115.7, 117.6, 126.4, 126.6, 136.4, 138.6, 144.7, 145.4, 157.5, 157.7, 164.8, 170.8. LCMS (CI): $m/z = 376$ [M + H] $^+$. Елементний аналіз. Розраховано для $C_{20}H_{17}N_5O_3$: C, 63.99; H, 4.56; N, 18.66. Знайдено: C, 64.17; H, 4.73; N, 18.41.

2-(6-Аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2H)-іл)-N-метилбензамід (**12**). Вихід: 0.47 г (67 %); бежева тверда речовина (етанол); $T_{пл} = 205$ – 207 °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.71$ – 1.83 (м, 2H), 2.63 (д, $J = 4.0$ Гц, 3H), 2.64–2.70 (м, 2H), 3.50 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 4.48 (уш. с, 1H), 7.34 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.46 (уш. с, 2H), 7.58 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.63 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 8.37 (кв, $J = 4.0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101

МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 26.4, 31.4, 32.4, 60.9, 75.1, 88.0, 115.6, 116.0, 129.6, 130.0, 130.2, 132.2, 132.5, 134.6, 157.6, 159.5, 164.3, 165.6$. LCMS (CI): $m/z = 352$ [M + H] $^+$. Елементний аналіз. Розраховано для $C_{18}H_{17}N_5O_3$: C, 61.53; H, 4.88; N, 19.93. Знайдено: C, 61.37; H, 5.02; N, 19.78.

3-(3-Гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1H-піrido[1,2-a]хіназолін-2,4-дикарбонітрил (**13**). Вихід: 0.14 г (87 %); бежева тверда речовина (1,4-діоксан); $T_{пл} = >250$ °C. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.72$ – 1.84 (м, 2H), 2.66–2.71 (м, 2H), 3.49 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 7.52 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.67 (ддд, $J = 8.8, 7.7, 1.9$ Гц, 1H), 8.08 (дд, $J = 7.7, 1.9$ Гц, 1H), 9.18 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H). Протони OH і NH перебувають в обміні з водою. ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 31.1, 32.7, 61.0, 84.4, 85.8, 117.6, 117.9, 121.3, 121.8, 126.8, 127.3, 132.0, 138.2, 156.0, 161.8$ (2C), 166.2. LCMS (CI): $m/z = 321$ [M + H] $^+$. Елементний аналіз. Розраховано для $C_{17}H_{12}N_4O_3$: C, 63.75; H, 3.78; N, 17.49. Знайдено: C, 63.59; H, 3.61; N, 17.65.

Дискусія і висновки

З метою дослідження специфіки впливу структури 2-гетарильного фрагменту 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів **6** на перебіг їхньої рециклізації як модельний C-нуклеофіл був обраний малонітрил **7**. Варто зазначити, що на відміну від 2-(2-гетарил)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів **1**, молекули фураніліденацетонітрилів **6** містять хіназолоновий фрагмент із двома нееквівалентними нуклеофільними центрами – атомами нітрогену N-1 і N-3, а отже, внутрішньомолекулярна циклізація адукту Міхаеля (інтермедіат **A**) може відбуватись за двома альтернативними напрямками з утворенням продуктів типу **8** та **9** (рис. 2).

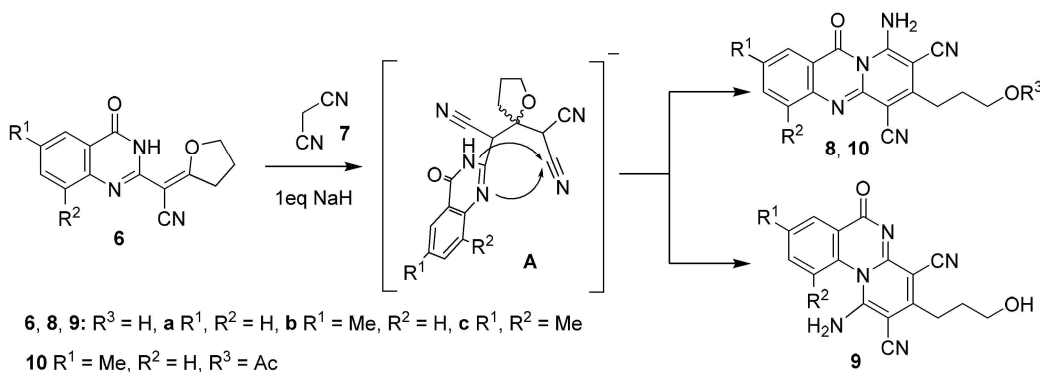


Рис. 2. Синтез конденсованих ціанопіридинів на основі 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів

Для встановлення впливу будови хіназолонового фрагменту на напрям внутрішньомолекулярної циклізації були використані 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів **6** з різним характером заміщення бензольного кільця. Аналіз складу продуктів перетворення фураніліденацетонітрилів **6a, b** показав наявність у реакційній суміші трьох типів продуктів: два ізомери, що утворились унаслідок альтернативної нуклеофільної атаки нітрильної групи N-3 або N-1 атомом хіназолону, відповідно – 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів **8a, b** і 1-аміно-3-(3-гідроксипропіл)-6-оксо-6H-піrido[1,2-a]хіназолін-2,4-дикарбонітрилів **9a, b**, а також продукт гідролізу сполук **8a, b** – 2-((6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)піридин-2-іл)аміно)бензойна кислота **11a, b** (за даними спектроскопії 1H ЯМР і хроматомас-спектрометрії).

Варто зазначити, що співвідношення ізомерів **8a, b** і **9a, b** у сирому продукті складало 1 : 1 (за даними 1H ЯМР). Проте після термічної обробки шляхом кип'ятіння в 1,4-діоксані суміші сполук **8a, b** та **9a, b** було виділено індивідуальні сполуки – 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрили **8a** та **8b**, відповідно. Вочевидь, у м'яких умовах проведення реакції (40–45 °C) утворюється кінетично контрольований, але стерично більш ускладнений ангулярний продукт **9a, b**, а внаслідок атаки більш нуклеофільним центром N-1 – термодинамічно стабільніший ізомер **8a, b**. Під час кип'ятіння розчину ізомерів у 1,4-діоксані впродовж 5 хв відбувалася рециклізація ізомерів **9a, b** у термодинамічно стабільніші лінійні форми конденсованих ціанопіридинів **8a, b**.

У свою чергу, продукти гідролізу – кислоти **11a,b** могли утворитись на етапі обробки реакційної суміші водним розчином кислоти й були ідентифіковані лише спектрально у кількості 5–20 %.

Дослідження C-нуклеофільної модифікації фураніліденацетонітрилів **6с**, що містять 6,8-диметилзаміщений хіназолоновий фрагмент, показало утворення лише одного продукту внутрішньомолекулярної циклізації – 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-диметил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрилу **8с**, імовірно через стеричні утруднення, які виникли б внаслідок просторового зближення метильної та аміногруп при формуванні продукту **9с** (рис. 3). До того ж, у такій структурі мав би спостерігатися значний парамагнітний зсув сигналів протонів 10-CH₃-групи як результат дезекрануючого впливу аміногрупи, що було показано для конденсованих бензозольних похідних у нашій попередній роботі (Milokhov et al., 2014). Характер хімічних зсувів

протонів хіназолонової системи сполук **8** не суттєво відрізняється від вихідних речовин **6**.

З огляду на поліфункціональний характер конденсованих ціанопіридинів **8** доцільним є пошук регіоселективних підходів їхньої подальшої модифікації. Підбір умов електрофільної модифікації дозволив селективно вводити ацильні фрагменти, зокрема було отримано продукт ацетилювання фураніліденацетонітрилу **6b** за гідроксипропілним залишком – 3-(9-аміно-6,8-диціано-2-метил-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-7-іл)пропілацетат **11**.

Отже, у реакціях 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів **6a–c** з малондинітрилом можна досягти селективного утворення стабільніших лінійних конденсованих ціанопіридинів – 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-дизаміснених-11-оксо-11H-піrido[2,1-b]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів **8a–c**.

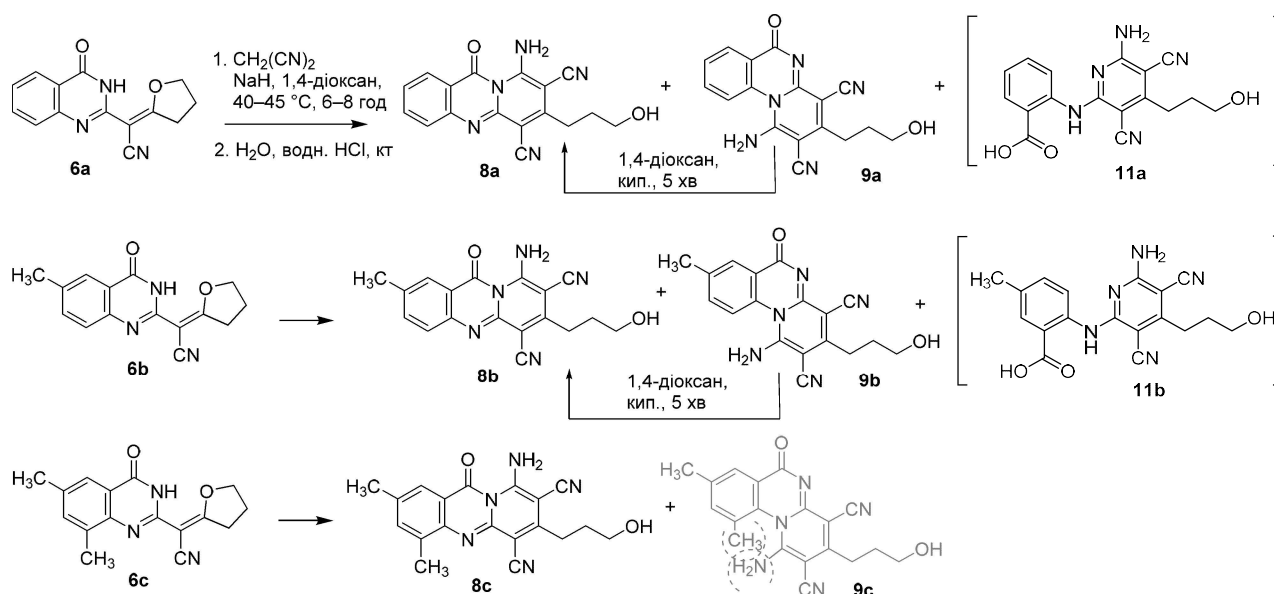


Рис. 3. Вплив структури хіназолонового фрагмента на перебіг реакції 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з малондинітрилом

Зважаючи на закономірності, отримані для нуклеофільної модифікації фураніліденацетонітрилів **6a–c**, було вирішено підібрати структуру фураніліденацетонітрилу **6** таким чином, щоб вона давала можливість утворення виключно продуктів ангулярної будови типу **9**. Для цього у

взаємодії з малондинітрилом **7** було введено фураніліденацетонітрил із заблокованим для електрофільної атаки атомом N-3 – 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрил **6d** (рис. 4).

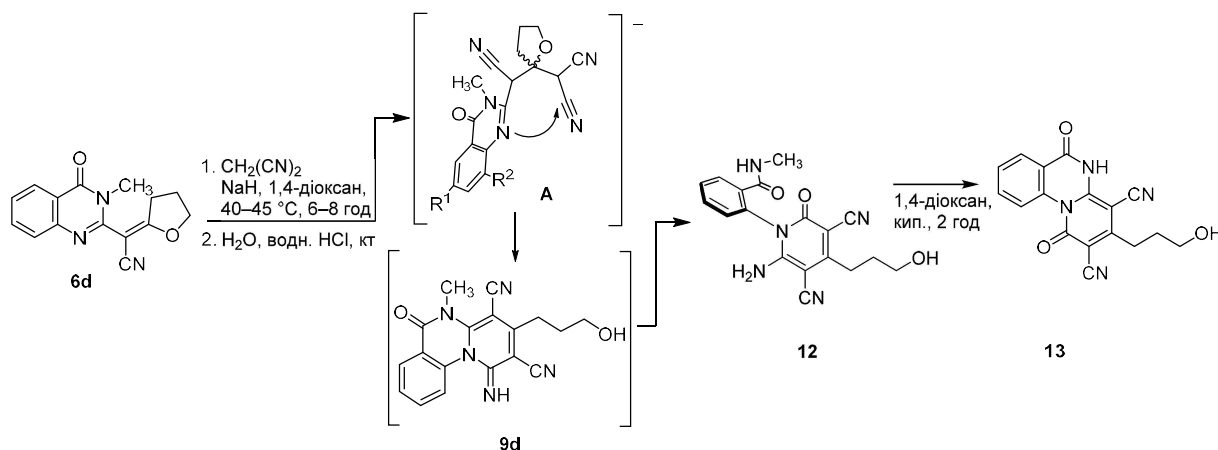


Рис. 4. Перебіг реакції 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліден)ацетонітрилів з малондинітрилом

Реакція відбувається через послідовне формування інтермедіату **A** з подальшою атакою атомом N-1 за нітрильною групою, але циклічний продукт **9d** не вдалося виділити. Натомість структура продукту відповідала будові 2-(6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)-*N*-метилбензаміду **12**, а ангулярну систему **9d** фіксували лише за ТШХ-контролем і характерними сигналами у спектрі ^1H ЯМР проби реакційної суміші. Структура **9d** є стерично напруженою і в умовах виділення виявляється гідролітично нестійкою за амінальним фрагментом. Умови проведення перетворення були аналогічними до запропонованих раніше, і температура не перевищувала 45 °С.

Сполука **12** є більш низькоплавкою порівняно з дикарбонітрилами **8**, а утворений розплав швидко кристалізу-

ється у високоплавку кристалічну структуру. Для детальнішого дослідження цього явища було проведено температурний ЯМР-експеримент і показано, що під час поступового нагрівання зразка впродовж 2–5 хв з'являються нові сигнали з повною конверсією в конденсовану молекулу ангулярної будови – 3-(3-гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1*H*-піrido[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрил **13** (рис. 5). Перетворення також було проведено препаративно під час нагрівання сполуки **12** у 1,4-діоксані.

Отже, для 3-*N*-заміщених фураніліденацетонітрилів **6** основним напрямом реакції буде утворення 2-(6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)-*N*-метилбензаміду **12** з можливістю термічного перетворення останнього на 3-(3-гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1*H*-піrido[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрил **13**.

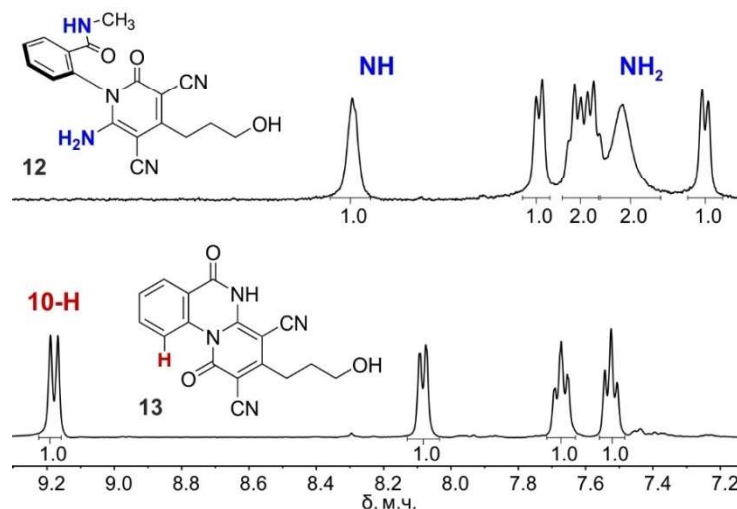


Рис. 5. Порівняльна характеристика спектрального діапазону ароматичних протонів у спектрах ^1H ЯМР оксопіридину **12** та дикарбонітрилу **13**

Отже, унаслідок проведених досліджень було встановлено особливості взаємодії 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-2-(тетрагідро-2-фураніліденацетонітрилів **6** з малонодинітрилом, показано вплив структурних чинників на регіоселективність внутрішньомолекулярних гетероциклізацій і розроблено методи спрямованого синтезу 9-аміно-7-(3-гідроксипропіл)-2,4-дизаміщених-11-оксо-11*H*-піrido[2,1-*b*]хіназолін-6,8-дикарбонітрилів **8**, 2-(6-аміно-3,5-диціано-4-(3-гідроксипропіл)-2-оксопіридин-1(2*H*)-іл)-*N*-метилбензаміду **12** та 3-(3-гідроксипропіл)-1,6-діоксо-5,6-дигідро-1*H*-піrido[1,2-*a*]хіназолін-2,4-дикарбонітрилу **13**.

Внесок авторів: Демид Мілохов – аналіз літературних джерел, синтез і очищення речовин, аналіз спектральних даних, редагування; Ольга Хіля – аналіз літературних джерел, синтез речовин, аналіз спектральних даних, концептуалізація дослідження, написання та оформлення рукопису, редагування.

Подяка. Автори висловлюють подяку всім мужнім захисникам України, завдяки яким ця публікація стала можливою.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало жодного гранту від фінансової установи в державному, комерційному або некомерційному секторах. Фінансування забезпечено Київським національним університетом імені Тараса Шевченка.

Список використаних джерел
Шемен, Р. В., Хіля, О. В. & Воловенко, Ю. М. (2020). Реакції 2-гетарил-2-(дигідрофуран-2(3*H*)-іліденацетонітрилів з ароматичними амінами. *Вісник*

Київського національного університету імені Тараса Шевченка. *Хімія*, 1(57), 42–46. [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1\(57\).12](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2020.1(57).12)

Anwara, H. F., & Elmagdi, M. H. (2009). Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC*, 1, 198–250. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>

Erian, A. W. (1993). The chemistry of β -enamino nitriles as versatile reagents in heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, 93(6), 1991–2005. <https://doi.org/10.1021/cr00022a002>

Ge, Yan-Qing, Jia, Jiong, Yang, He, Tao, Xu Tang, Wang, & Jian-Wu. (2011). The synthesis, characterization and optical properties of novel pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Dyes Pigm.*, 88, 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2010.08.005>

Hranjec, M., Horak, E., Tireli, M., & Pavlović, G. (2012). Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of novel benzimidazoles and benzimidazo[1,2-*a*]quinolines as potential chemosensors for different cations. *Dyes Pigm.*, 95, 644–656. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.05.024>

Jardosh, H. H., Sangani, C. B., Patel, M. P., & Patel, R. G. (2013). One step synthesis of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives of aryloxy pyrazole and their antimicrobial evaluation. *Chin. Chem. Lett.*, 24(2), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.01.021>

Khilya, O. V., Milokhov, D. S., Postupalenko, V. Yu., Turov, A. V., & Volovenko, Y. M. (2013). A ring opening reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetone nitriles with amino acids. *Monatsh. Chem.*, 144, 1071–1079. <https://doi.org/10.1007/s00706-013-0967-x> (b)

Khilya, O. V., Volovenko, T. A., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Shishkin, O. V., & Volovenko, Yu. M. (2013). Synthesis of 2-(2-hetaryl)-6-hydroxy-3-(*R*-amino)-2-hexenenitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48(12), 1770–1780. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1208-2> (a)

Khilya, O. V., Volovenko, T. A., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Shishkin, O. V., & Volovenko, Yu. M. (2011). Synthesis of 2-hetaryl-2-(tetrahydrofuran-2-ylidene)acetone nitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 47(9), 1141–1154. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0885-y>

Khilya, Olga V., Milokhov, Demyd S., Kononets, Lyudmyla A., Kobzar, Oleksandr L., Vovk, Andriy I., & Volovenko, Yulian M. (2018). Synthesis and evaluation of new 2,6-diamino-5-hetarylpyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductase. *Monatsh. Chem.*, 149, 813–822. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-2032-7>

- Lyons, D. M., Huttunen, K. M., Browne, K. A., Ciccone, A., Trapani, J. A., Denny, W. A. & Spicer, J. A. (2011). Inhibition of the cellular function of perforin by 1-amino-2,4-dicyanopyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4091–4100. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.013>
- Manfroni, G., Meschini, F., Barreca, M. L., Leyssen, P., Samuele, A., Iraci, N., Sabatini, S., Massari, S., Maga, G., Neyts, J., & Cecchetti, V. (2012). Pyridobenzothiazole derivatives as new chemotype targeting the HCV NS5B polymerase. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 866–876. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.061>
- Milokhov, D. S., Khilya, O. V., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Palamarchuk, G. V., Shishkin, O. V., Chekotilo, A. A., & Volovenko, Yu. M. (2013). Reactions of 2-(2-hetaryl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylidene)acetonitriles with tertiary amines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48, 1761–1769. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1207-3>
- Milokhov, Demyd S., Khilya, Olga V., Turov, Alexander V., Medvediev, Volodymyr V., Shishkin, Oleg V., & Volovenko, Yulian M. (2014). Hydroxypropyl substituted nitrogen bridgehead fused cyanopyridines. *Tetrahedron*, 70, 1214–1222. <https://doi.org/10.1002/chin.201429186>
- Milokhov, Demyd S., Khilya, Olga V., Volovenko, Yulian M., Palamarchuk, Gennady V., & Shishkin, Oleg V. (2012). The reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with 1,3-N,N-bisnucleophiles. *Synlett*, 23(14), 2063–2068. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290435>
- Ndakala, A. J., Gessner, R. K., Gitari, P. W., October, N., White, K. L., Hudson, A., Fakorede, F., Shackelford, D. M., Kaiser, M., Yeates, C., Charman, S. A., & Chibale, K. (2011). Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, 54, 4581–4589. <https://doi.org/10.1021/jm200227r>
- Pätzelt, M., & Liebscher, J. (1995). Ring Transformation Reactions of Bridged 1,3-Dicarbonyl Heteroanalogues as a Versatile Entry to Side Chain Functionalized Alkylheterocycles. *Synthesis*, 8, 879–894. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4432>
- Pieroni, M., Tipparaju, S. K., Lun, S., Song, Y., Sturm, A. W., Bishai, W. R., & Kozikowski, A. P. (2011). Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-Based Agents Active Against Tuberculosis (TB), Multidrug-Resistant (MDR) TB and Extensively Drug-Resistant (XDR) TB. *ChemMedChem*, 6(2), 334–342. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000490>
- Rakesh, K. P., Darshini, N., Shubhavathi, T., & Mallesha, N. (2017). Biological Applications of Quinazolinone Analogues: A Review. *Organic & Medicinal Chem. J.*, 2(2), 41–45. <https://doi.org/10.19080/OMCJ.2017.02.555585>
- Refaat, H. M. (2012). Synthesis of potential anticancer derivatives of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Med. Chem. Res.*, 21(7), 1253–1260. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9636-y>
- Rörsch, F., Buscató, E., Deckmann, K., Schneider, G., Schubert-Zsilavecz, M., Geisslinger, G., Proschak, E., & Grösch, S. (2012). Structure–Activity Relationship of Nonacidic Quinazolinone Inhibitors of Human Microsomal Prostaglandin Synthase 1 (mPGES1). *J. Med. Chem.*, 55(8), 3792–3803. <https://doi.org/10.1021/jm201687d>
- Saad, I., Hafiz, A., Ramiz, M. M. M., Mahmoud, F. F., & Darwish, E. S. (2008). β -Enaminonitriles in heterocyclic synthesis: Synthesis of new tetrahydropyridinethione, pyridopyrimidines, pyridotriazines and dihydropyridines. *J. Chem. Sci.*, 120(3), 339–345. <https://doi.org/10.1007/s12039-008-0057-5>
- Takeshita, H., Watanabe, J., Kawakami, K., Takahashi, H., Takemura, M., Kitamura, A., Someya, K., & Nakajima, R. (2010). Novel pyridobenzimidazole derivatives exhibiting antifungal activity by the inhibition of b-1,6-glucan synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 3893–3896. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.024>
- Yang, He, Ge, Yan-Qing, Jia, Jiong, Wang, & Jian-Wu. (2011). Synthesis and optical properties of novel pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Lumin.*, 131, 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.11.030>
- 2-furanylidene)acetonitriles with amino acids. *Monatsh. Chem.*, 144, 1071–1079. <https://doi.org/10.1007/s00706-013-0967-x> (b)
- Khilya, O. V., Volovenko, T. A., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Shishkin, O. V., & Volovenko, Yu. M. (2013). Synthesis of 2-(2-hetaryl)-6-hydroxy-3-(R-amino)-2-hexenenitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48(12), 1770–1780. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1208-2> (a)
- Khilya, O. V., Volovenko, T. A., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Shishkin, O. V., Volovenko, Yu. M. (2011). Synthesis of 2-hetaryl-2-(tetrahydrofuran-2-ylidene)acetonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 47(9), 1141–1154. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0885-y>
- Khilya, Olga V., Milokhov, Demyd S., Kononets, Lyudmyla A., Kobzar, Oleksandr L., Vovk, Andriy I., Volovenko, Yulian M. (2018). Synthesis and evaluation of new 2,6-diamino-5-hetarylpyrimidines as inhibitors of dihydrofolate reductase. *Monatsh. Chem.*, 149, 813–822. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-2032-7>
- Lyons, D. M., Huttunen, K. M., Browne, K. A., Ciccone, A., Trapani, J. A., Denny, W. A., Spicer, J. A. (2011). Inhibition of the cellular function of perforin by 1-amino-2,4-dicyanopyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4091–4100. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.013>
- Manfroni, G., Meschini, F., Barreca, M. L., Leyssen, P., Samuele, A., Iraci, N., Sabatini, S., Massari, S., Maga, G., Neyts, J., & Cecchetti, V. (2012). Pyridobenzothiazole derivatives as new chemotype targeting the HCV NS5B polymerase. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 866–876. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.11.061>
- Milokhov, D. S., Khilya, O. V., Turov, A. V., Zubatyuk, R. I., Palamarchuk, G. V., Shishkin, O. V., Chekotilo, A. A., Volovenko, Yu. M. (2013). Reactions of 2-(2-hetaryl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylidene)acetonitriles with tertiary amines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48, 1761–1769. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1207-3>
- Milokhov, Demyd S., Khilya, Olga V., Turov, Alexander V., Medvediev, Volodymyr V., Shishkin, Oleg V., & Volovenko, Yulian M. (2014). Hydroxypropyl substituted nitrogen bridgehead fused cyanopyridines. *Tetrahedron*, 70, 1214–1222. <https://doi.org/10.1002/chin.201429186>
- Milokhov, Demyd S., Khilya, Olga V., Volovenko, Yulian M., Palamarchuk, Gennady V., & Shishkin, Oleg V. (2012). The reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with 1,3-N,N-bisnucleophiles. *Synlett*, 23(14), 2063–2068. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290435>
- Ndakala, A. J., Gessner, R. K., Gitari, P. W., October, N., White, K. L., Hudson, A., Fakorede, F., Shackelford, D. M., Kaiser, M., Yeates, C., Charman, S. A., & Chibale, K. (2011). Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, 54, 4581–4589. <https://doi.org/10.1021/jm200227r>
- Pätzelt, M., & Liebscher, J. (1995). Ring Transformation Reactions of Bridged 1,3-Dicarbonyl Heteroanalogues as a Versatile Entry to Side Chain Functionalized Alkylheterocycles. *Synthesis*, 8, 879–894. <https://doi.org/10.1055/s-1995-4432>
- Pieroni, M., Tipparaju, S. K., Lun, S., Song, Y., Sturm, A. W., Bishai, W. R., & Kozikowski, A. P. (2011). Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-Based Agents Active Against Tuberculosis (TB), Multidrug-Resistant (MDR) TB and Extensively Drug-Resistant (XDR) TB. *ChemMedChem*, 6(2), 334–342. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201000490>
- Rakesh, K. P., Darshini, N., Shubhavathi, T., & Mallesha, N. (2017). Biological Applications of Quinazolinone Analogues: A Review. *Organic & Medicinal Chem. J.*, 2(2), 41–45. <https://doi.org/10.19080/OMCJ.2017.02.555585>
- Refaat, H. M. (2012). Synthesis of potential anticancer derivatives of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Med. Chem. Res.*, 21(7), 1253–1260. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9636-y>
- Rörsch, F., Buscató, E., Deckmann, K., Schneider, G., Schubert-Zsilavecz, M., Geisslinger, G., Proschak, E., & Grösch, S. (2012). Structure–Activity Relationship of Nonacidic Quinazolinone Inhibitors of Human Microsomal Prostaglandin Synthase 1 (mPGES1). *J. Med. Chem.*, 55(8), 3792–3803. <https://doi.org/10.1021/jm201687d>
- Saad, I., Hafiz, A., Ramiz, M. M. M., Mahmoud, F. F., & Darwish, E. S. (2008). β -Enaminonitriles in heterocyclic synthesis: Synthesis of new tetrahydropyridinethione, pyridopyrimidines, pyridotriazines and dihydropyridines. *J. Chem. Sci.*, 120(3), 339–345. <https://doi.org/10.1007/s12039-008-0057-5>
- Takeshita, H., Watanabe, J., Kawakami, K., Takahashi, H., Takemura, M., Kitamura, A., Someya, K., & Nakajima, R. (2010). Novel pyridobenzimidazole derivatives exhibiting antifungal activity by the inhibition of b-1,6-glucan synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 3893–3896. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.024>
- Yang, He, Ge, Yan-Qing, Jia, Jiong, Wang, & Jian-Wu. (2011). Synthesis and optical properties of novel pyrido[1,2-*a*]benzimidazole-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Lumin.*, 131, 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2010.11.030>

References

- Anwara, H. F., Elnagdi, M. H. (2009). Recent developments in aminopyrazole chemistry. *ARKIVOC*, 1, 198–250. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.107>
- Erian, A. W. (1993). The chemistry of β -enaminonitriles as versatile reagents in heterocyclic synthesis. *Chem. Rev.*, 93(6), 1991–2005. <https://doi.org/10.1021/cr00022a002>
- Ge, Yan-Qing, Jia, Jiong, Yang, He, Tao, Xu Tang, Wang, Jian-Wu. (2011). The synthesis, characterization and optical properties of novel pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Dyes Pigm.*, 88, 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2010.08.005>
- Hranjec, M., Horak, E., Tireli, M., Pavlović, G. (2012). Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of novel benzimidazoles and benzimidazo[1,2-*a*]quinolines as potential chemosensors for different cations. *Dyes Pigm.*, 95, 644–656. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.05.024>
- Jardosh, H. H., Sangani, C. B., Patel, M. P., Patel, R. G. (2013). One step synthesis of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole derivatives of aryloxyprazole and their antimicrobial evaluation. *Chin. Chem. Lett.*, 24(2), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.01.021>
- Khilya, O. V., Milokhov, D. S., Postupalenko, V. Yu., Turov, A. V., Volovenko, Y. M. (2013). A ring opening reaction of 2-hetaryl-2-(tetrahydro-

Отримано редакцією журналу / Received: 12.09.25
Прорецензовано / Revised: 02.10.25
Схвалено до друку / Accepted: 10.10.25

e-mail: milokhovds@knu.ua
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Olga KHILYA, PhD (Chem.), Assoc. Prof.
ORCID ID: 0000-0002-1155-0740
e-mail: o_v_khilya@knu.ua
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

C-NUCLEOPHILIC MODIFICATION OF 2-(4-OXO-3,4-DIHYDRO-2-QUINAZOLINYL)-2-(TETRAHYDRO-2-FURANYLIDENE)ACETONITRILES

Background. Nitrogen-containing heterocycles are important objects of both fundamental and applied research. They are used in the creation of fine organic synthesis products, pharmaceuticals, agrochemicals, dyes, and more. Functionalized azaheterocycles are promising research targets due to their potential application as efficient building blocks for the synthesis of new heterocyclic derivatives and their broad spectrum of biological activity. Therefore, the search for new approaches and reagents for the construction of such heterocyclic systems is an urgent task. The aim of the present study was to expand the synthetic potential of 2-(2-hetaryl)-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles for the design of condensed heterocyclic derivatives.

Methods. Organic synthesis of new functionalized derivatives based on 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles; structural elucidation and characterization of the synthesized compounds using IR spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, and mass spectrometry.

Results. The interaction features of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles with malononitrile have been established, and the influence of structural factors on the regioselectivity of intramolecular heterocyclizations has been demonstrated. A possibility of forming a mixture of regioisomers – 9-amino-7-(3-hydroxypropyl)-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-6,8-dicarbonitriles and 1-amino-3-(3-hydroxypropyl)-6-oxo-6H-pyrido[1,2-a]quinazoline-2,4-dicarbonitriles, as well as the pathway for their directed transformation into 9-amino-7-(3-hydroxypropyl)-2,4-disubstituted-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-6,8-dicarbonitriles, has been shown. A method has been proposed for the stepwise formation of 2-(6-amino-3,5-dicyano-4-(3-hydroxypropyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-methylbenzamide and 3-(3-hydroxypropyl)-1,6-dioxo-5,6-dihydro-1H-pyrido[1,2-a]quinazoline-2,4-dicarbonitrile starting from N-substituted furanylideneacetonitrile and malononitrile.

Conclusions. Based on the C-nucleophilic modification of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles, methods for the directed synthesis of 9-amino-7-(3-hydroxypropyl)-2,4-disubstituted-11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-6,8-dicarbonitriles, 2-(6-amino-3,5-dicyano-4-(3-hydroxypropyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-N-methylbenzamide, and 3-(3-hydroxypropyl)-1,6-dioxo-5,6-dihydro-1H-pyrido[1,2-a]quinazoline-2,4-dicarbonitrile have been developed.

Keywords: heterocycles, condensed heterocycles, 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)-2-(tetrahydro-2-furanylidene)acetonitriles, acrylonitriles, cyanopyridines, 2-hetaryl-3-(hetarylidene)acrylonitriles, recyclization.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.