

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

Кафедра органической и биорганической химии

КРОСС-СОПРЯЖЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАДИЕНОНЫ В НАПРАВЛЕННОМ
СИНТЕЗЕ ГИДРОХИНОЛИН(ГИДРОХРОМЕН)КАРБОНИТРИЛОВ

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента IV курса 412 группы

направления _____ 04.03.01 - Химия _____

_____ Института химии _____

_____ Никулина Александра Владиславовича _____

Научный руководитель

Проф., д.х.н., проф.
должность, уч. степень, уч. звание

_____ подпись, дата

А.П.Кривенько
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

Проф., д.х.н., проф.
должность, уч. степень, уч. звание

_____ подпись, дата

О.В.Федотова
инициалы, фамилия

Актуальность работы. Из многочисленных реакций кросс-сопряженных диеновых производных циклогексана наиболее изучены реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами, приводящие к формированию азогетероциклов. Значительно меньше и, главным образом на примере субстратов симметричного строения в литературе представлены их реакции с C-нуклеофилами, которые при варьировании условий протекают с образованием азот-, или кислородсодержащих гетеросистем.

Цель работы: синтез гидрохиолин(гидрохромен)карбонитрилов посредством конденсации циклогексадиенонов с малонодинитрилом.

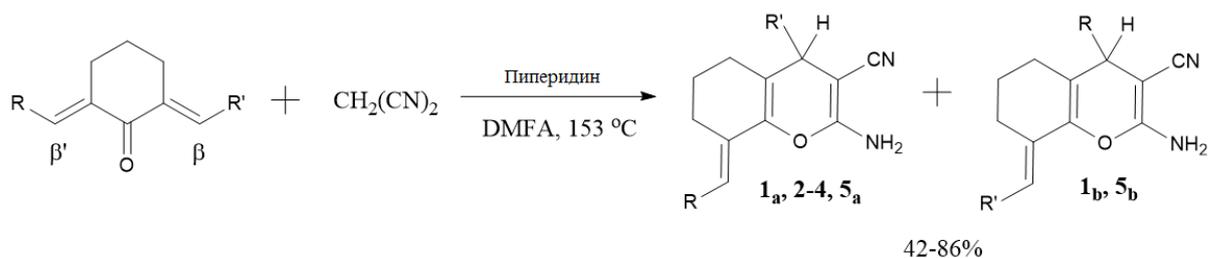
Основное содержание работы.

Нами впервые были изучены реакции несимметричных кросс-сопряженных циклогексадиенонов, содержащих электронодонорные (5-метилфуран-2-ил, фенил, 4-метоксифенил) и электроноакцепторные (3-нитрофенил, 4-нитрофенил) заместители, с малонодинитрилом. Реакции осуществлялись при кипячении эквимольных количеств реагентов в диметилформамиде в условиях основного катализа (пиперидин). При этом были получены 2-амино-4-арил(гетарил)-8-арил(гетарил)метилен-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-хромен-3-карбонитрилы (1_{a,b}, 2-4, 5_{a,b}).

Использование несимметричных субстратов предполагало возможность атаки нуклеофила по неэквивалентным электрофильным центрам β и β' . Региоспецифично реакции протекали при использовании диенонов, содержащих электроноакцепторный заместитель (м- и п-нитрофенил) с образованием 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-арил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-хромен-3-карбонитрилов (2-3) и 2-амино-4-(4-нитрофенил)-8-арил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-хромен-3-карбонитрила (4) с выходами 67-86% и региоселективно в отсутствие таковых (5-метил-фуран-2-ил, 4-метоксифенил) с образованием смеси изомеров (2-амино-4-фенил-8-(5-метилфуран-2-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (1_a), 2-амино-4-

(5-метилфуран-2-ил)-8-фенилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**1_b**), 2-амино-4-фенил-8-(4-метоксифенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**5_a**), 2-амино-4-(4-метоксифенил)-8-фенилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**5_b**)).

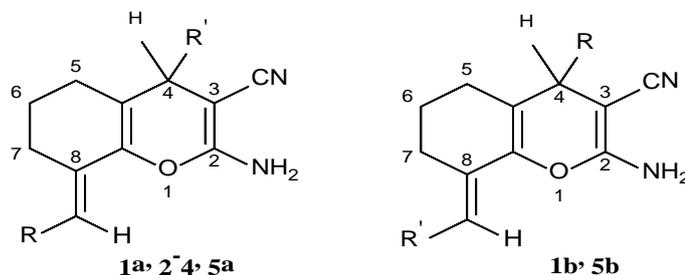
Характеристики полученных веществ представлены в таблице 1.



R=5-Me Fu, R'= Ph (**1_a**, **1_b**); R= Ph, R'=3-NO₂ C₆H₄ (**2**); R= 4-CH₃O C₆H₄, R'= 3-NO₂ C₆H₄ (**3**);
R= Ph, R'= 4-NO₂ C₆H₄ (**4**); R= 4-CH₃O C₆H₄, R'= Ph (**5_a**, **5_b**)

Таблица 1.

Характеристики тетрагидрохромен-3-карбонитрилов 1_{a,b}, 2-4,-5_{a,b}.



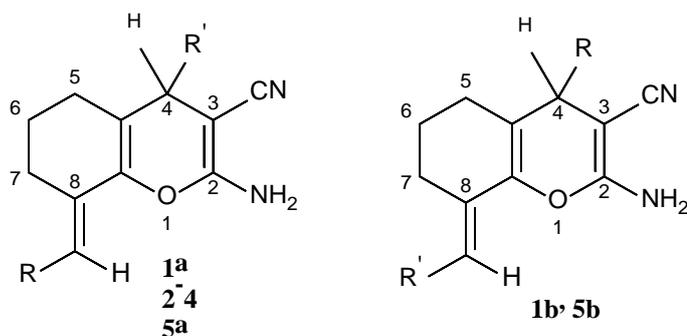
№ соединения	R	R'	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Выход, %	Т пл. °С	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %		
							C	H	N
1 _a , 1 _b	5-Me Fu	Ph	0.67	66	204-208	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	77,37	5,51	8,01
							77,84	5,95	7,57
2	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.73	84	181-183	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	72,29	4,62	11,25
							72,99	5,11	11,95
3	(4-CH ₃ O) C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.38	67	205-208	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₄	69,26	4,67	10,60
							69,40	5,06	10,12
4	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.47	86	159-162	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	70,85	4,52	11,30
							71,67	4,17	10,90
5 _a , 5 _b	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	Ph	0.51	42	201-204	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₄	77,37	5,51	8,03
							77,84	5,95	7,57

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

В ИК-спектрах ключевыми сигналами являются валентные колебания аминогруппы (2 полосы $3430, 3330\text{ см}^{-1}$), $\text{C}\equiv\text{N}$ (2195 см^{-1}), и сопряженной эфирной связи $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{}$ ($1251-1277\text{ см}^{-1}$). Присутствуют так же колебания алицикла ($2935-2843\text{ см}^{-1}$), ароматического кольца ($1640-1600\text{ см}^{-1}$). Наличие внеплоскостных деформационных колебаний связи $=\text{CH}$ ($926-921\text{ см}^{-1}$) свидетельствует о s-транс-конфигурации (табл. 2.).

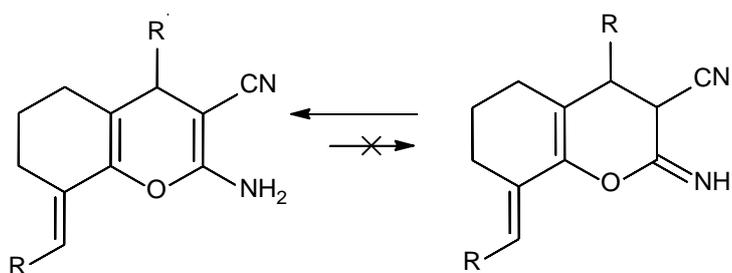
Таблица 2.

ИК-спектры хромен-3-карбонитрилов 1_{a,b}, 2-4,-5_{a,b} ($\nu, \text{см}^{-1}$).



№ соедин-ия	R	R'	NH ₂	CH ₂ (алиц.)	CN	-C=C-	NO ₂	C-O-C	=C-H (δ)
1a 1b	5-CH ₃ Fu	Ph	3436, 3327	2942, 2843	2195	1641, 1601	-	1272, 1023 (Fu)	923
2	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3426, 3337	2927, 2843	2190	1641, 1598	1527, 1352	1267	924
3	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3427, 3327	2928, 2838	2190	1637, 1607	1524, 1349	1253	926
4	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	3427, 3334	2937, 2848	2189	1635, 1599	1526, 1350	1257	922
5a 5b	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	Ph	3433, 3342	2939, 2835	2187	1631, 1601	-	1251	921

В спектрах ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов NH₂ (с., 8.20 м.д.), винильного протона (с., 6.50 м.д.) и H⁴ (с., 4.15 м.д.). Наличие синглета H⁴ протона подтверждает енаминную, а не возможную таутомерную иминную форму, для которой этот сигнал проявлялся бы в виде дублета.

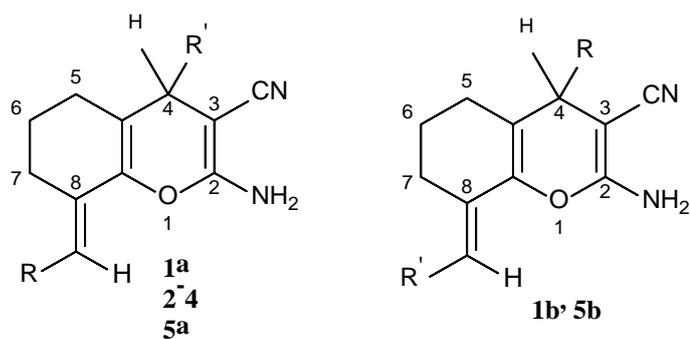


Критериями для определения направления О-циклизации являются сигналы винильного и H^4 протонов, положения которых зависят от природы заместителей при β и β' центрах: электроноакцепторный заместитель вызывает сдвиг сигналов винильного и H^4 протонов в область слабого поля, электронодонорный – в более сильное поле. В спектре ЯМР 1H смеси **1_{a,b}** сигналы 5-метилфурилметиленового (с., 6.79 м.д.) и H^4 (с., 3.99) протонов принадлежат 2-амино-4-фенил-8-(5-метилфуран-2-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилу (**1_a**), а сигналы бензилиденового (с., 6.99 м.д.) и H^4 (с., 4.16 м.д.) - 2-амино-4-(5-метилфуран-2-ил)-8-(фенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилу (**1_b**).

В спектре ЯМР 1H смеси соединений **5_{a,b}** присутствуют сигналы винильного (с., 6.11 м.д.), H^4 (с., 3.93 м.д.) и метокси (с., 3.78 м.д.) протонов для 2-амино-4-фенил-8-(4-метоксифенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**5_a**) и сигналы винильного (с., 6.14 м.д.), H^4 (с., 3.97 м.д.) и метокси (с., 3.80 м.д.) протонов – для 2-амино-4-(4-нитрофенил)-8-фенилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**5_b**) (табл. 3.).

Таблица 3.

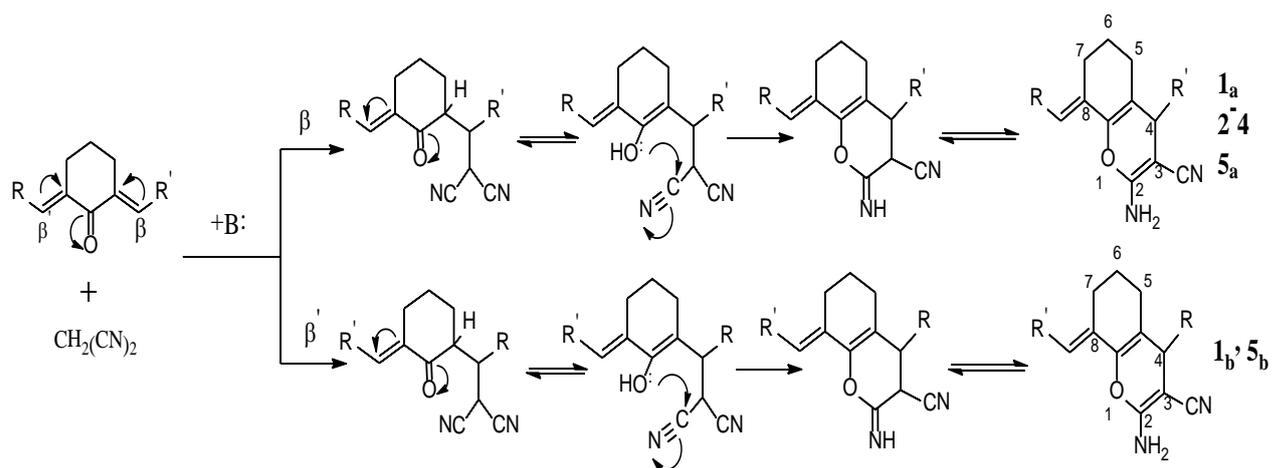
ЯМР 1H спектры хромен-3-карбонитрилов **1_a-5_b (δ , м.д.).**



№ соедин-ия	R	R'	NH ₂	Ar	=C-H	H ⁴	H ⁵ -H ⁷	Другие колебания
1a 1b	5-CH ₃ - Fu	Ph	7.59, с.	7.48-7.23, м.	6.79, с. 6.99, с.	3.99, с. 4.16, с.	2.11- 1.63, м.	2,30, с. (CH ₃), 6.52-6.17, кв. (Fu)
2	Ph	(3-NO ₂) C ₆ H ₄	8.20, с.	7.78-7.06, м.	6.36, с.	4.27, с.	2.21- 1.62, м.	-
3	(4- CH ₃ O) C ₆ H ₄	(3-NO ₂) C ₆ H ₄	8.15, с.	7.78-6.95, м.	6.35, с.	4.26, с.	2.19- 1.61, м.	3.81, с. (CH ₃ O)
4	Ph	(4-NO ₂) C ₆ H ₄	8.14, с.	7.80-7.05, м.	6.36, с.	4.27, с.	2.20- 1.61, м.	-
5a 5b	(4- CH ₃ O) C ₆ H ₄	Ph	8.11, с.	7.37-6.90, м.	6.11, с. 6.14, с.	3.93, с. 3.97, с.	2.10- 1.56, м.	3.78, с. (CH ₃ O) 3.80, с. (CH ₃ O)

Соотношения изомеров 1_a:1_b 5_a:5_b составляют 12:1 и 1.3:1 соответственно (по интегральной интенсивности винильного и H⁴ протонов).

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



Определяющее влияние на направление атак С-нуклеофила по β -центру оказывает акцепторный эффект нитрофенильного заместителя, повышающий частичный положительный заряд на β -центре и плоскостное строение фрагмента Het-C=C-C=O , способствующее регибридизации атомов.

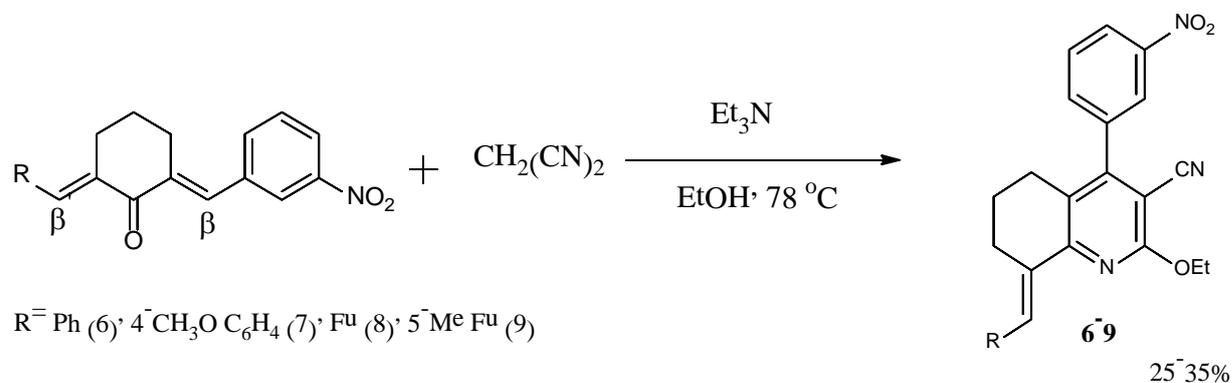
Полученные хроменкарбонитрилы создают перспективу их дальнейшей модификации с участием амино- и цианогрупп, а также изучения их биологической активности.

Известно, что на основе циклогексадиенонов и малондинитрила при проведении реакций в различных условиях получены гидрохроменкарбонитрилы (пиперидин, ДМФА; K_2CO_3 , EtOH; MgO, EtOH; пиперазин, EtOH; пиперидин, EtOH) или гидрохиолинкарбонитрилы (NaOH, EtOH) [2-13]. Для синтеза последних использовались только диеноны симметричного строения. В связи с этим задачей исследования являлось установление влияния строения циклогексадиенонов и условий на направление реакций с малондинитрилом, а также получение новых представителей хиолин-3-карбонитрилов.

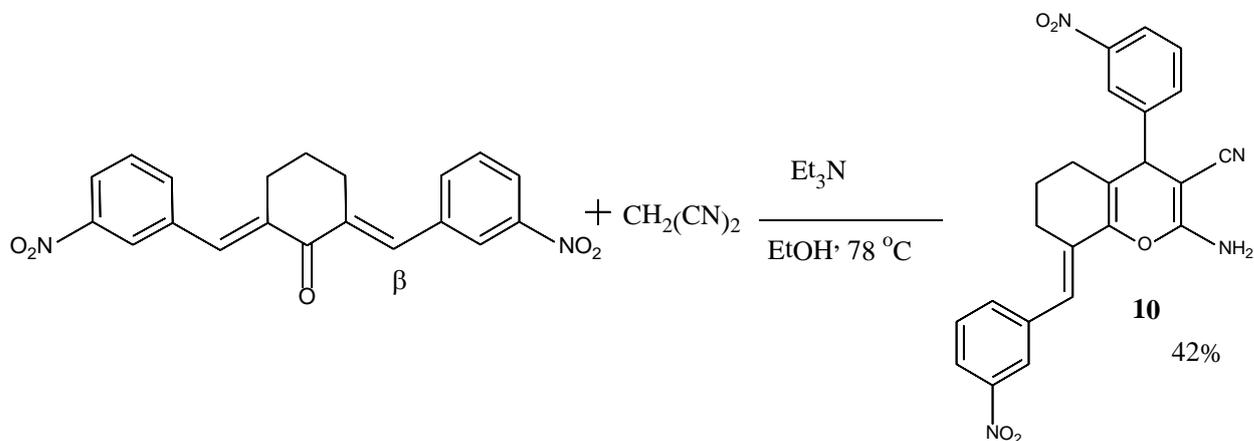
Субстратами служили диеноны циклогексанового ряда, содержащие 3-нитрофенилметиленовый заместитель при варьировании второй терминальной группы (фенил, 5-метилфуран-2-ил, 4-метоксифенил, фуран-2-ил). Реакции проводились при кипячении эквимольных количеств реагентов в этаноле в условиях основного катализа (Et_3N). При этом были получены 2-этокси-4-(3-нитрофенил)-8-арил(гетарил)метилен-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрилы **6-9** с выходами 25-35%.

Применение триэтиламина вместо используемого ранее для симметричных субстратов гидроксида натрия значительно упрощает выделение и очистку продуктов.

Реакции протекают региоспецифично по β -центру со стороны акцепторного нитрофенильного заместителя.



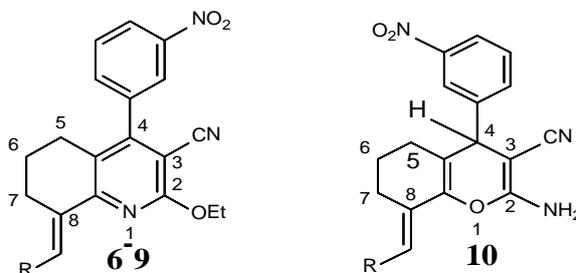
При проведении реакции 2,6-(3-нитрофенилметилен)циклогексанона с малондинитрилом в тех же условиях неожиданно был получен продукт O-гетероциклизации- 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**10**) с выходом 42%.



Характеристики полученных соединений представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Характеристики тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов 6-9 и тетрагидрохромен-3-карбонитрила 10.



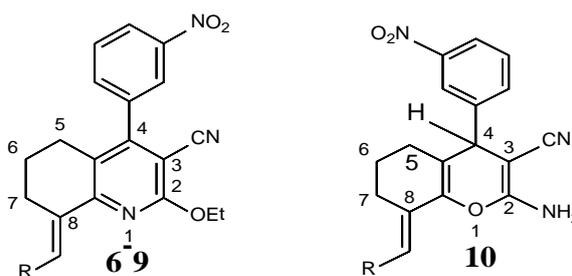
№ соедин-ия	R	Rf (бензол: этилацетат = 9:1)	Т пл. °С	Выход, %	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %		
						C	H	N
6	Ph	0.44	204-206	29	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	$\frac{72.92}{72.99}$	$\frac{5.31}{5.11}$	$\frac{10.56}{10.22}$
7	(4-CH ₃ O) C ₆ H ₄	0.52	190-192	35	C ₂₆ H ₂₀ N ₃ O ₄	$\frac{71.01}{71.23}$	$\frac{4.68}{4.57}$	$\frac{10.11}{9.59}$
8	5-CH ₃ -фуран-2-ил	0,63	180-182	27	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	$\frac{70.35}{70.26}$	$\frac{4.45}{4.92}$	$\frac{9.10}{9.84}$
9	Фуран-2-ил	0,24	217-220	25	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₄	$\frac{68.22}{68.83}$	$\frac{4.11}{4.74}$	$\frac{10.85}{10.47}$
10	(3-NO ₂) C ₆ H ₄	0.37	221-224	42	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₅	$\frac{64.01}{64.19}$	$\frac{4.10}{4.19}$	$\frac{13.70}{13.02}$

Состав и строение полученных соединений **6-10** установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров.

В ИК-спектрах соединений **6-9** присутствуют валентные колебания этокси ($2905-2941\text{ см}^{-1}$), цианогрупп ($2187-2197\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{C}$ связи ($1639-1670\text{ см}^{-1}$), нитрогруппы ($\nu_{\text{as}}\text{ NO}_2\ 1524$, $\nu_{\text{s}}\text{ NO}_2\ 1340\text{ см}^{-1}$), набор частот пиридинового кольца (1605 , 1570 , 1500 см^{-1}). Для соединения **10** характерными являются валентные колебания амина (3264 , 3207 см^{-1}), циано-групп (2196 см^{-1}) и сопряженной эфирной связи (1125 см^{-1}) (табл. 5.).

Таблица 5.

ИК-спектры тетрагидрохиолин-3-карбонитрилов **6-9 и тетрагидрохромен-3-карбонитрила **10** (ν , см^{-1}).**



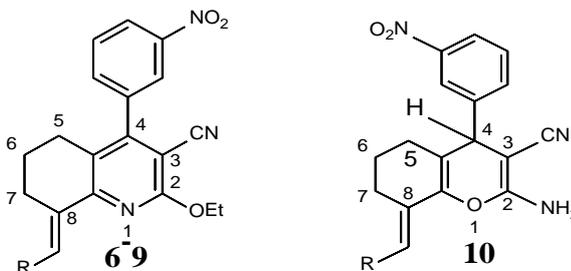
№ соедин-ия	R	NH ₂	CH ₂ (алиц.)	CN	-C=C-	NO ₂	=C-H (δ)
6	Ph	-	2917-2829	2195	1660	1524, 1340	941
7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-	2935-2826	2191	1670	1521, 1348	927
8	5-CH ₃ Fu	-	2935-2835	2194	1641	1527, 1330	945
9	Fu	-	2929-2827	2187	1658	1520, 1335	936
10	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3264, 3207	2918-2864	2196	1643	1523, 1350	916

В ЯМР ^1H спектрах характеристичными являются сигналы протонов этоксигруппы (т., 1.60 м.д.; кв., 4.28 м.д.) и винильного протона (6.10-7.07 м.д.), положение которого зависит от природы заместителя при β' -центре, что

является критерием для определения направления азоциклизации с участием нитрофенилметиленового фрагмента: электроноакцепторный заместитель вызывает сдвиг сигнала винильного протона в область слабого поля, электронодонорный сдвигает сигнал в более сильное поле. В ЯМР ^1H спектре соединения **10** ключевыми являются сигналы протонов аминогруппы (с., 6.41 м.д.), H^4 (с., 4.63 м.д.), винильного протона (с., 6.60 м.д.) (табл. 6).

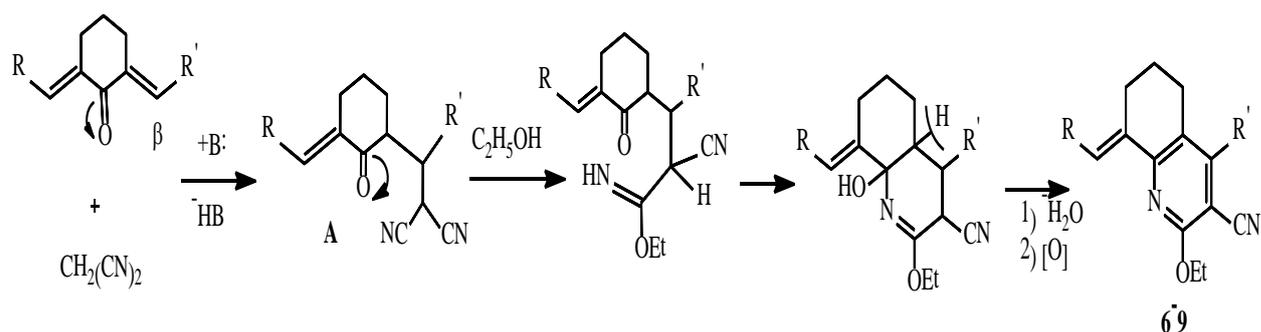
Таблица 6.

ЯМР ^1H спектры тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **6-9** и тетрагидрохромен-3-карбонитрила **10** (δ , м.д.).



№ соединения	R	Аромат. протоны	=C-H	-CH ₂ -CH ₃	H ₅ -H ₇	-CH ₃	H ⁴	NH ₂
6	Ph	7.06-8.19, м.	6.31, с.	4.28-4.32, кв. 2.05-2.09, т.	1.64-2.29, м.	-	-	-
7	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	6.91-8.18, м.	6.10, с.	3.79-3.98, кв. 2.16-2.13, т.	1.60-2.18, м.	4.26, с.	-	-
8	5-CH ₃ Fu	7.61-8.18, м.	6.76, с.	4.12-4.26, кв. 1.98-2.03, т.	1.68-2.31, м.	-	-	-
9	Fu	7.30-7.41, м.	6.91, с.	4.12-4.28, кв. 2.14-2.18, т.	1.61-2.79, м.	-	-	-
10	3-NO ₂ C ₆ H ₄	7.61-8.24, м.	6.60, с.	-	2.09-3.05, м.	-	4.63, с.	6.41, с.

С учетом литературных данных, вероятная схема образования гидрохиолин-3-карбонитрилов включает атаку метиленовой компоненты β -атом углерода со стороны 3-нитрофенилметиленового фрагмента, присоединение этанола по цианогруппе, внутримолекулярную азоциклизацию, дегидратацию, ароматизацию. Образование хромен-3-карбонитрила **10** обусловлено енолизацией Михаэлевского аддукта из-за наличия электроноакцепторных заместителей.



Таким образом, терминальные заместители в диеноне и условия определяют направление их реакций с мягким С-нуклеофильным реагентом (малодинитрилом), которые проходят как первичное присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной N- (EtOH-Et₃N) или O-циклизацией (ДМФА-пиперидин). Образование региоизомерных продуктов проходит в реакциях кросс-сопряженных циклогексадиенонов, не содержащих электроноакцепторные терминальные группы (нитрофенил).

Публикации автора:

1. Калугина А.С., Никулин А.В. / Кросс-сопряженные диеновые производные циклогексана и малодинитрил в синтезе замещенных гидрохиолинов 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., Бурьгин Г.Л., Кривенько А.П. / Антимикробная активность тетрагидрохиолинкарбонитрилов. // 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. 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. P. 89 – 93.

