

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Циквалон в синтезе O- и N-содержащих гетероциклов**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Рогова Данила Александровича

Научный руководитель  
д.х.н., профессор

А.П. Кривенько

Зав. кафедрой  
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

## **Введение**

Циквалон (2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанон) является аналогом куркумина и проявляет широкий спектр биологической активности (цитотоксической по отношению к клеткам мышей и человека, пораженным лейкемией; антиоксидантной, гепатопротекторной, противовоспалительной, стимулирует образование и секрецию желчи).

Применение циквалона в качестве субстрата для синтеза хиназолинов и индазолов определяется простотой синтеза и доступность реагентов.

Реакций с циквалоном изучено очень мало. В литературе изучены реакции циквалона с гидразином и динитрилом малоновой кислоты, продуктами реакции явились (4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-3-ил)-2-метоксифенол и 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил). Однако совершенно не изученными оставались реакции с гетариламинами (тиазол-2-амин, 3-амино-1,2,4-триазол), которые могли привести к синтезу соединений, включающие фармакофорные фрагменты.

Цель работы: синтез азот- и кислородосодержащих гетероциклов (гексагидроиндазола, азолохиназолина, аминохинолина, аминохромена и пиримидинона) на основе реакций циквалона с С-(малононитрил) и N-нуклеофильными (гидразин, 3-амино-1,2,4-триазол) реагентами.

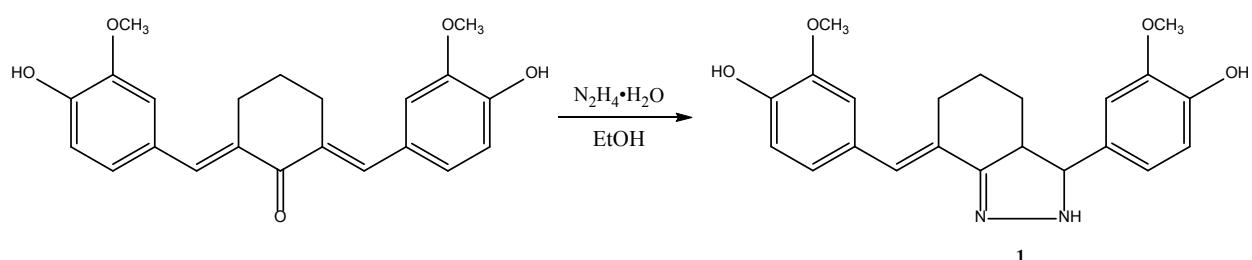
## **Основное содержание работы**

В качестве объекта исследования был выбран 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метокси-бензилиден)циклогексанон (циквалон), так как он обладает широким спектром биологической активности, а реакции с ним мало известны. В литературе широко представлен синтез циквалона, но мало данных о синтезе О- и N-гетероциклических систем, полученных в результате реакции циквалона с С- и N-нуклеофильными реагентами.

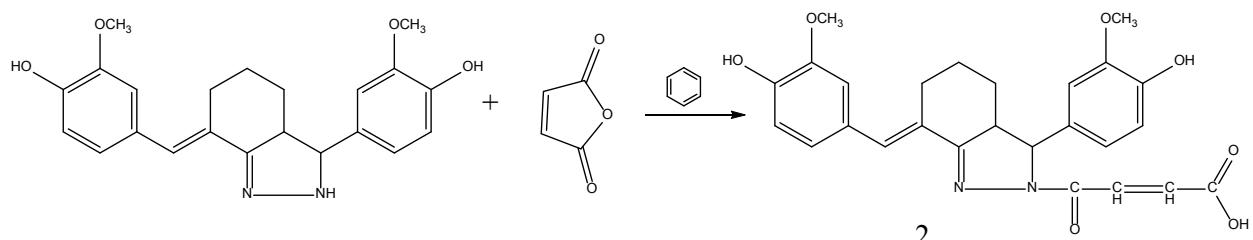
Описана реакция циквалона с гидразин-гидратом, в результате которой получен 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2Н-

индазол-2-ил)-3-метоксиfenол (1), реакции с другими N-нуклеофильными реагентами (3-амино-1,2,4-триазолом и 2-амино-1,3-тиазолом) нами были проведены впервые.

Воспроизведен синтез 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксиfenол (1) на основе конденсации циквалона с гидразин-гидратом по ранее описанной методике (кипячение реагентов в изопропиловом спирте). Выход продукта составил 48%.



Последний впервые был подвергнут ацилированию с использованием малеинового ангидрида (перемешивание реагентов в бензоле при комнатной температуре). В результате была получена 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота (2) с выходом 40%.



Наличие карбоксильной группы в полученном соединении может придает ему растворимость в воде, что важно при изучении биоактивности.

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний групп OH ( $3500\text{-}3300\text{ см}^{-1}$ ), связанная OH ( $2925\text{-}2852\text{ см}^{-1}$ ), C=C-COOH ( $1715\text{ см}^{-1}$ ), N-C=O ( $1509\text{ см}^{-1}$ ), C=N ( $1621\text{ см}^{-1}$ ).

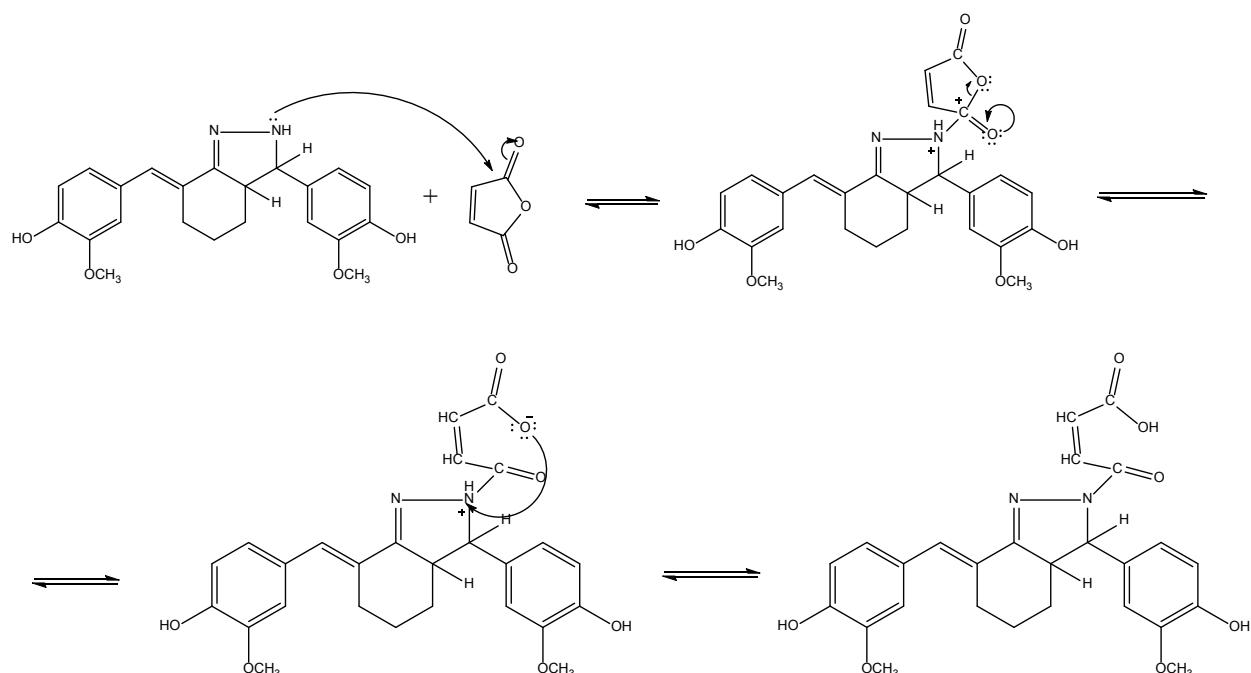
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  обнаружаются сигналы группы  $-\text{CH}(\text{a})=\text{CH}(\text{b})$  малеинового фрагмента (д. 6.33-6.37 (a), д. 7.49-7.53 (b) м.д.) и карбоксильной группы (с. 7.35 м.д.)

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствуют сигналы C=C связей малиенового фрагмента (123.33, 129.31, 134.66 м.д.), карбонильной (163.56 м.д.), карбоксильной (164.11 м.д.).

В двумерном спектре HSQC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ключевыми являются корреляции протонов H3 и H3а пиразольного кольца с sp<sup>3</sup> гибридными атомами углерода (5.07 м.д./68.26 м.д., 3.17 м.д./55.36 м.д.) и протонов -CH(a)=CH(b) с атомами углерода малиенового фрагмента (6.33 м.д./134.66 (a), 7.51 м.д./129.31 м.д. (b)).

В двумерном спектре HMBC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ключевыми являются корреляции протонов фрагмента -CH(a)=CH(b) с атомом углерода карбоксильной группы (6.33 м.д./164.19 м.д. (a), 7.51 м.д./164.19 м.д. (b)).

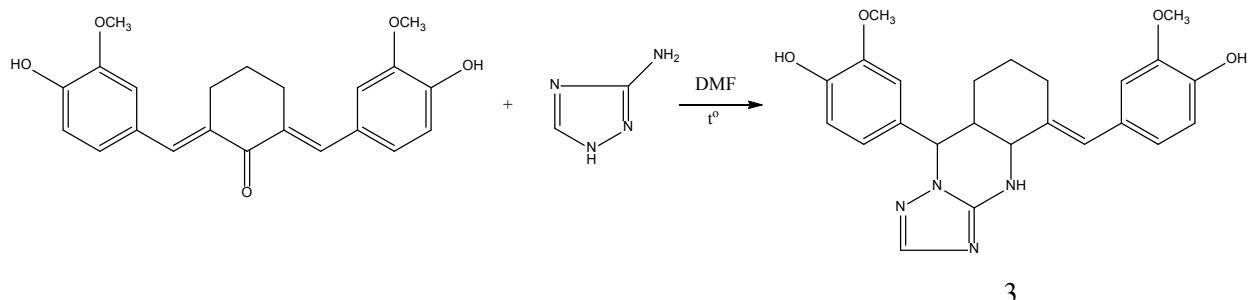
Схема образования продукта малеинирования (2) представлена ниже:



Наличие сигналов OH-группы в ИК- (3500-3300  $\text{cm}^{-1}$ ) и ЯМР  $^1\text{H}$  (с. 7.57, 7.93 м.д.) подтверждает, что ацилирование прошло избирательно по NH-группе пиразольного цикла, не затрагивая гидроксильной группы бензольного фрагмента, что можно объяснить мягкими условиями (комнатная температура) и более высокой нуклеофильности атома азота из-за положительного мезомерного эффекта гидроксильной группы с ароматическим кольцом, что резко понижает нуклеофильность атома кислорода.

Реакции циквалона с гетариламинами ранее не изучались. Полагая

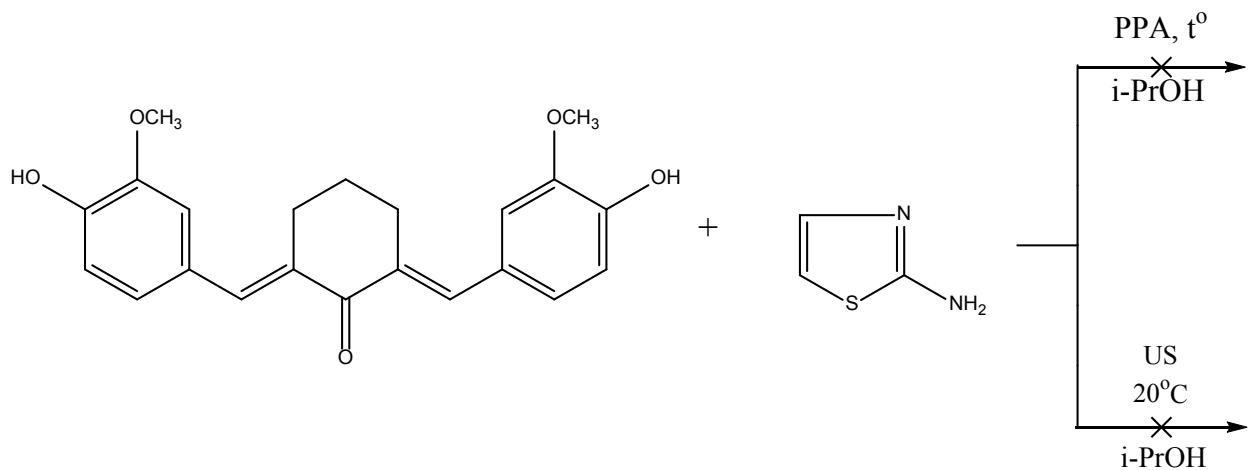
проводить модификацию субстрата посредством введения фармакофорного триазольного фрагмента, мы впервые провели конденсацию циквалона с 3-амино-1,2,4-триазолом (кипячение реагентов в диметилформамиде). При этом получен 4-(9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5,5a,6,7,8,9,9a,10-октагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-5-ил)-2-метоксифенол (3) с выходом 39%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связи C-N (1273  $\text{cm}^{-1}$ ), триазольного фрагмента (1590, 1511  $\text{cm}^{-1}$ ).

В литературе многочисленно описаны синтезы замещенных 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-тиазолохиназолинов на основе симметричных кросс-сопряженных диенонов циклогексанового ряда и 2-амино-1,3-тиазола. Опыты по замене 3-амино-1,2,4-триазолом на 2-амино-1,3-тиазол оказались неудачными.

При варьировании условий реакций (кипячение в полифосфорной кислоте



и изопропиловом спирте, ультразвуковая активация в изопропиловом спирте) произошло либо осмоление реакционной смеси (кипячение в i-PrOH и PPA), либо реакция не протекла (ультразвуковая активация в i-PrOH), так как на тонкослойной хроматограмме сохраняются пятна исходных веществ: циквалона ( $R_f$  0.81) и 2-амино-1,3-тиазол ( $R_f$  0.08) (рис. 1.1.1).

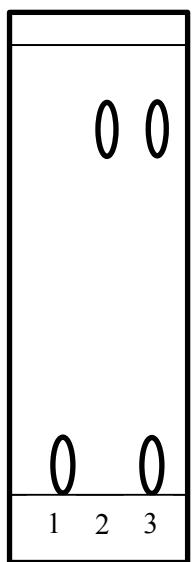
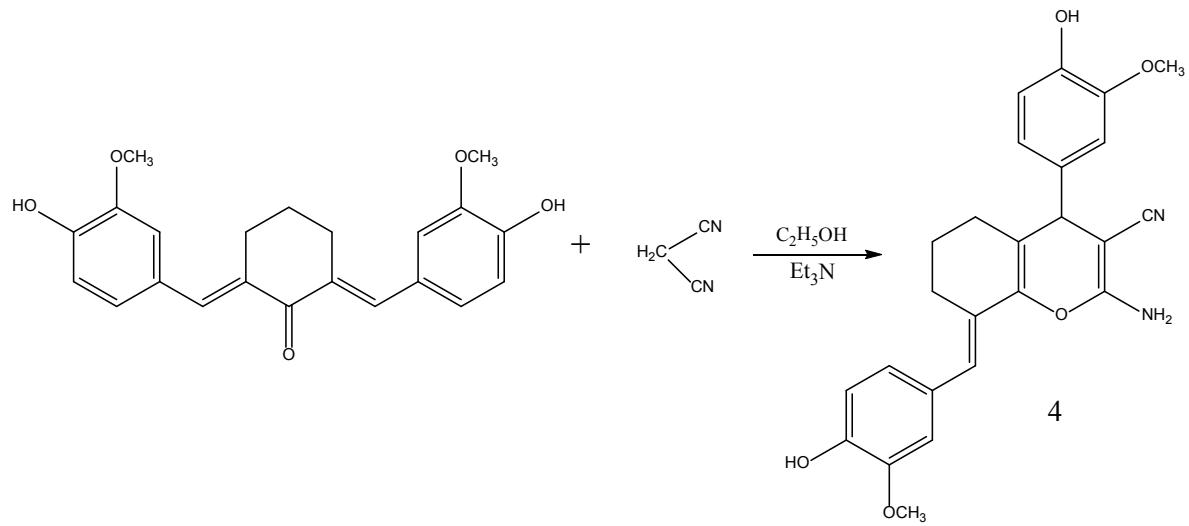


Рис. 1.1.1 ТСХ реакционной смеси 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)циклогексанона и 1,3-тиазол-2-амина

В литературе представлена единственная реакция циквалона с С-нуклеофильным реагентом (малондинитрилом).

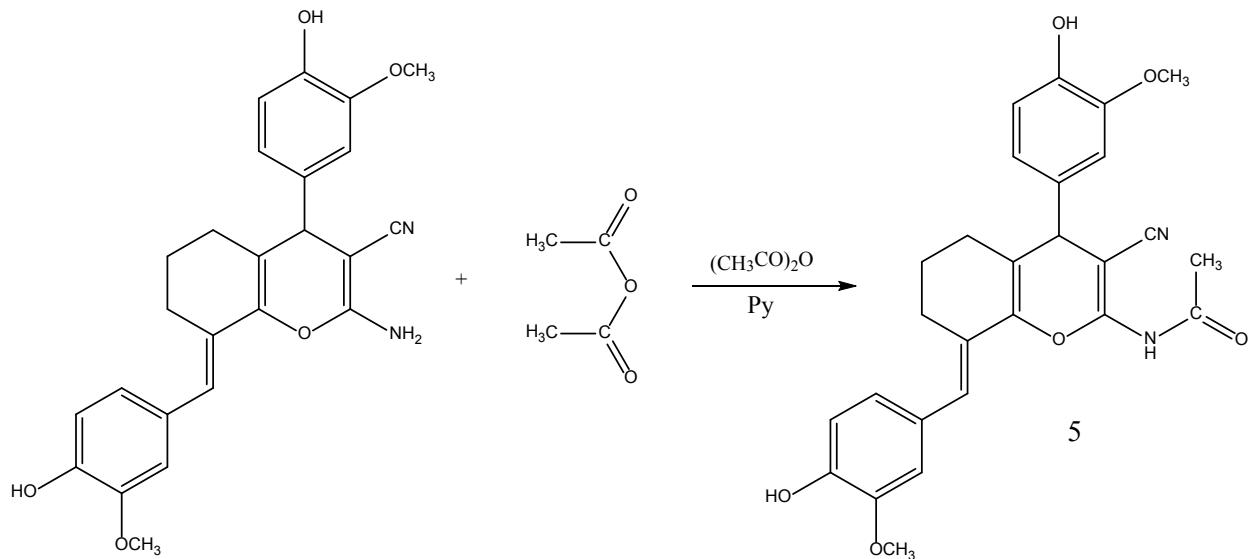
Мы воспроизвели синтез 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (4) по ранее описанной методике (кипячение циквалона с малондинитрилом в этаноле с добавлением триэтиламина).



Наличие в продукте циано- и аминогруппы предполагает проведение избирательных реакций с их участием (N-ацилирование, аннелирование гетероцикла).

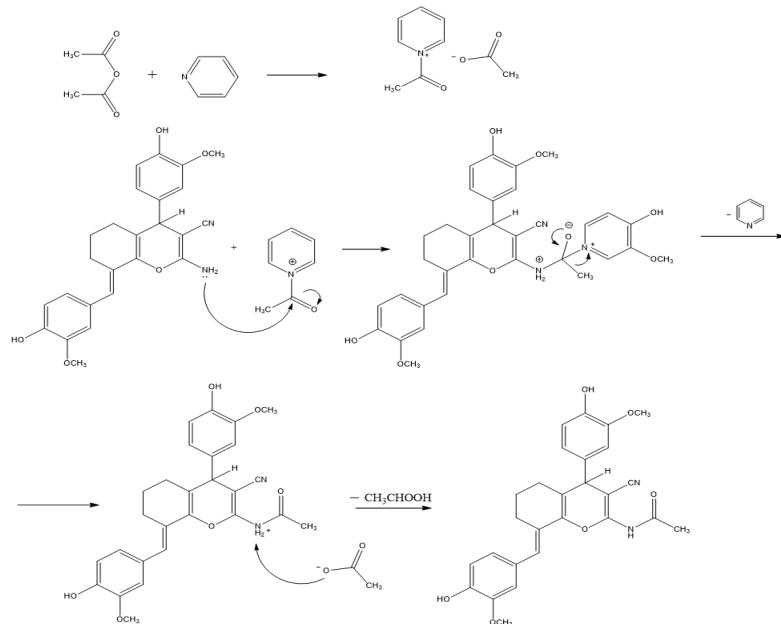
Известны реакции 2-амино-хромен-3-карбонитрилов с функциональными производными карбоновых кислот.

Нами впервые проведено N-ацетилирование 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (4) с использованием уксусного ангидрида в условиях основного катализа (пиридин), при этом был получен 2-ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (5) с выходом 28%.



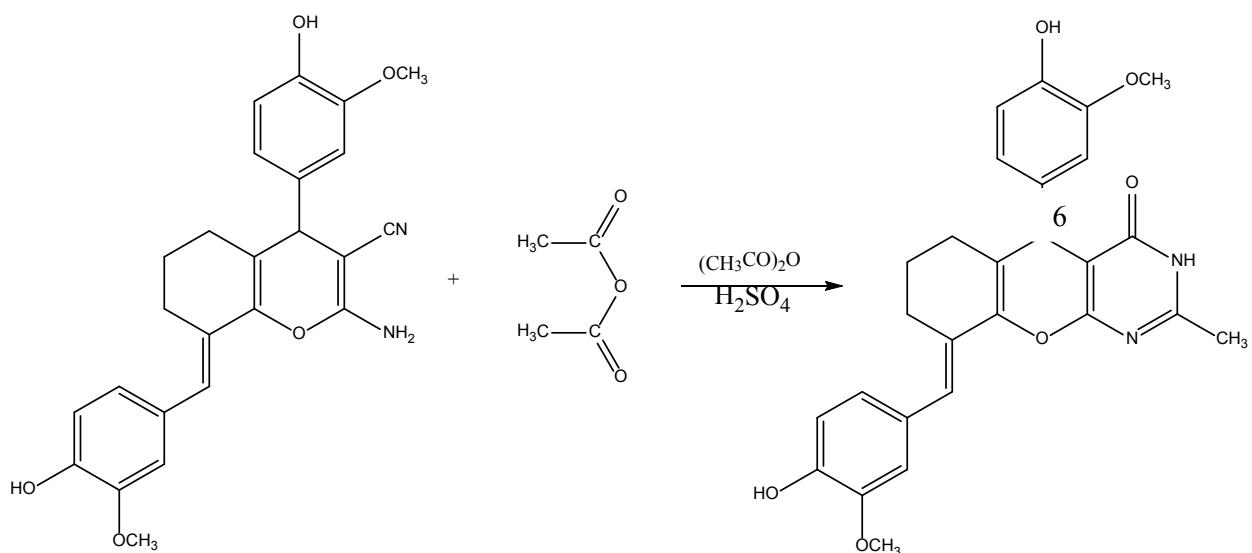
В ИК-спектре соединения (5) присутствуют полосы валентных колебаний связей C=O (амид I) ( $1636\text{ cm}^{-1}$ ) и N-C=O (амид II) ( $1605\text{ cm}^{-1}$ ).

Ацетилирующим реагентом в реакции является образующийся ацилпиридиний, который позволяет провести избирательное N-ацетилирование, не затрагивая гидроксильных групп.



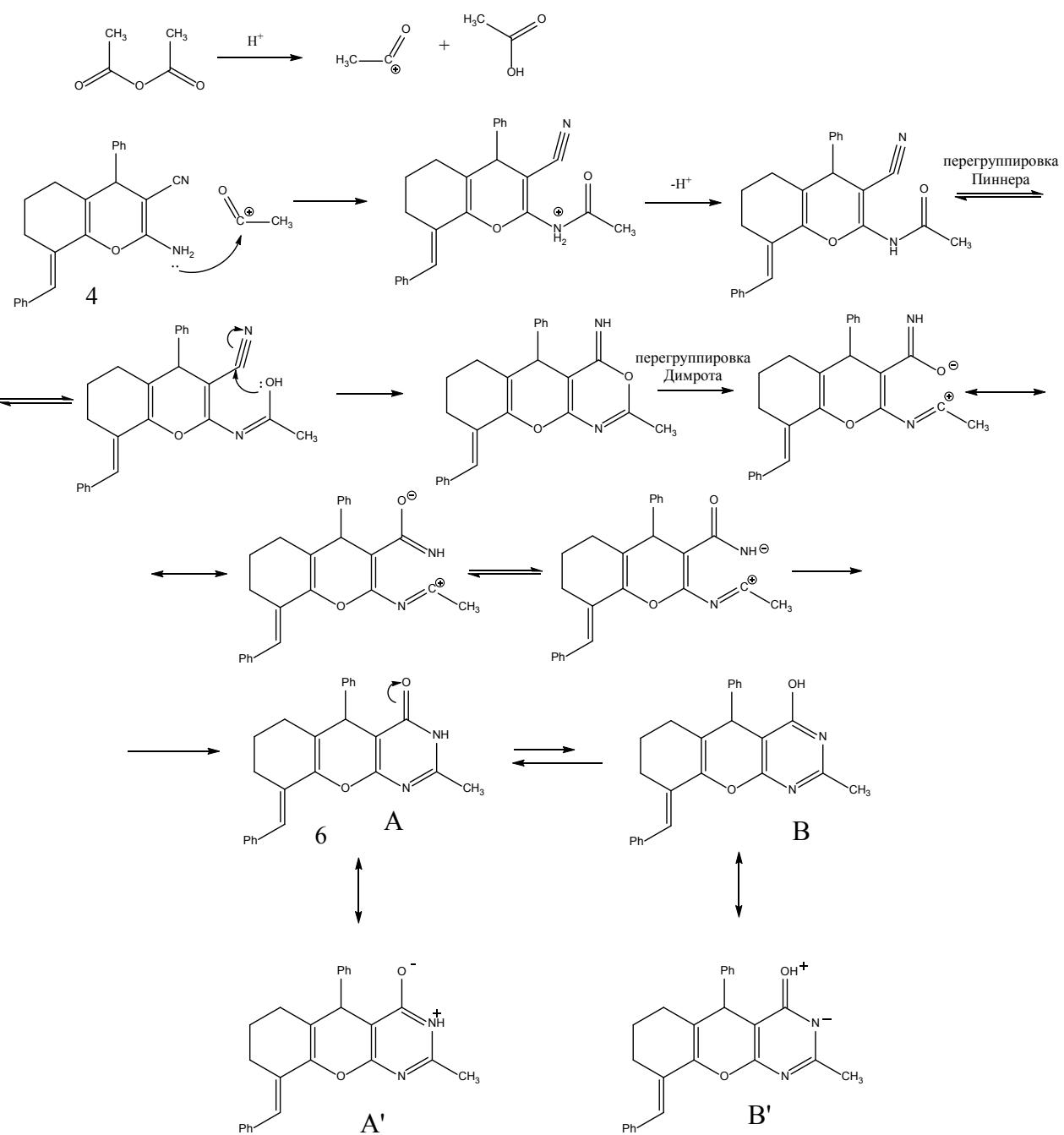
Описано аннелирование гетерокольца к 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилам с использованием уксусного ангидрида в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) с образованием хромено[2,3-d]пиrimидинов различного строения.

Мы впервые использовали 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4) в данной реакции. Под действием уксусного ангидрида, который выполняет роль циклизующего реагента и растворителя, в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) образуется ранее неописанный 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-d]пиrimидин-4-он (6) с выходом 42%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей C-CH<sub>3</sub> (1375 см<sup>-1</sup>), C=O (амид I) (1659 см<sup>-1</sup>), N-C=O (амид II) (1603 см<sup>-1</sup>), при отсутствии цианогруппы, характерной для исходного соединения.

Схема аннелирования пирамидинонового цикла к 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилу включает образование ацетил-катиона, нуклеофильную атаку карбонильного углерода, отщепление протона, кетимин-енаминную таутомерию, внутримолекулярную перегруппировку Пиннера/Димрота.

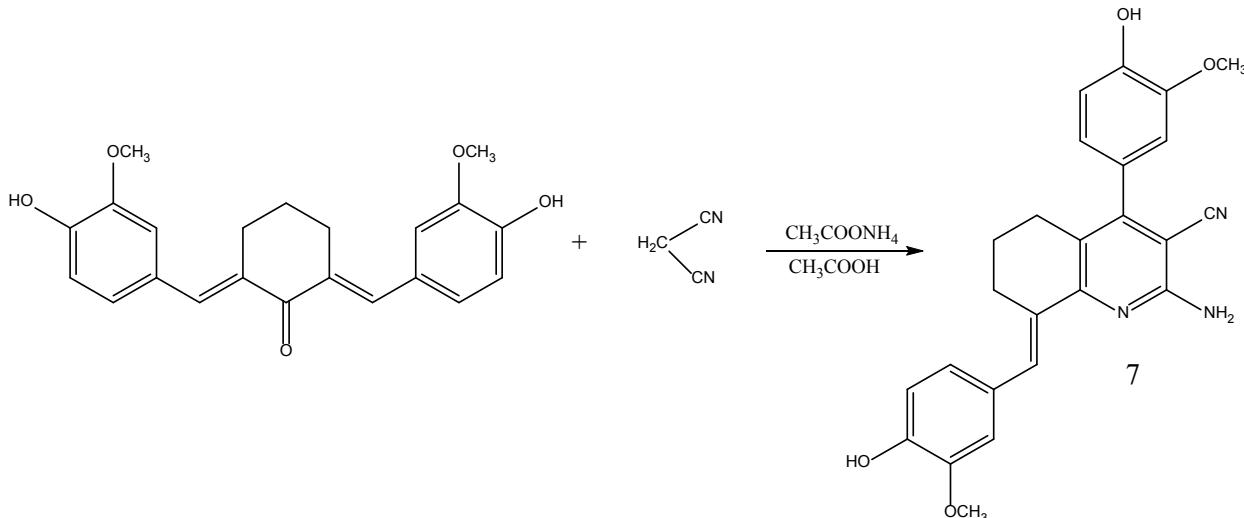


Следует отметить, что спектральные данные свидетельствуют об образовании продукта 6 в лактамной форме. Из возможных таутомерных форм А (лактамная) и В (лактимная) реализуется из-за резонанса структур, в которых наиболее термодинамически стабильной является структура А', в которой отрицательный заряд локализуется на наиболее электроотрицательном атоме кислорода.

В литературе представлены синтезы аналогично построенным 2-аминохромен-3карбонитрилам 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе

диарилиденциклоалканонов симметричного строения, малононитрила и ацетата аммония. Циквалон в данной реакции не изучался.

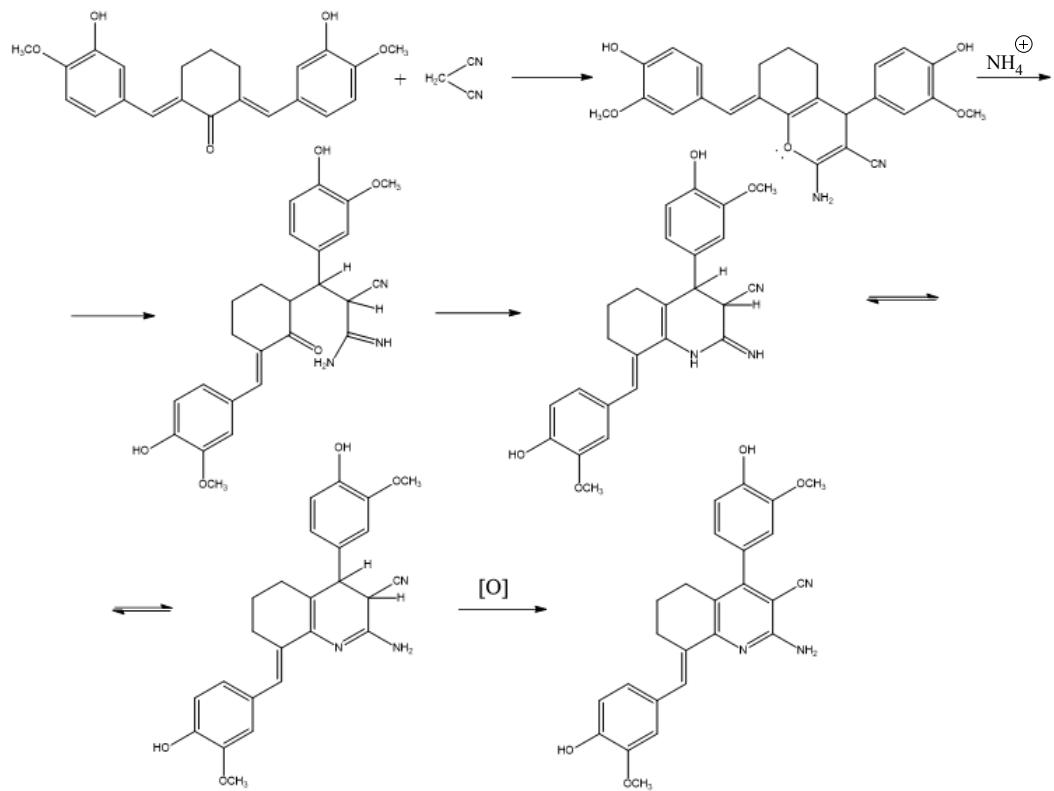
Нами впервые была проведена трехкомпонентная конденсация циквалона с малондинитрилом и ацетатом аммония (перемешивании при нагревании в уксусной кислоте). В результате был получен ранее неописанный 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (7) с выходом 49%.



Можно предположить, что с промежуточно образуется хроменкарбонитрил с последующей рециклацией.

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний первичной  $\text{NH}_2$  группы ( $3435, 3400 \text{ см}^{-1}$ ), связи  $\text{C}-\text{N}$  ( $1267 \text{ см}^{-1}$ ), набор частот пиридинового кольца ( $1605, 1553, 1514 \text{ см}^{-1}$ ).

Вероятная схема образования 2-аминохинолин-3карбонитрила включает в себя промежуточное образование хроменкарбонитрила, рециклацию, имино-енаминную таутомерию и ароматизацию:



## **Выводы**

1. Впервые на основе циквалона и азотсодержащих реагентов осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновой кислоты и 4-(9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5,5a,6,7,8,9,9a,10-октагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-5-ил)-2-метоксифенола.
2. Впервые на основе 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (конденсация циквалона с малондинитрилом) осуществлены реакции избирательного ацетилирования и аннелирования пиримидинового цикла с образованием ранее неизвестных 2-ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила и 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-*d*]пиримидин-4-она.
3. Впервые осуществлена трехкомпонентная конденсация циквалона, малондинитрила и ацетата аммония с образованием 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила.
4. Состав и строение полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР спектроскопии.
5. Обсуждены схемы образования полученных новых веществ и их возможных таутомерных форм.