

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

Синтез и превращения замещенных хромен(хинолин)карбонитрилов

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Магистранта 2 курса 251 группы
Направления 04.04.01 «Химия»

Института химии

Никулина Александра Владиславовича

Научный руководитель
профессор д.х.н., профессор

А.П. Кривенько
подпись, дата

Зав. кафедрой
профессор, д.х.н., профессор

О.В. Федотова
подпись, дата

Саратов, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Одной из актуальных задач современной органической химии является создание структурно сложных гетероциклических систем, в том числе обладающих биологической активностью. Одними из часто применяющихся субстратов являются диарил(гетарил)метилиденциклоалканоны преимущественно симметричного строения. Этот выбор основан на широком спектре практического применения (в медицине (проявляют противовоспалительную, противоопухолевую, антиоксидантную, противогрибковую, жаропонижающую активности), в оптике, ракетной технике, в производстве полимерных материалов), а также на высокой доступности.

В литературе известны способы традиционного синтеза N-, O-гетероциклов путем двухкомпонентной (диарил(гетарил)метилиденциклоалканонов) и трехкомпонентной (кетонов/енолов и альдегидов) конденсации с С-нуклеофилами (енаминами, 1,3-диоксосоединениями, СН-кислотами (малонодинитрил, этилцианоацетат)), приводящие в зависимости от условий к образованию продуктов N- или O-гетероциклизации. Однако в последнее время все более актуальным является использование методологий «зеленого» синтеза гетероциклов, что подразумевает исключение из синтеза токсичных растворителей и катализаторов, сокращение отходов производства, упрощение выделения конечного продукта. К «зеленой» химии можно отнести использование наночастиц в качестве катализатора, ультразвуковую или микроволновую активацию, а также электросинтез, в котором электрон является природным катализатором и движущей силой реакции.

На кафедре органической и биоорганической химии проведены реакции несимметричных циклогексадиенонон, содержащих фуран-2-илметилиденовый заместитель при варьировании второй терминальной группы (фенил, 4-метоксифенил, 3-нитрофенил) и малонодинитрила в присутствии пиперидина в диметилформамиде. При этом были получены 2-амино-4-арил-8-фуранилметилиден-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилы.

Синтез замещенных 4Н-пиранов имеет большое значение для синтетиков за счет фармакологической активности (спазмолитические, мочегонные, противораковые и др.). Их применяют в качестве пигментов, фотоактивных материалов и промежуточных соединений в синтезе. Многие соединения, содержащие в структуре пиридиновое ядро, также проявляют фармакологические свойства (анти микробное, сердечно-сосудистое, противовоспалительное, обезболивающее). Аннелирование пиримидинового цикла к последним является предметом их дальнейшей модификации.

В продолжение этих исследований явилась настоящая работа. Цель работы: синтез и реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов на основе циклогексадиенонов симметричного и несимметричного строения и малонодинитрила.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- Выявление влияния строения циклогексадиенонов на направление реакций с малонодинитрилом;
- Электрохимический синтез 2-амино-8-бензилиден-8-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила на основе 2,6-дibenзилиденциклогексанона и малононитрила;
- Аннелирование пиримидинового цикла к 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам;
- N-ацетилирование 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов;
- Выявление цитотоксической и антимикробной активности полученных хроменкарбонитрилов;
- Прогноз биологической активности полученных соединений;
- Установление состава и строения новых соединений при помощи элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , НМВС и HSQC спектров.

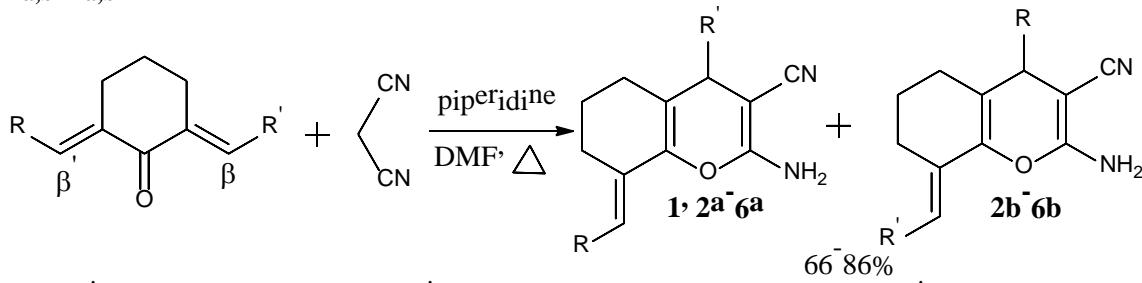
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературе широко описаны реакции диарилиденциклогексанонов симметричного строения, приводящие к образованию O- или N-гетероциклических систем. Ранее на кафедре органической и биоорганической химии проводились реакции несимметричных циклогексадиенонов, содержащие фуран-2-илметилиденовый заместитель при варьировании второй терминальной группы (фенил, 4-метоксифенил, 3-нитрофенил) и малонодинитрила в присутствии пиперидина в растворе диметилформамида. При этом были получены 2-амино-4-арил-8-фуранилметилиден-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилы. В продолжение этих исследований нами изучены иные представители диенонов циклогексанового ряда в реакциях с малононитрилом и превращения на их основе 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов (ацетилирование, гетероциклизация) с использованием двух-, трехкомпонентной конденсации электрохимического синтеза.

Синтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов

Синтез хроменкарбонитрилов осуществлялся на основе диарил(гетарил)иденциклогексанонов симметричного и несимметричного строения (2,6-дibenзилиденциклогексанона, 2-бензилиден-6-(5-метилферилметилиден)циклогексанона, 2-бензилиден-6-(3-нитробензилиден)циклогексанона, 2-бензилиден-6-(4-нитробензилиден)циклогексанона, 2-(4-метоксибензилиден)-6-(3-нитробензилиден)циклогексанона, 2-бензилиден-6-(3-пиридилметилиден)циклогексанона) и малононитрила при кипячении эквимольных количеств реагентов в диметилформамиде в условиях основного катализа (пиперидин). При этом были получены 2-амино-4-арил(гетарил)-8-

арил(гетарил)метилиден-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-хромен-3-карбонитрилы 1, 2a,b-6a,b.



$R = R' = Ph$ (1); $R = 5-MeFu$, $R' = Ph$ (2a, 2b); $R = 4-MeO C_6H_4$, $R' = 3-NO_2 C_6H_4$ (5a, 5b);
 $R = Ph$: $R = 3-NO_2 C_6H_4$ (3a, 3b), $4-NO_2 C_6H_4$ (4a, 4b), 3-Py (6a, 6b)

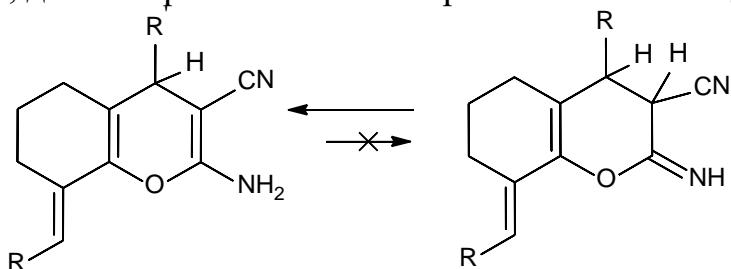
Реакция 2,6-дибензилиденциклогексанона и малононитрила является известной и широко описана в литературе. Нами был воспроизведен синтез 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (1) и впервые изучены реакции малононитрила с несимметричными кросс-сопряженными циклогексадиенонами, содержащими электронодонорные (5-метилфуран-2-ил, фенил, 4-метоксифенил) и электроноакцепторные (3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 3-пиридинил) заместители. Использование несимметричных субстратов предполагало возможность атаки нуклеофила по неэквивалентным электрофильным центрам β и β' . Предпочтительно реакции протекали по β -центру, находящемуся со стороны электроноакцепторного заместителя (m- и p-нитрофенил, 3-пиридинил, фенил) с образованием смеси изомеров (2-амино-4-фенил-8-(5-метилфуран-2-илметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2a) и 2-амино-4-(5-метилфуран-2-ил)-8-фенилметилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2b), 2-амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (3a) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (3b), 2-амино-8-бензилиден-4-(4-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4a) и 2-амино-8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (5a) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (5b), 2-амино-8-бензилиден-4-(3-пиридинил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (6a) и 2-амино-8-(3-пиридинилметилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (6b)) с суммарными выходами 66-86%.

С наибольшими выходами были получены 2-аминохромен-3-карбонитрилы 3a,b, 4a,b, 6a,b за счет наличия в бензольном кольце электроноакцепторной группы (нитро, 3-пиридинил), повышающей частичный положительный заряд на β центре. Введение электронодонорных групп (5-метилфурил, 4-метоксифенил) способствовало не только снижению эффективности протекания реакции со стороны β' центра, но и снижению выходов продуктов 2a,b, 5a,b.

Состав и строение полученных соединений установлены при помощи элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H , HSQC и HMBC спектров.

В ИК-спектрах ключевыми сигналами являются валентные колебания первичной аминогруппы ($3430, 3330 \text{ см}^{-1}$), $\text{C}\equiv\text{N}$ (2195 см^{-1}), сопряженной эфирной связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ($1277-1251 \text{ см}^{-1}$). Наряду с колебаниями метиленовыми группами алициклического кольца ($2935-2843 \text{ см}^{-1}$), ароматического кольца ($1640-1600 \text{ см}^{-1}$). Наличие внеплоскостных деформационных колебаний связи $=\text{CH}$ ($926-921 \text{ см}^{-1}$) свидетельствует о *s*-транс-конфигурации.

В спектрах ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов NH_2 (с., ~ 6.50 м.д.), винильного протона (с., 7.00 м.д.) и H^4 (с., 4.00 м.д.). Наличие синглета H^4 протона подтверждает енаминную, а не возможную таутомерную иминную форму, для которой этот сигнал проявлялся бы в виде дублета.

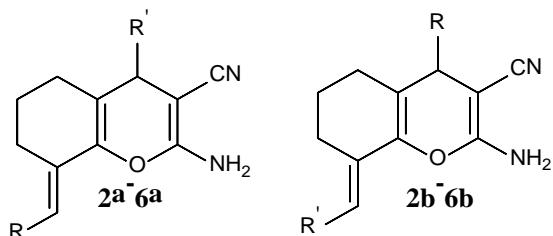


Критериями для определения направления O -циклизации являются сигналы винильного, NH_2 и H^4 протонов, положения которых зависят от природы заместителей при β и β' центрах: электроноакцепторный заместитель вызывает сдвиг сигналов винильного, NH_2 протонов и H^4 пиранового фрагмента в область слабого поля, электронодонорный – в более сильное поле.

По интегральной интенсивности $=\text{C}-\text{H}$, NH_2 и H^4 протонов в ЯМР ^1H спектрах установлены соотношения изомеров хромен-3-карбонитрилов $2_{\text{a,b}}$ - $6_{\text{a,b}}$. Соотношения региоизомеров представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соотношения региоизомеров аминохроменкарбонитрилов $2_{\text{a,b}}$ - $6_{\text{a,b}}$ по интегральной интенсивности.



№ соединений	R	R'	Соотношение изомеров
2a:2b	Ph	5-Me Fu	12:1
3a:3b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	3:1

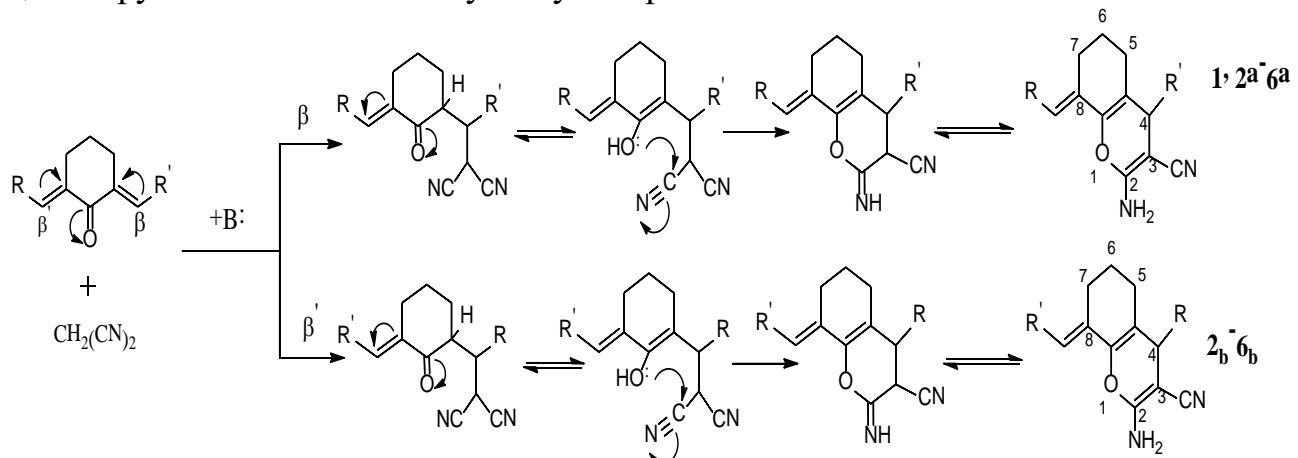
4a:4b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	2:1
5a:5b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeO C ₆ H ₄	6,6:1
6a:6b	3-Py	Ph	22,4:1

Согласно соотношениям региоизомеров, наличие нитро-группы в *m*- и *n*-положениях бензольного кольца оказывает сильное активирующее влияние на реакционные центры, особенно в *m*-положении (-I эффект соединений **3_{a,b}**, **5_{a,b}**). β' -центр менее реакционноспособный из-за плоскостного строения фрагмента Het-C=C-C=O, способствующего регибридизации атомов. Несмотря на ожидания, реакция малононитрила с 2-(3-пиридилилметилен)-6-бензилиденциклогексаноном, содержащим электроноакцепторный заместитель – 3-пиридилил (-I эффект), являющийся электронным аналогом 3-нитрофенильного заместителя, протекла практически региоспецифично с образованием региоизомера **6_a**.

В двумерных спектрах HSQC (¹H/¹³C) имеются корреляции метиновых протонов H⁴ с sp³ гибридным атомом углерода (H⁴/C⁴) и арилиденового протона с sp² гибридным атомом углерода C=Csp²-H для каждого изомера (табл. 2.1.1.5). Отсутствие корреляции протонов, имеющих пики в ЯМР ¹H при 6.20 м.д. (C₃D₆O) и 4.55 м.д. (CDCl₃), с атомом углерода, позволяет отнести эти сигналы к аминогруппе.

В двумерном спектре HMBC (¹H/¹³C) смеси хромен-3-карбонитрилов **6_a**, **6_b** имеются корреляции метинового протона H⁴ с углеродами цианогруппы H⁴/CN (4.01 м.д./113.95 м.д.), C⁵ (4.01 м.д./26.93 м.д.), протонов аминогруппы с атомом углерода C³ (4.60 м.д./59.58 м.д.), метилиденового протона с арильным заместителем (6.89 м.д./128.9 м.д.) для региоизомера **6_a**.

Учитывая литературные аналогии, вероятная схема образования хроменкарбонитрилов включает конденсацию Михаэля, внутримолекулярную O-циклизацию за счет благоприятного расположения гидроксильной и цианогрупп и имин-енаминную тautомерию:



Таким образом, терминальные заместители определяют направление реакций диенононов с малонодинитрилом, которые проходят преимущественно со стороны электроноакцепторного заместителя.

Электрохимический синтез 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (1)

Электрохимический способ получения 2-аминохромен-3-карбонитрилов на основе диарилиденциклогексанонов и малононитрила является неизученным. Поэтому целью данного раздела было исследование возможности электрохимического синтеза 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила на примере 2,6-дibenзилиденциклогексанона и малононитрила.

В качестве исходных реагентов были взяты эквимольные количества 2,6-дibenзилиденциклогексанона и малононитрила. Электрохимический синтез продукта проводился гальваниостатическим способом в ячейке с неразделенным катодным и анодным пространством. Катодом служила платиновая спираль ($S=8.3\text{cm}^2$), анодом – графитовая пластина ($S=21.1\text{cm}^2$). В качестве растворителя использовался водно-спиртовый раствор (75 об.% этилового спирта) в который добавляли 1,5 г (12.6 ммоль) KBr для повышения его электропроводности. Перемешивание осуществлялось с помощью магнитной мешалки. Контроль за ходом реакции осуществлялся при помощи ТСХ.

Исследовано влияние силы тока, времени реакции на выходы продукта. Полученные результаты представлены в таблице 2. Из представленных данных видно, что наиболее высокий выход продукта **1** наблюдался при плотности тока 15.66 mA/cm^2 и температуре $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ через 16 минут после начала электролиза (опыт №2). Увеличение продолжительности реакции оказало негативное влияние на выходы продукта (опыт №3). Малая плотность тока (6.02 mA/cm^2) является недостаточной для инициирования электрохимической реакции (опыт № 1), однако увеличение плотности тока до 24.10 mA/cm^2 также не способствовало образованию продукта, что может быть связано с активацией нежелательных процессов (опыт № 6). Образование 2-аминохромен-3-карбонитрила **1** также не происходило при повышенной температуре ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$) (опыт № 5).

Таблица 2

Влияние условий электролиза на выходы 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (1).

№ опыта	I, mA	i, mA/cm^2	t, мин	T, $^{\circ}\text{C}$	$\eta, \%$
1	50	6.02	38	45	-
2	130	15.66	16	45	35

3	130		45	45	20
4	130		120	45	-
5	130		98	60	-
6	200	24.10	35	45	-

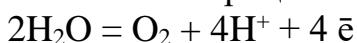
Состав и структура продукта подтверждены с помощью элементного анализа и ИК-спектра. Температура плавления продукта (226-229 °C) соответствует температуре плавления хромен-3-карбонитрила **1**, полученного химическим способом (227-230 °C).

Электрохимическое поведение всех использованных реагентов и продуктов электролиза было изучено с использованием циклической вольтамперометрии. Вольтамперограммы регистрировались с помощью потенциостата-гальваностата IPC-Pro (ООО НПФ «Вольта», Россия) с использованием стандартной трехэлектродной ячейки, рабочий электрод – платиновая пластина ($S = 1.125 \text{ см}^2$), вспомогательный электрод – графит ГМЗ (ТУ 48-20-86-81; $S = 16.15 \text{ см}^2$), электрод сравнения – хлорсеребряный электрод в насыщенном растворе KCl.

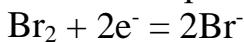
На первом этапе отдельно регистрировали циклические хроновольтамперограммы водного раствора KBr, водно-спиртового раствора KBr, водно-спиртового раствора KBr и малононитрила.

Необходимо отметить, что в процессе поляризации электрохимической ячейки наблюдалось окрашивание раствора в желтый цвет, что может быть связано с окислением иона Br⁻ до Br₂.

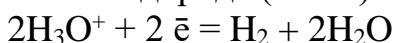
При анодной поляризации в исследуемых растворах на платиновом электроде при потенциале 0.8 В (отн. хсэ) (пик 1) наблюдается резкий подъем тока, связанный с процессом выделения кислорода по реакции:



На обратном ходе потенциодинамической кривой в области потенциала 0.7 В (отн. хсэ) для водного раствора бромида калия и в области потенциала 0.5 В (отн. хсэ) для водно-спиртового раствора бромида калия наблюдаются максимумы тока (пики 2, 2'), соответствующий процессу восстановления брома, который образовался совместно с выделением кислорода, до бромид-аниона согласно реакции:



Дальнейшее снижение потенциала в катодной области приводит к выделению водорода (пик 3):



В случае водно-спиртового раствора KBr и малононитрила на обратном ходе циклической вольтамперометрической кривой наблюдается пик восстановления (пик 4) в области потенциала 0.09 В (отн.хсэ), что может быть связано с протеканием следующей реакции:



Электрогенерированный анион малононитрила участвует в образовании хроменкарбонитрила по схеме, представленной в прошлом разделе.

Стоит отметить, что в ряде работ, посвященных электрохимическому синтезу хромен(пиран)карбонитрилов, на катоде протекает электрогенерация алкоголят-аниона, который вступает в реакцию с малононитрилом:

- На катоде (железо, платина и т.д.): $\text{AlkOH} + e \rightarrow \text{AlkO}^- + \frac{1}{2}\text{H}_2$
- В растворе: $\text{CH}_2(\text{CN})_2 + \text{AlkO}^- \rightarrow \text{CH}(\text{CN})_2 + \text{AlkOH}$

Циклические вольтамперометрические кривые для исходного реагента 2,6-дibenзилиденциклогексанона и продукта 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**1**), полученного в условиях основного катализа, в 75 об.%-спиртовом растворе KBr. В данном опыте температура электролита поддерживалась в диапазоне 55-60°C, необходимой для поддержания исходного халкона и хроменкарбонитрила в растворенном состоянии. Отсутствие скачков тока на обеих кривых свидетельствует об отсутствии процесса передачи электрона с участием исходного реагента, и продукта.

На рисунке **1** представлены вольтамперограммы первичной смеси реагентов (синяя) (0.7 г (2,5 ммоль) халкона, 0.17 г (2,5 ммоль) малононитрила и 1,5 г (2,5 ммоль) KBr в 100 мл 75 об.% этилового спирта) и реакционной смеси спустя 12 мин электролиза (оранжевая) ($i = 15.66 \text{ mA/cm}^2$, $T = 45^\circ\text{C}$).

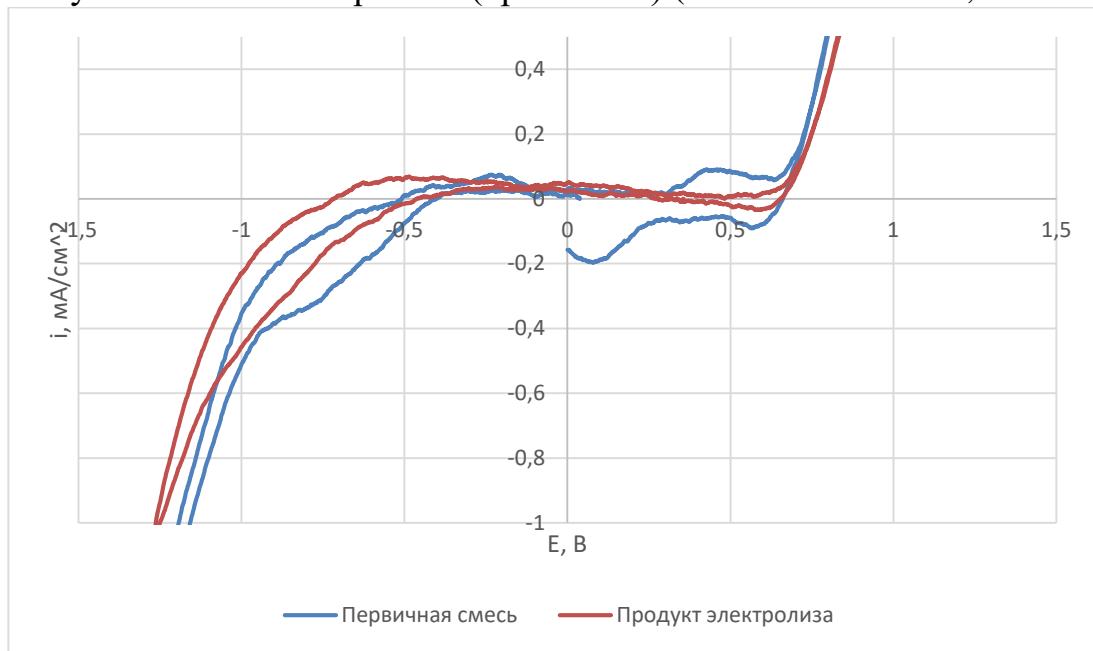


Рис. 1. Циклические вольтамперограммы а) первичной смеси реагентов (синяя), б) реакционной смеси спустя 12 минут электролиза (оранжевая). Скорость сканирования потенциала 10 мВ/с. Потенциалы даны относительно насыщенного хлорсеребряного электрода.

В обоих случаях на катодной ветви хроновольтамперометрической кривой присутствуют пики при 0.58 \div 0.60 В, отвечающие процессу восстановления брома, и при - 0.2 В, характерные для электрохимического процесса восстановления с участием халкона и хроменкарбонитрила. Циклическая вольтамперограмма первичной смеси (0.7 г (2,5 ммоль) халкона,

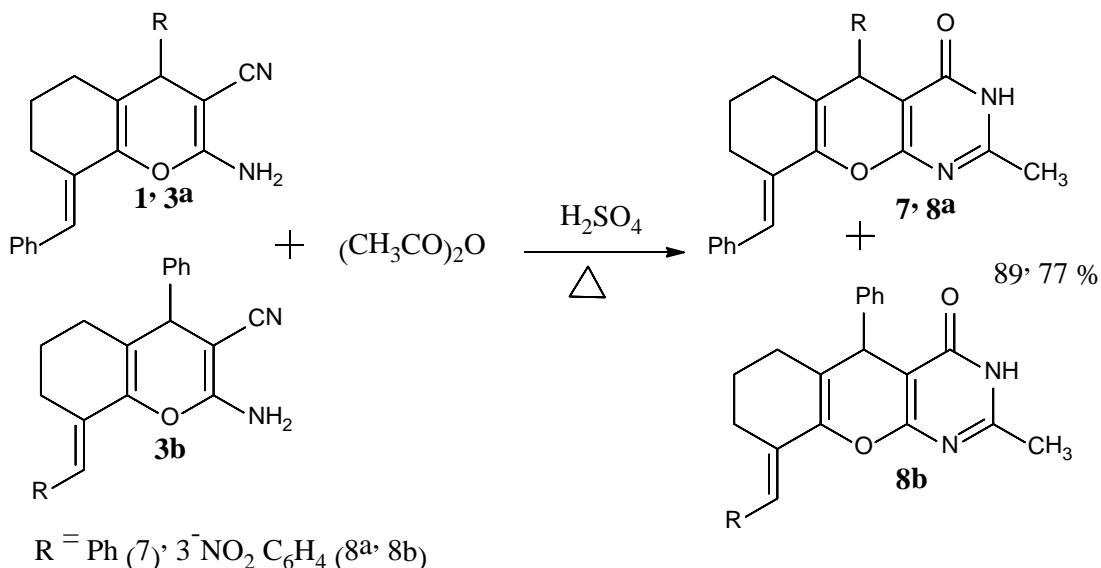
0.17 г (2,5 ммоль) малононитрила и 1,5 г (2,5 ммоль) KBr в 100 мл 75 об.% этилового спирта) также содержит пик (0.09 В), свидетельствующий о передаче электрона молекуле малононитрила. Анализ смеси после проведения электролиза показал исчезновение этих пиков, что говорит о завершении реакции. Таким образом, метод циклической вольтамперометрии позволяет, наравне с ТСХ, контролировать ход реакции, а также обеспечивает информацией о механизме проводимой реакции.

Успешная попытка электрохимического синтеза 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (1) позволила получить чистый продукт в мягких условиях за короткое время (16 минут), однако для дальнейшего применения электрокаталитического синтеза 2-аминохромен-3-карбонитрилов необходимо осуществить поиск оптимальных условий для повышения выходов. Опираясь на литературные данные, перспективным можно считать исследование морфологии полученных соединений с целью подтверждения наноразмерных частиц.

Реакции 2-аминохроменкарбонитрила с уксусным ангидридом

Анализ литературных данных показал, что наиболее изученными реакциями 2-аминхромен(пиран)-3-карбонитрилов является аннелирование пиримидинового цикла, и мало представлены 2-аминохромен-3-карбонитрилы, полученные на основе диарилиденциклогексанонов и малононитрила. В связи с этим представлялось целесообразным синтез новых производных хроменопиримидинов, а также изучение процесса их образования.

Синтез 5-арил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-*d*]пиrimидин-4-онов **7**, **8_{a,b}** осуществлялся на основе 2-аминохромен-3-карбонитрилов **1**, **3_{a,b}** и уксусного ангидрида при нагревании в присутствии катализитических количеств серной кислоты. Уксусный ангидрид выступает в проведенных реакциях в качестве и растворителя, и реагента, в связи с чем используется его 20-кратный избыток.



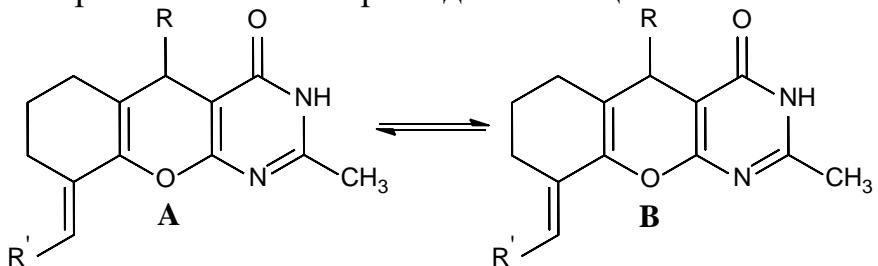
Состав и строение полученных веществ установлены при помощи элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC и HMBC спектров.

В ИК-спектрах хроменопиримидинонов **7**, **8_{a,b}** наблюдаются интенсивная полоса валентных колебаний NH I ($3461\text{-}3402\text{ см}^{-1}$), C=O группы (1661 см^{-1}), C=C (1645 см^{-1}), полоса амида II (1601 см^{-1}) и связи C-O-C (1257 см^{-1}), а также отсутствует полоса поглощения цианогруппы, характерная для хроменкарбонитрилов.

В спектре ЯМР ^1H соединений **7**, **8_{a,b}** присутствуют синглеты протона NH (12.86 и 13.05 м.д.), метиленовых протонов (2.33 и 2.37 м.д.), винильного протона (7.19 и 7.39 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H5 (4.42 и 4.55 м.д.). Смещение сигналов иминового и H5 протонов в слабопольную область обусловлено, вероятно, наличием по соседству карбонильной группы и образованием пиримидинового цикла.

Наличие удвоенных сигналов протонов CH₃, H⁵, NH и =C-H в ЯМР ^1H спектре смеси хромено[2,3-d]пиримидинонов **8_{a,b}** подтверждает образование изомеров и позволяет вычислить их соотношение по интегральной интенсивности. Соотношение изомеров **8_a**:**8_b** составляет 3:1, что соответствует соотношению региоизомеров исходных хроменкарбонитрилов **3_{a,b}**.

Спектральные данные убедительно подтверждают лактамное строение соединений **7**, **8_{a,b}**, хотя можно предположить возможность их существования в форме таутомеров A, B (лактим-лактамная таутомерия), чему могли способствовать проведение реакций в условиях кислотного катализа и формирование ароматического пиримидинового цикла.



В спектрах ЯМР ^{13}C ключевыми являются сигналы углерода C=O (162.05-170.05 м.д.) и метильной группы (21.30 м.д.).

В двумерных спектрах HSQC присутствуют корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp³ гибридным атомом углерода (4.40/41.30 м.д./м.д. (H5/C5)), метиленовых протонов с метиленовым углеродом (2.30/21.30 м.д./м.д. (CH₃/CH₃)) и арилиденового протона с sp² гибридным атомом углерода C=Csp²-H (7.19/120.82 м.д./м.д. (=C-H/=C-H)).

В спектре HMBC хроменопиримидинонов **7**, **8_{a,b}** присутствует корреляция метинового протона пиранового цикла H5 с сигналом углерода карбонильной группы (4.40/165.11) (рис. 2).

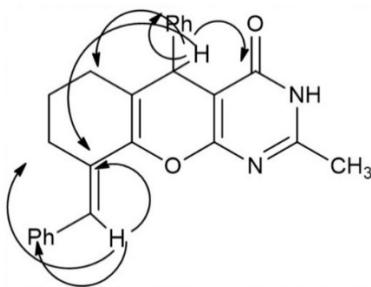
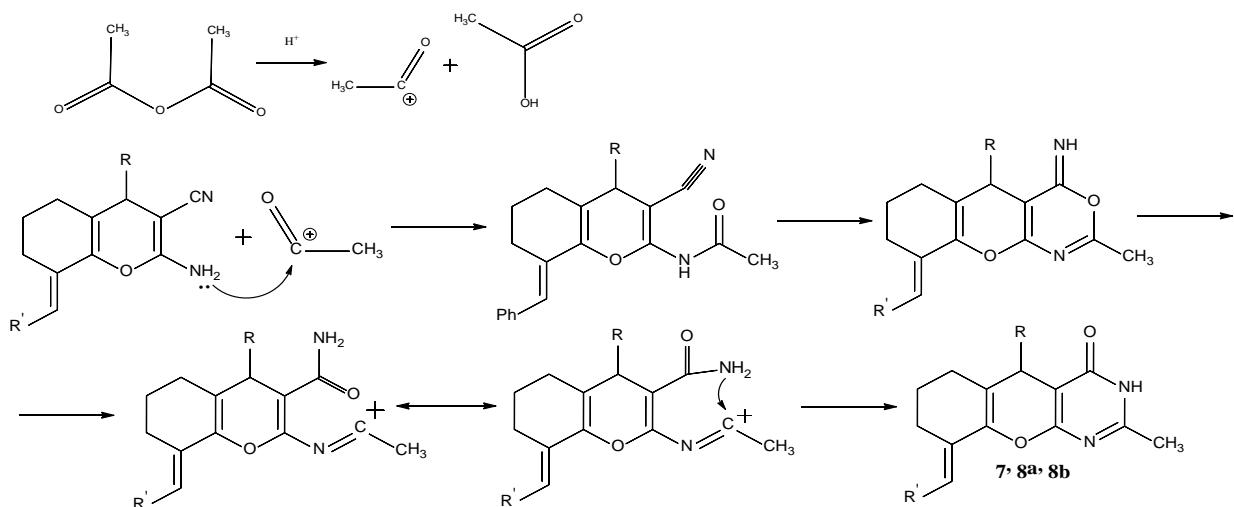


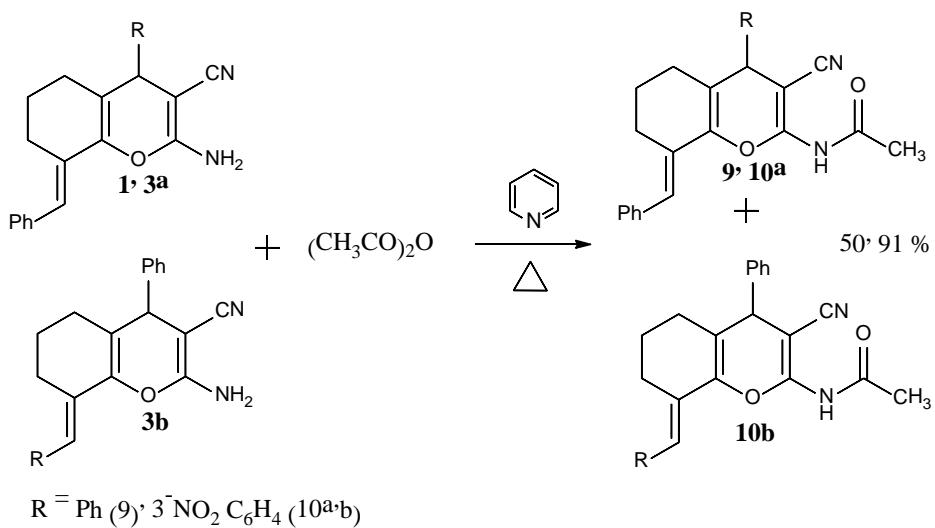
Рис. 2– Корреляции протонов в НМВС спектре 5-фенил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро[2,3-*d*]пиридин-4-она (7)

Основываясь на литературных аналогах, вероятная схема аннелирования пиридинового кольца включает первоначальное N-ацетилирование субстрата с последующей тандемной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера/Димрота.



С целью подтверждения промежуточного N-ацетилирования хромен-3-карбонитрилов нами проведен синтез соответствующего N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамида **9** для его последующей гетероциклизации.

Используя литературные данные, мы провели реакции N-ацетилирования на примере 2-аминохромен-3-карбонитрилов **1**, **3a,b**. Реакции проводили при нагревании в 20-кратном избытке уксусного ангидрида в условиях основного катализа (пиридин). Наличие электроноакцепторной группы в бензольных кольцах оказало благоприятное влияние на суммарный выход продуктов **10a,b**.



Состав и строение полученных веществ установлены при помощи элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC и HMBC спектров.

В ИК-спектре N-замещенных хроменкарбонитрилов **9**, **10_{a,b}** присутствуют валентные (3450 cm^{-1}) и деформационные (1593 cm^{-1}) колебания амидной группы, связи $\text{C}\equiv\text{N}$ (2200 cm^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (1734 cm^{-1}) и сопряженной эфирной связи $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=$ (1244 cm^{-1}).

В спектре ЯМР ^1H N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамида **9** присутствуют синглеты протона NH (6.99 м.д.), метиленовых протонов (2.48 м.д.), винильного протона (6.83 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H^4 (4.20 м.д.). В спектре ЯМР ^1H смеси N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамидов **10_{a,b}** также имеются синглеты метиленовых протонов (2.48 м.д.), винильного протона (6.83 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H^4 , однако положение синглетов, характеризующего NH протон изомеров, невозможно установить, так как они перекрыты мультиплетом бензольных колец.

Наличие удвоенных сигналов протонов CH_3 , H^4 и $=\text{C}-\text{H}$ в ЯМР ^1H спектре смеси N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамидов **10_{a,b}** подтверждает наличие изомеров и позволяет вычислить соотношение изомеров интегральной интенсивности. Соотношение изомеров **10_a:10_b** составляет 3:1, что также соответствует соотношению региоизомеров исходных хроменкарбонитрилов **3_{a,b}**.

В спектрах ЯМР ^{13}C ключевыми являются сигналы углерода $\text{C}=\text{O}$ (162.05, 170.05 м.д.) и метильной группы (25.46, 21.30 м.д.).

С помощью двумерных спектров HSQC установлены корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp^3 гибридным атомом углерода (4.20/41.30 м.д./м.д. (H^4/C^4)), метиленовой группы (2.30/21.30 м.д./м.д. (CH_2/CH_3)) и арилиденового фрагмента $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ (7.19/120.82 м.д./м.д. ($=\text{C}-\text{H}/=\text{C}-\text{H}$)).

В пользу схемы аннелирования пиридинового цикла к 2-аминохромен-3-карбонитрилам свидетельствует преобразования в аналогичных условиях реакции (избыток уксусного ангидрида, каталитические количества серной кислоты) полученного нами в чистом виде N-(8-бензилиден-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-

ил)ацетамида (**9**) в ожидаемый продукт гетероциклизации **7**, что подтверждено при помощи элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹H спектров.

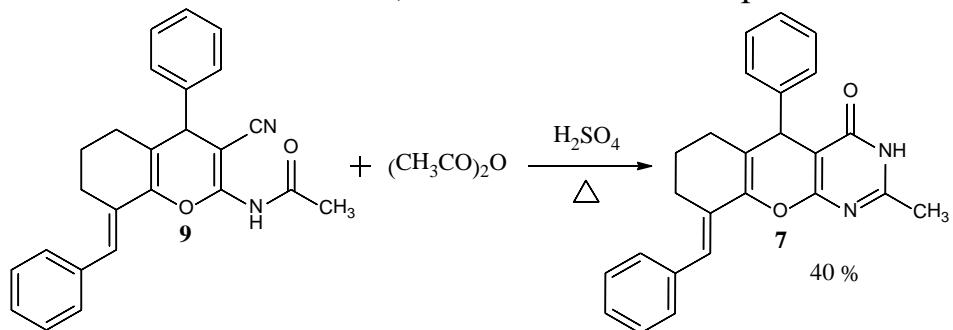
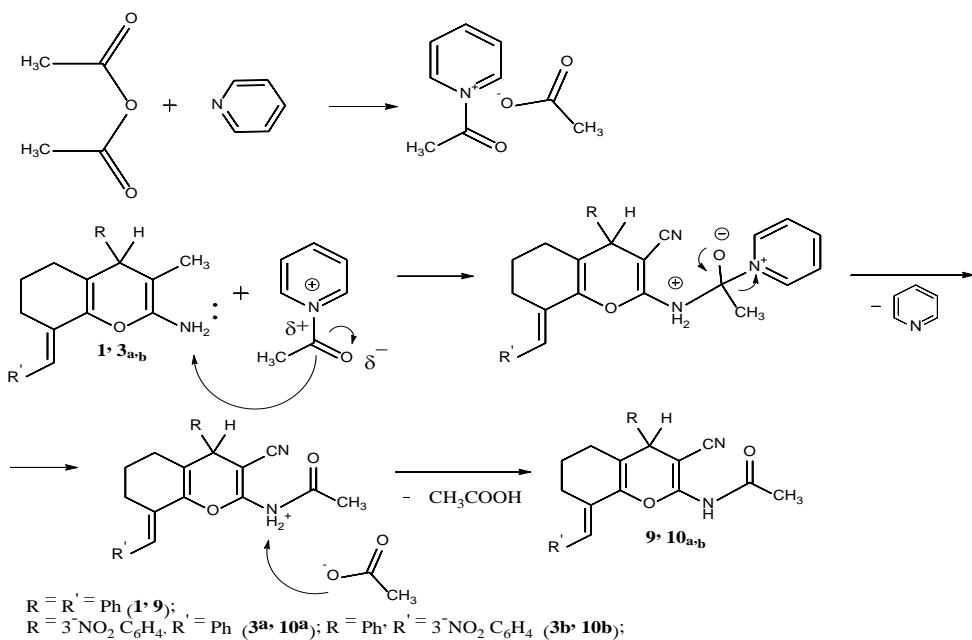


Схема N-ацетилирования 2-амино-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов включает образование ацилпиридиниевого катиона и его электрофильную атаку аминогруппы с последующим отщеплением пиридина и протона.



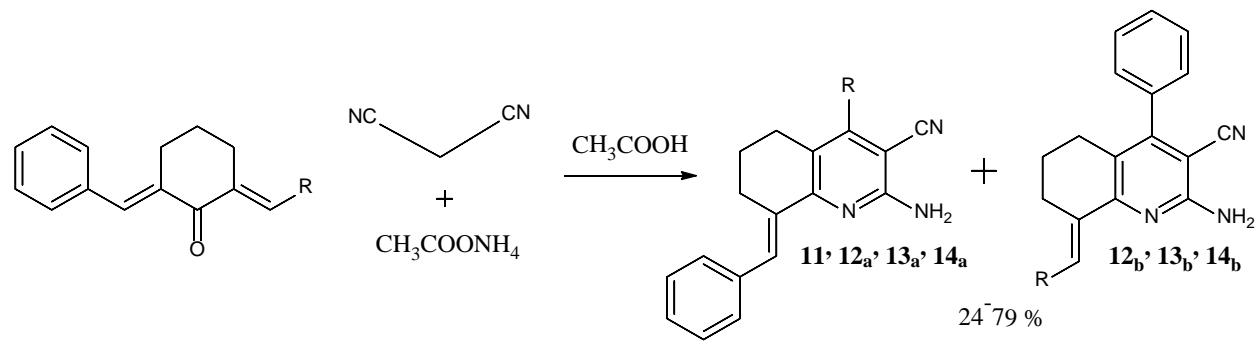
Полученные данные являются новым примером аннелирования пиридинового цикла к замещенным 4Н-гидрохроменам, содержащим арилиденовые фрагменты, создающие дополнительные возможности для их модификации. В дальнейшем планируется проведение анализа биологической активности полученных соединений, что может предопределить возможность продолжения исследований в данном направлении с использованием в качестве субстратов хроменкарбонитрилов с другими арильными (гетарильными) заместителями.

Трехкомпонентный синтез тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов.

В литературе присутствует достаточно сведений о синтезе 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе диарилиденциклоалканонов симметричного строения, малононитрила и ацетата аммония, и совсем не использовались халконы несимметричного строения, что создает необходимость проведения исследований в данном направлении. Описание синтеза 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе соответствующих хроменкарбонитрилов в присутствии ацетата аммония позволяет

предполагать о промежуточном образовании хроменкарбонитрилов при использовании в качестве субстратов диарилиденциклогексанонов, что требует дополнительного рассмотрения. Ацетат аммония является источником аммиака, который выступает в качестве катализатора (активация метиленовой компоненты малононитрила) и реагентом (рециклизация хроменового цикла в хинолиновый).

В качестве объектов исследований были выбраны 2-бензилиден-6-(3-пиридилилметилен)циклогексанон, 2-бензилиден-6-(3-нитробензилиден)циклогексанон и 2-бензилиден-6-(4-метоксибензилиден)циклогексанон. Ожидается, что наличие различных по электронной природе терминальных групп будет вызывать смещение электронной плотности в сторону более электроноакцепторного заместителя и, как следствие, определять преимущественное направление протекания реакций. Реакция 2,6-дибензилиденциклогексанона, малононитрила и ацетата аммония является известной [36], поэтому нами также был воспроизведен синтез 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (11) для изучения его реакционной способности с уксусным ангидридом. Реакции проводились при использовании эквимольных количеств 2,6-арилиденциклогексанонов и малононитрила, избытка ацетата аммония, при перемешивании и при нагревании в уксусной кислоте в течение 6-8 часов.



$\text{R} = \text{Ph}$ (11), 3-Py (12a, 12b), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (13a, 14b), 4- $\text{MeO C}_6\text{H}_4$ (14a, 14b)

В выбранных условиях реакция привела к образованию смесей региоизомеров - 2-амино-8-бензилиден-4-(3-пиридилил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**12a**) и 2-амино-8-(3-пиридилилметилен)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**12b**), 2-амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**13a**) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**13b**), 2-амино-8-бензилиден-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**14a**) и 2-амино-8-(4-метоксибензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**14b**), что подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и HSQC спектров.

Малый выход смеси 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **6a-6b** связан с отсутствием акцепторного терминального заместителя, который бы смещал электронную плотность на β -центр, что делало бы его более реакционноспособным.

Состав и строение полученных веществ установлены при помощи элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H и HSQC спектров. В ИК-спектрах присутствуют валентные колебания первичной аминогруппы ($3440, 3344 \text{ см}^{-1}$), связи $\text{C}\equiv\text{N}$ (2200 см^{-1}), и набор частот пиридинового кольца ($1630, 1540$ и 1480 см^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H смесей региоизомеров присутствуют синглеты протонов NH_2 (с., 6.10 м.д.) и винильного протона (с., 8.05 м.д.).

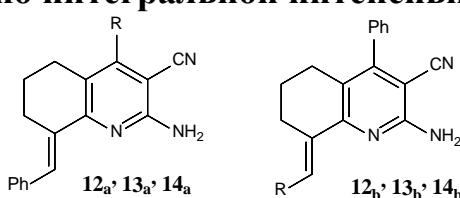
Критериями для определения направления N -циклизации являются отсутствие сигнала H^4 , характерного для 2-аминохромен-3-карбонитрилов, и сигналы винильного и NH_2 протонов, положения которых зависят от природы заместителей при β и β' центрах: электроноакцепторный заместитель вызывает сдвиг сигналов винильного и протонов аминогруппы в область слабого поля, а электронодонорный – в более сильное поле.

В спектре ЯМР ^{13}C смесей 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **12_{a,b}-14_{a,b}** присутствуют сигналы углеродов CN (116 м.д.) и $=\text{C}-\text{H}$ (127 м.д.).

В двумерном спектре HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) смесей региоизомеров ключевыми являются корреляции арилиденового протона с sp^2 гибридным атомом углерода $\text{C}=\text{Csp}^2-\text{H}$ (8.00 м.д./127.00 м.д.). Отсутствие корреляции протонов, имеющих пик в ЯМР ^1H при 6.00 м.д., с атомом углерода позволяет отнести эти сигналы к первичной аминогруппе. Подтверждением образования хинолинового цикла является отсутствие в данных спектрах корреляций H^4 протона с пирановым кольцом в области 4.00 м.д./45 м.д., характерным для хроменкарбонитрилов.

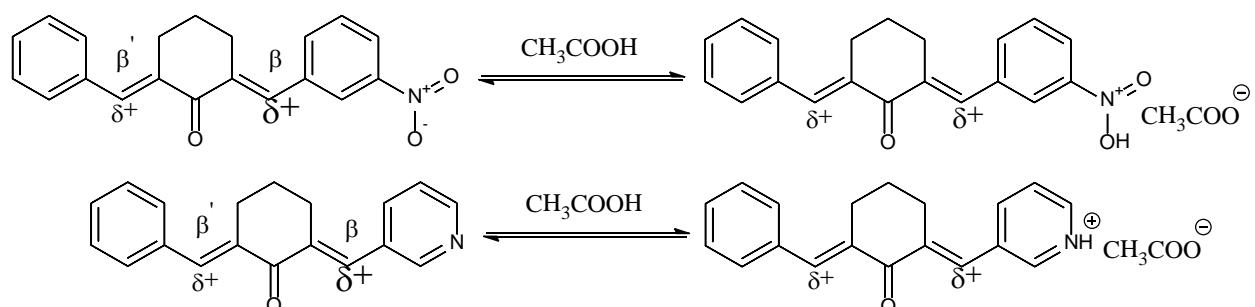
По интегральной интенсивности винильного и протонов аминогруппы в ЯМР ^1H спектрах установлены соотношения изомеров хинолин-3-карбонитрилов. Соотношения представлены в таблице 3.

Таблица 3.
Соотношения региоизомеров 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **11, **12_{a,b}-14_{a,b}** по интегральной интенсивности.**

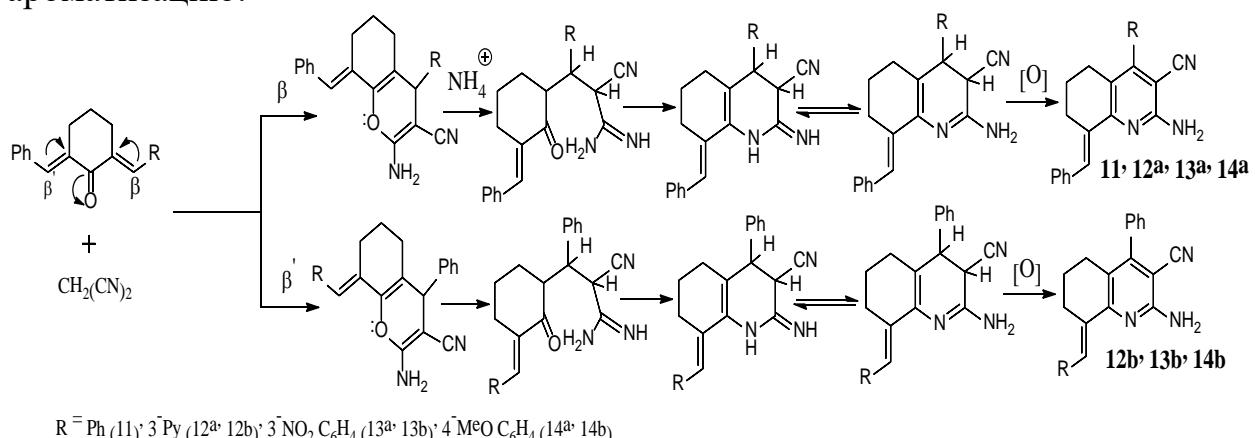


№ соединений	R	Соотношение региоизомеров
$\frac{12a}{12b}$	3-Py	$\frac{1.5}{1}$
$\frac{13a}{13b}$	$3-\text{NO}_2$ C_6H_4	$\frac{1.2}{1}$
$\frac{14a}{14b}$	$4-\text{MeO}$ C_6H_4	$\frac{1}{1.3}$

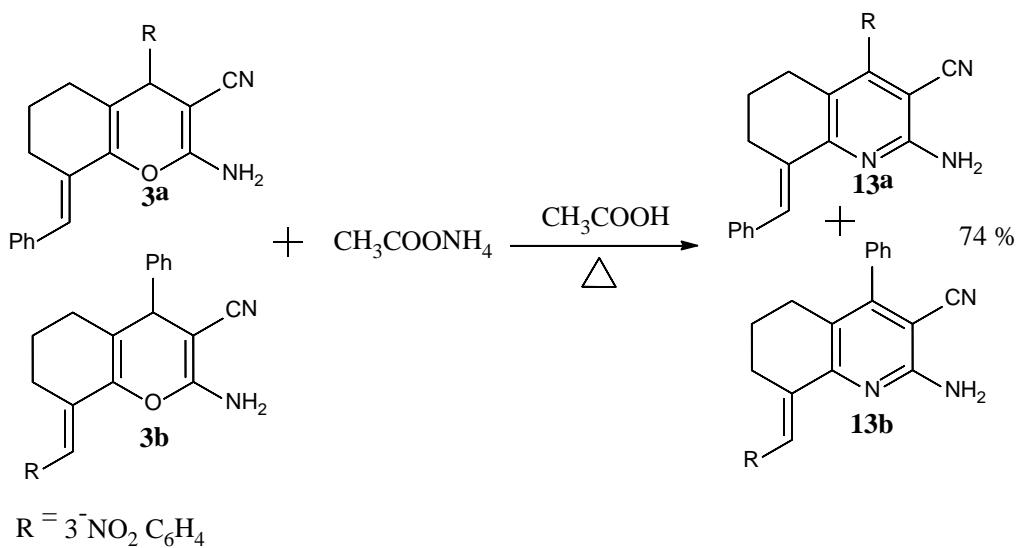
Присоединение Михаэля со стороны электроноакцепторного заместителя протекало менее преимущественно, что становится очевидным при сравнении соотношений региоизомерных 2-аминохромен-3-карбонитрилов **3_{a,b}** и 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **13_{a,b}** (3:1 и 1.2:1). Это связано, вероятно, с существованием кислотно-основного равновесия исходных 2-бензилиден-6-(3-нитрофенилметилиден)циклогексанона и 2-бензилиден-6-(3-пиридилилметилиден)циклогексанона, в которой кислотная форма подавляет электроноакцепторный эффект терминального заместителя. Как следствие, реакция протекает практически равномерно по обоим реакционным центрам.



В литературе не представлен механизм рециклизации 2-аминохромен-3-карбонитрила в присутствии ацетата аммония, в связи с чем нами была предложена вероятная схема образования, которая включает в себя промежуточное образование 2-аминохромен-3-карбонитрилов по описанному ранее механизму, нуклеофильную атаку аммония на пирановое кольцо, циклизацию амидинового интермедиата, имино-енаминную таутомерию и ароматизацию:



Подтверждением промежуточного образования 2-аминохромен-3-карбонитрилов является синтез 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **13_{a,b}** на основе соответствующих 2-аминохромен-3-карбонитрилов **3_{a,b}**, проведенный в аналогичных условиях. Состав и строение смеси полученных региоизомеров подтверждены при помощи элементного анализа, ИК- и ЯМР ¹Н спектров.

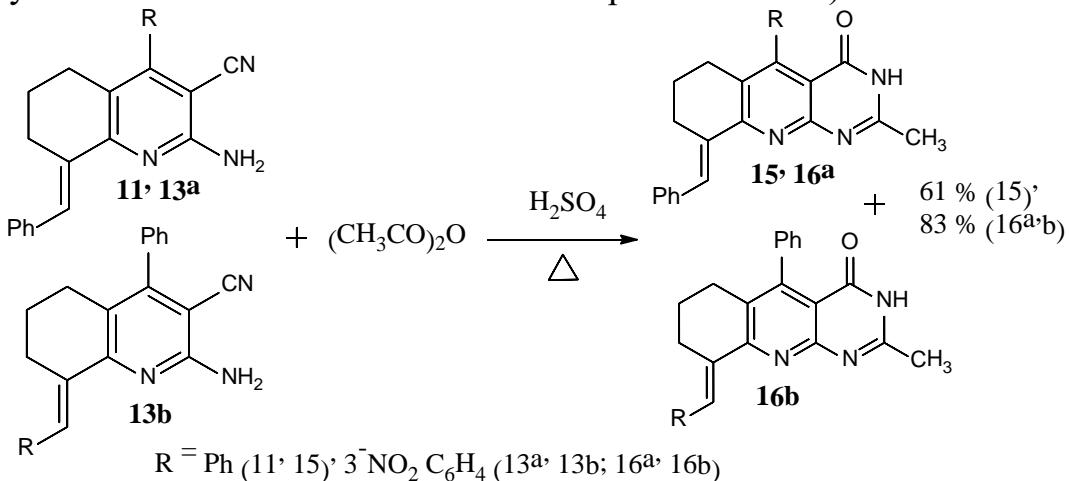


Таким образом, на направление реакций диарилиденциклогексанонов с С-нуклеофильным реагентом (малонодинитрилом) оказывают влияние электронная природа терминальных заместителей (реакции проходят преимущественно со стороны электроноакцепторного заместителя) и кислотность среды (подавление электроноакцепторного эффекта нитрогруппы и пиридинового цикла). Наличие вицинальных амино- и цианогрупп создают перспективы дальнейшей модификации полученных 2-аминохинолин-3-карбонитрилов с целью получения сложных гетероциклических систем, в том числе и биологически активных.

Реакции 2-аминохинолин-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом

Наличие вицинальных амино- и цианогрупп в 2-аминохинолин-3-карбонитрилах благоприятствует гетероциклизации и иным реакциям. В связи с этим, нашими задачами были аннелирование пиридинового цикла и ацетилирование синтезированных 2-аминохинолин-3-карбонитрилов.

Синтез 9-арилиден-2-метил-5-арил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3Н)-онов **15**, **16_{a,b}** осуществлялся на основе 2-амино-хинолин-3-карбонитрилов **11**, **13_{a,b}** в условиях, аналогичных хромено[2,3-d]пиридинонам (20-кратный избыток уксусного ангидрида при нагревании в присутствии катализитических количеств серной кислоты).

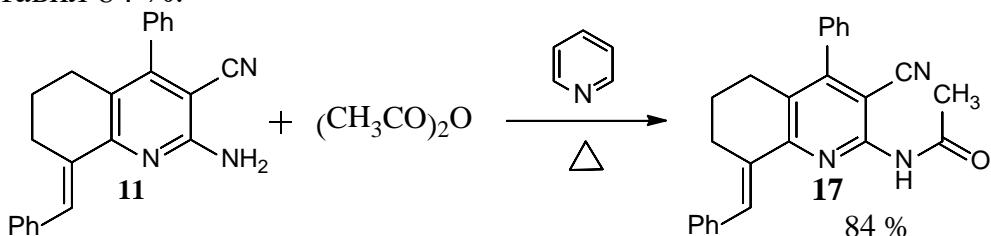


В ИК-спектрах пириимио[4,5-*b*]хинолинонов **15**, **16_{a,b}** наблюдаются интенсивная полоса валентных колебаний связи NH (3472-3367 cm^{-1}), полоса амида II (1549 cm^{-1}), C=O группы (1736 cm^{-1}), пиридинового кольца (1666, 1578, 1496 cm^{-1}), а также отсутствует полоса поглощения цианогруппы, характерная для 2-аминохинолин-3-карбонитрилов.

Для полного подтверждения строения полученных пириимиохинолинов, а также установления соотношения изомеров необходимо выполнить спектральный ($\text{ЯМР } ^1\text{H}$, ^{13}C , HSQC, HMBC) анализ.

Маршрут образования пириимио[4,5-*b*]хинолинонов **15**, **16_{a,b}** можно представить схемой, предложенной для образования хромено[2,3-*d*]пириимиононов, через первоначальной N-ацетилирование субстрата с последующей tandemной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера/Димрота.

Также был проведена реакция ацетилирования 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила **11** при нагревании в присутствии избытка уксусного ангидрида и каталитических количеств пиридина. Был получен продукт, который проявляется на ТСХ в виде пятна с R_f, равным 0.65, а также имеет температуру плавления 153-156 $^{\circ}\text{C}$. Выход N-(8-бензилиден-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (**17**) составил 84 %.



В ИК-спектре N-замещенного хинолинкарбонитрила **11** присутствуют валентные (3472-3388 cm^{-1}) и деформационные (1559 cm^{-1}) колебания амидной группы, циано группы (2225 cm^{-1}), C=O (1725 cm^{-1}) и пиридинового кольца (1606, 1535, 1491 cm^{-1}). Для полного подтверждения строения продукта необходимо выполнить спектральный ($\text{ЯМР } ^1\text{H}$, ^{13}C , HSQC, HMBC) анализ.

Нами получены новые примеры азогетероаннелирования к хинолинам по стороне 2,3 с образованием пириимиохинолинонов, содержащих замещающие группы, создающие возможности для дальнейшей модификации.

Цитотоксическая и антимикробная активность 2-аминохромен-3-карбонитрилов

По результатам проведенных исследований цитотоксической активности с помощью МТТ-теста по отношению к клеточной линии HeLa (таблица 4) можно утверждать, что наибольшее угнетение метаболической активности клеточной линии *HeLa* вызывают соединения **1**, **3_{a,b}** и **4_{a,b}** в концентрации 11,5-17,0 мкг/мл.

Таблица 4
Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединений 1, 3_{a,b}-6_{a,b}.

Клеточная линия <i>HeLa</i> , концентрация мкг/мл					
	1	3_{a,b}	4_{a,b}	5_{a,b}	6_{a,b}
Контроль	100 ± 4,2	100 ± 6,2	100 ± 3,6	100 ± 4,9	100 ± 4,9
200	2,8 ± 1,0	18,5 ± 2,5	28,9 ± 2,1	51,6 ± 10,1	52,9 ± 5,8
100	2,0 ± 0,8	18,2 ± 1,6	29,6 ± 3,0	50,8 ± 3,8	67,3 ± 4,6
50	4,4 ± 2,8	20,5 ± 2,5	30,2 ± 2,7	56,2 ± 3,2	75,7 ± 6,5
25	11,1 ± 3,8	26,0 ± 0,8	37,1 ± 6,1	61,4 ± 9,8	76,4 ± 4,1
12,5	62,2 ± 3,6	47,6 ± 3,6	64,2 ± 3,3	80,1 ± 2,9	92,5 ± 3,6
6,25	96,3 ± 3,7	69,0 ± 3,9	92,2 ± 3,8	93,4 ± 3,8	94,0 ± 7,8
3,125	101,7 ± 3,5	85,4 ± 3,1	98,0 ± 3,0	98,9 ± 5,3	101,8 ± 5,6

По итогу, цитотоксическая активность против клеточной линии HeLa понижается в ряду: 3_{a,b} > 1 > 4_{a,b} > 5_{a,b} > 6_{a,b}. Перемещение нитро-заместителя из *ортого*-положение в *пара*-положение не оказало особого влияние на IC₅₀ препарата, однако введение метокси-группы в *пара*-положение второго терминального заместителя примерно в 9 раз сократило показатель эффективности. Изомерная смесь хроменкарбонитрилов, содержащих пиридильный заместитель, проявила наименьшую цитотоксическую активность (> 200 мкг/мл). Для исследования доли вклада в активность смеси каждого изомера в дальнейшем необходимо провести их хроматографическое разделение.

Таким образом, результаты цитотоксичности (выраженные в показателе полуингибиции IC₅₀) при использовании МТТ-теста позволяют констатировать цитотоксическую активность для хроменкарбонитрилов. Полученные данные позволяют прогнозировать перспективность дальнейших прикладных исследований указанных соединений.

Выводы

- Синтезированы ранее неизвестные 2-аминохромен-3-карбонитрилы, 2-аминохинолин-3-карбонитрилы, и хромено[2,3-*d*]пиrimидин-4-оны, пиrimido[4,5-*b*]хинолин-4-онов и N-(3-циано-хромен(хинолин)-2-ил)ацетамиды на их основе.
- Показано, что при конденсации кросс-сопряженных циклогексадиенонов несимметричного строения и динитрила малоновой кислоты строение субстрата оказывает определяющее влияние на направление нуклеофильной атаки. Реакция

протекает специфично со стороны электроноакцепторного терминального заместителя и селективно при наличии электронодонорных групп с образованием изомерных хроменкарбонитрилов.

3. 2-Амино-8-арилиден-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы могут быть получены электрохимическим методом на основе диарилиденциклогексанонов и малононитрила.
4. Синтезированные 2-аминохромен-3-карбонитрилы обладают цитотоксической активностью
5. Представлены вероятные схемы образования 2-аминохромен(хинолин)карбонитрилов и аннелирования пиrimидин-4-онового цикла.
6. Состав и строение полученных веществ установлены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC и HMBC спектроскопии.

Публикации по работе

1. Калугина А.С., Никулин А.В. / Кросс-сопряженные диеновые производные циклогексана и малонодинитрил в синтезе замещенных гидрохинолинов и гидрохроменов. // Материалы IX научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы - 2018". 2018. С. 597
2. Василькова Н.О., Никулин А.В., Бурыгин Г.Л., Кривенько А.П. / Антимикробная активность тетрагидрохинолинкарбонитрилов. // Межвуз. сб. науч. тр. XIII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во «Саратовский источник», 2018. С. 28-29.
3. Василькова Н.О., Калугина А.С., Никулин А.В., Кривенько А.П. / Кросс-сопряженные диеноноевые производные циклогексана в реакциях с малонодинитрилом. синтез замещенных гидрохинолин(гидрохромен)карбонитрилов // Russ J Org Chem. 2019. 55, № 7, Р. 1098–1102
4. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., Nikulin A.V., Meshcheryakova A.A., Sorokin V.V., Kriven'ko A.P. / Determination of the structure of components of isomeric mixtures heterocyclic compound by spectral methods. // Saratov Fall Meeting 2018: 6th International Symposium Optics and Biophotonics. Saratov: "Novyiveter", 2018. Р. 89 – 93.
5. Никулин А.В., Кривенько А.П. / Направленный синтез и строение гидрохинолин(гидрохромен)карбонитрилов // Сб. науч. тр. II Всерос. конф. «Химия биологически активных веществ» с Международным участием. 2019. С. 208-209.
6. Василькова Н.О., Кривенько А.П., Васильева Е.С., Никулин А.В. / Однореакторные синтезы, строение и пути образования замещенных азоловазинов // Сб. науч. тр. «XI Менделеевского съезд по общей и прикладной химии» в 6 томах, 2019. Т.1 С. 367
7. N. O. Vasilkova, A. V. Nikulina, A. P. Krivenko / Synthesis and Structure of Thiazolopyrimidine Derivatives // Russ J Org Chem. 2020. 56, № 6, Р. 990–993.
8. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., Nikulin A.V, Meshcheryakova A.A., Tyl'kina I.A. Sorokin V.V., Kriven'ko A.P. Determination of the structure of regioisomers and tautomers polyfunctional heterocyclic of a number of hydroquinolines, hydrochromenes, pyridopyrimidines//Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM'19: Материалы VII Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2019. г. Саратов. 2020. С. 44-50.
9. Никулин А.В., Рогов Д.А., Кривенько А.П. Циквалон в реакциях с С- и N-нуклеофильными реагентами // Межвуз. сборник науч. трудов XIV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2020. С. 57-60.
10. Никулин А.В., Скляр А.Е. / Синтез и строение замещенных гексагидрохромен[2,3-d]пиrimидин-4-онов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2021». Секция «Химия». С. 667

11. Никулин А.В., Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Аннелирование пиrimидинового, пиридинового цикла к замещенным 4Н-хроменам. Russ J Org Chem. 2021 (принято к опубликованию; регистр. номер: 186_Никулин).