

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 некоторые реакции гидрохиолин(хромен)карбонитрилов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IV_ курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт Химии

Скляр Анны Евгеньевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

А.П. Кривенько
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

подпись, дата

О.В. Федотова
инициалы, фамилия

Саратов 2020

Введение

Внимание ученых к химии хинолин(хромен)карбонитрилов и хроменопиримидинов обусловлено высокой биологической активностью этих соединений за счёт наличия фармакофорных фрагментов в их структуре, которые придают им противораковые, цитотоксичные, антиоксидантные, антипролиферативные, противомикробные свойства. [1-8]

В литературе широко представлены способы получения гидрохинолин(хромен)-3-карбонитрилов на основе бис(арилиден)циклоалканонов симметричного строения и малонодинитрила под действием основных катализаторов (пиперидин, пиразин, триэтиламин, L-пролин, алкоголяты натрия) и их реакции.

Реакции бис(арилиден)циклогексанонов несимметричного строения начали изучаться на кафедре органической и биоорганической химии СГУ. К этому моменту до сих пор полностью не раскрыто влияние замещающих групп субстрата на направление реакции, а также практически не изучены реакции образующихся гидро(хромен)хинолинкарбонитрилов. В продолжении этих исследований выполнена настоящая работа.

Цель работы: синтез и реакции арилзамещенных хроменкарбонитрилов.

Задачи исследования:

- Конденсация Михаэля 2-(4-метоксифенилметилен)-6-фенилметиленциклогексанона с малонодинитрилом;
- Выявление направления реакции, изомерного состава продуктов;
- Опыт по ацилированию полученных арилзамещенных хроменкарбонитрилов (по аминогруппе)
- Опыт по азациклизации полученных арилзамещенных хроменкарбонитрилов (по амино- и цианогруппе);
- Установление состава и строения новых соединений (элементный анализ, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопия);

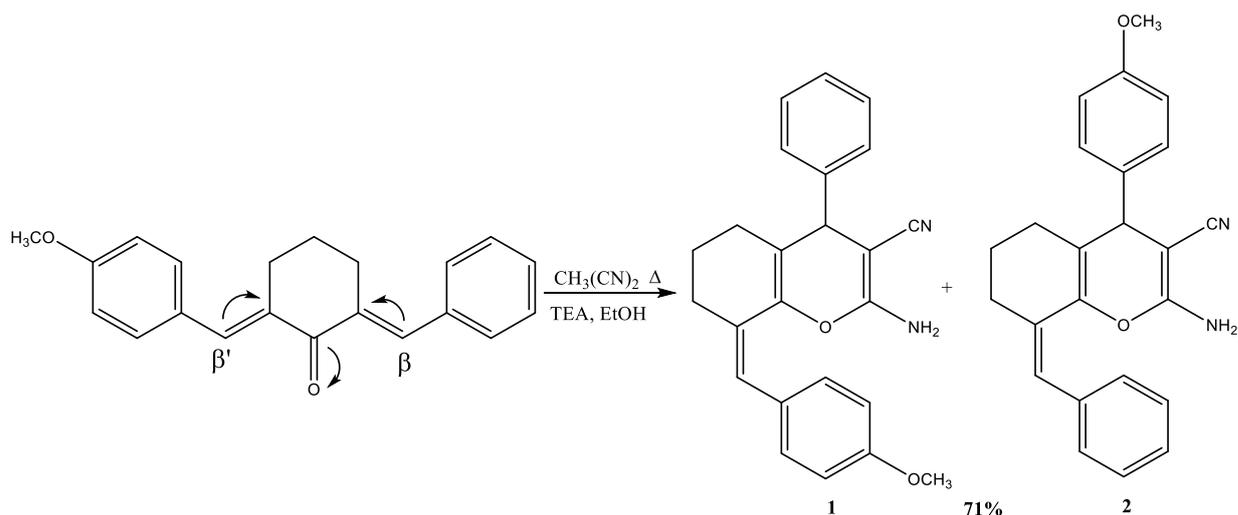
Работа выполнена на 42 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 2 глав, заключения. Содержит 5 таблиц, 4 рисунка, инструкцию по охране труда и технике безопасности, список использованных источников (содержит 24 наименования).

Основное содержание работы

Первая глава выпускной квалификационной работы посвящена литературному обзору, который включает в себя способы получения хромен(хинолин)карбонитрилов. Наиболее распространенным является синтез на основе кросс-сопряженных диенонов (симметричных и несимметричных) и динитрила малоновой кислоты в присутствии различных катализаторов и растворителей.

Если синтез гидрохинолин(хромен)карбонитрилов представлен достаточно, то их реакции изучены мало. Наличие циано- и аминогрупп и их взаимное расположение предполагает образование аннелированных N- и O-гетероциклических систем.

Нами впервые осуществлена реакция 2-фенилметилен-6-(4-метоксифенилметилен)циклогексанона с малондинитрилом при кипячении эквимольных количеств в этиловом спирте в условии основного катализа (триэтиламин). При этом были получены изомеры 2-амино-8-(4-метоксифенилметилен)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3карбонитрил (1) и 2-амино-8-фенилметилен-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2) с суммарным выходом 71%.



Состав и строение полученных соединений охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии.

В ИК-спектре полученных соединений обнаруживаются сигналы валентных колебаний характерных для амино-группы ($3369, 3468 \text{ см}^{-1}$), циано-группы (2190 см^{-1}), алицикла ($2946\text{-}2834 \text{ см}^{-1}$), связи -C=C- ($1671\text{-}1635 \text{ см}^{-1}$) и сопряженной эфирной связи C-O-C (1252 см^{-1}).

В ЯМР ^1H спектре присутствует характеристичный синглет протона H^4 (с., $3.94, 3.98$ м.д.), сигналы протонов алицикла (м., $1.55\text{-}2.85$ м.д.), ароматического кольца (м., $7.17\text{-}7.41$ м.д.), метоксильной группы (с., $3.79, 3.81$ м.д.), группы NH_2 (с., 7.01 м.д.) и сигнал винильного протона (с., $6.04, 6.06$ м. д.).

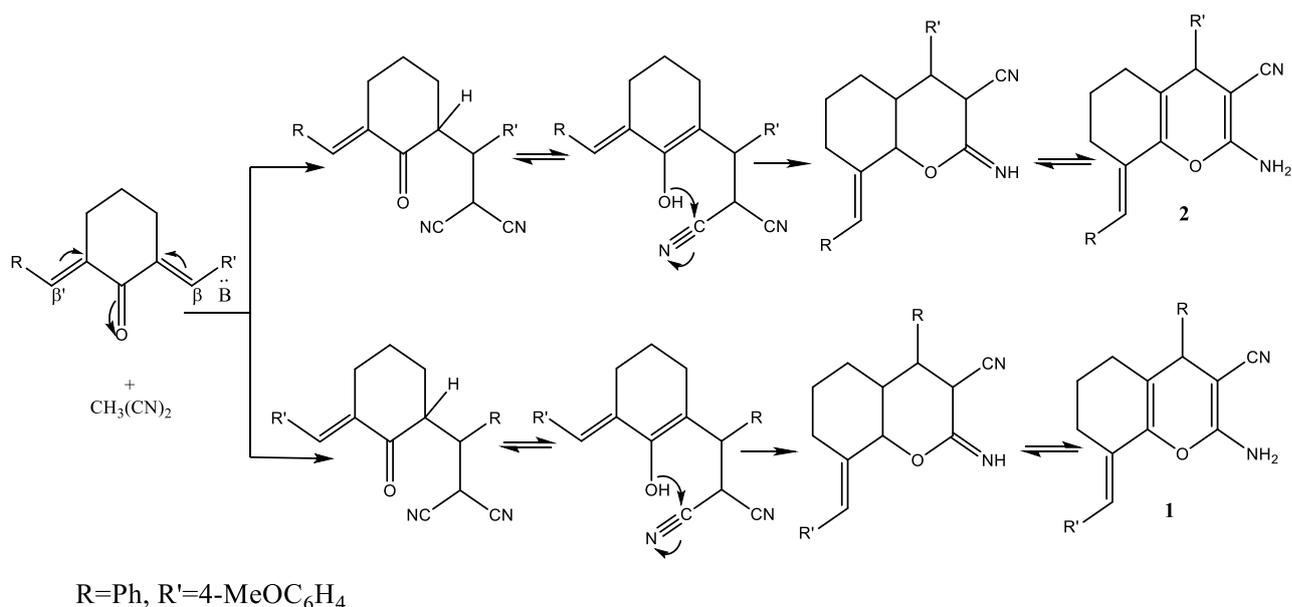
Два сигнала протона H^4 и винильного протона в спектре ЯМР ^1H доказывает образование изомеров по положению заместителя при 4 углеродном атоме и 8 углеродном атоме и позволяет вычислить их соотношение по интегральной зависимости. Соотношение изомеров 1:2 по протону H^4 составляет 1.5:1, а по винильному протону 1.1:1.

В данном случае оба заместителя (фенил-, 4-метоксифенил-) являются донорными, поэтому частичный положительный заряд на β и β' центрах почти эквивалентен, что и объясняет соотношение изомеров. Характеристика полученных соединений приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика 2-амино-8-(4-метоксифенилметилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила(1) и 2-амино-8-фенилметилиден-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила(2).

| № Соединения | Тпл., °С | Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1) | Вычислено/Найдено, % | ИК (КВг), см ⁻¹ | ЯМР 1H, м.д. | Выход, % |
|--------------|----------|--|--|--|---|----------|
| 1 | 198-199 | 0,81 | C 77,80/76,60 H 5,94/5,56 N 7,56/7,74 | 3369, 3468 (NH ₂); 2191 (CN); 1632-1673 (C=C); 1027 (C-O-C) | 1.55-1.71 (м., H6) 1.86-1.98 (м., H5) 2.69-2.85 (м., H7) 3.94 (с., H4) 3.79 (с., OCH ₃) 6.06 (с., =C-H) 7.01 (с., NH ₂) 7.17-7.41 (м., Ar) | 71 |
| 2 | | | | | 1.55-1.71 (м., H6) 1.86-1.98 (м., H5) 2.69-2.85 (м., H7) 3.98 (с., H4) 3.81 (с., OCH ₃) 6.04 (с., =C-H) 7.01 (с., NH ₂) 7.17-7.41 (м., Ar) | |

Предположительный механизм данной реакции идет по пути конденсации Михаэля с последующей кето-енольной таутомерией и внутримолекулярной O-циклизацией. Атака нуклеофила по β или β' центру определяется природой заместителя. Электроноакцепторные группы увеличивают частичный положительный заряд на атоме C, что облегчает нуклеофильную атаку.



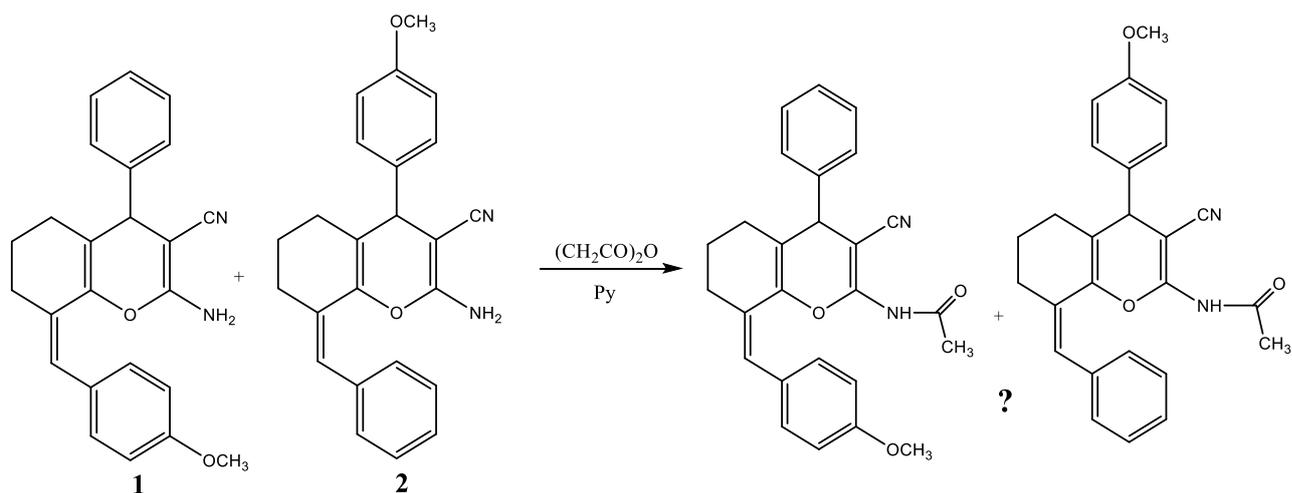
Изомерные арилзамещенные хроменкарбонитрилы образуются приблизительно в равных количествах (по данным ЯМР ¹H) с незначительным преимуществом одного из них, что объяснено с помощью схемы их образования.

Полученные нами хромен-3-карбонитрилы 1 и 2 были введены в реакцию с уксусным ангидридом при основном катализе (пиридин) и кислотном катализе (серная кислота) с целью ацилирования по аминогруппе и азациклизации по amino- и цианогруппе.

Реакция хроменов 1,2 с уксусным ангидридом в условии основного катализа (пиридин) прошла в направлении образования нового соединения, но не полностью, так как на тонкослойной хроматографии продукта мы наблюдали пятно исходной смеси соединений 1,2.

Исходя из уже известных [9] и полученных нами данных, мы предполагаем, что в этих условиях могло произойти ацилирование аминогруппы без дальнейшей циклизации. Установление строения и структуры полученного соединения с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии является для нас перспективой в продолжении данных исследований.

Предполагаемая схема реакции:

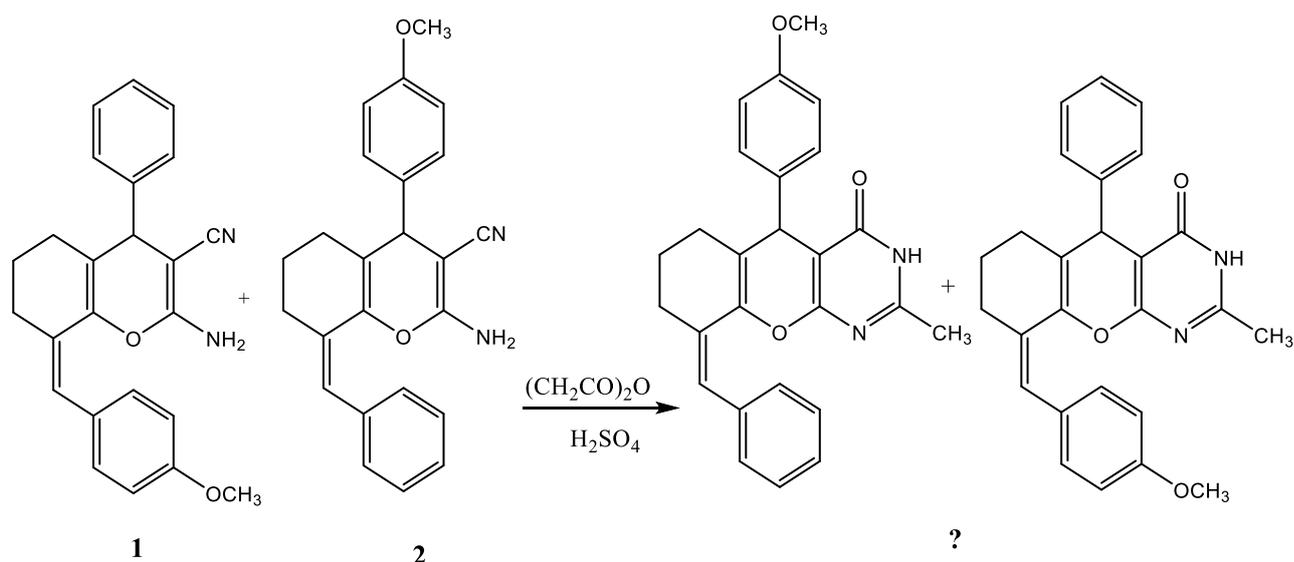


В условии кислотного катализа реакция прошла быстро за 15 минут с образованием продукта с большим выходом.

На контрольной ТСХ не наблюдалось пятен исходных реагентов, поэтому мы предполагаем, что реакция прошла до конца. Rf пятна нового соединения отличается от Rf исходных хроменов и от Rf продукта, полученного в реакции с основным катализом.

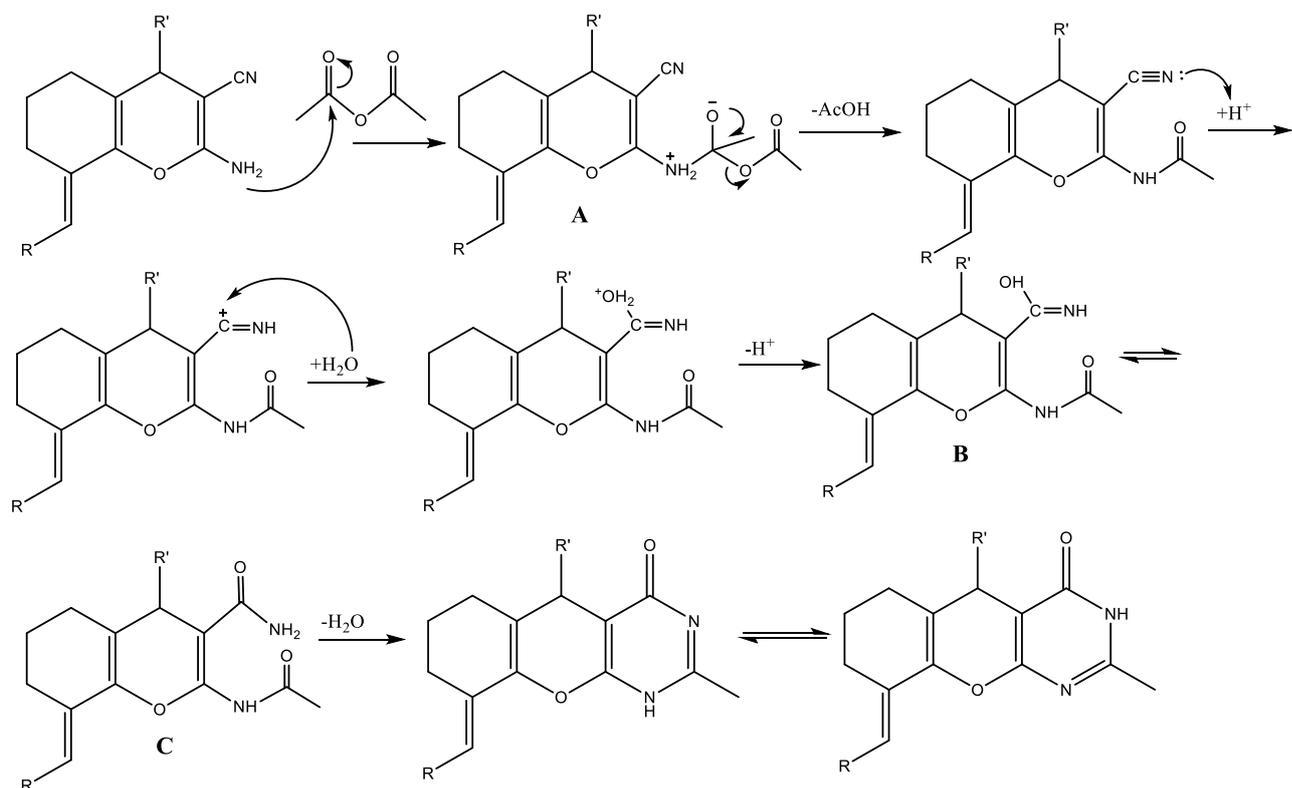
Так как данная реакция осуществлялась по известной методике [9], мы можем предположить, что реакция пошла в сторону образования хромено[2,3-d]пиримидинов. Для подтверждения данного вывода, полученный продукт необходимо охарактеризовать с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии.

Предположительная схема реакции:



Исходя из уже известных данных [20], мы предполагаем следующую схему образования хромено[2,3-d]пиримидинов.

При взаимодействии 2-амино-хромен-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом происходит ацилирование аминогруппы с образованием промежуточного соединения А. Дальнейшее протонирование и гидролиз цианогруппы приводит к образованию интермедиата В, который претерпевает кето-енольную таутомерию с образованием соединения С. Промежуточное соединение С подвергается внутримолекулярной дегидратации и циклизации. Полученный в ходе циклизации продукт подвергается amino-иминной таутомерии с образованием хромено[2,3-d]пиримидина.



Таким образом, нами были проведены опыты по ацилированию и гетероциклизации исходных хроменокarbonитрилов. На основании данных тонкослойной хроматографии и литературных аналогий сделаны предположения о получении индивидуальных соединений, для установления состава и строения которых требуется элементный анализ и спектральные характеристики.

Выводы

1. Впервые осуществлен синтез новых изомерных по положению арильных заместителей хроменкарбонитрилов посредством конденсации Михаэля 2-(4-метоксифенилметилен)-6-бензилиденциклогексанона с малонодинитрилом.
2. Изомерные арилзамещенные хроменкарбонитрилы образуются практически в равных количествах (по данным ЯМР ^1H) с незначительным преимуществом одного из них, что объяснено с помощью схемы их образования.
3. Проведены опыты по ацилированию и гетероциклизации исходных хроменкарбонитрилов. На основании данных тонкослойной хроматографии и литературных аналогий сделаны предположения о получении индивидуальных соединений, для установления состава и строения которых требуется элементный анализ и спектральные характеристики.
4. Состав и строение полученных изомерных хроменов установлены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии.

Список литературы

1. Cytotoxicity and Apoptosis Inducing Activities of 2-Amino-4H-chromene-3-carbonitrile Derivatives Loaded on Gold Nanoparticles Against Human Breast Cancer Cell Line T47D / Z. Saffari, M.F. Zarabi, H. Aryapour, A. Foroumadi, A. Farhangi, S. Ghassemi, A. Akbarzadeh // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. **2014**. 30(2). P.140–149.
2. An atom efficient, solvent-free, green synthesis and antimycobacterial evaluation of 2-amino-6-methyl-4-aryl-8-[(E)-arylmethylidene]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-3-carbonitriles / R.R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, D. Sriram // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2007**. 17(23). P. 6459–6462.
3. Anticancer Activity of Some New Synthesized Tetrahydroquinoline and Tetrahydrochromene Carbonitrile Derivatives / U.W. Hawas, M.A. Al-Omar, A.E. Amr, A.G. Hammam // *American Journal of Applied Sciences*. **2011**. 8. P. 945- 952
4. Antimycobacterial activity of novel 1,2,4-oxadiazole-pyranopyridine/chromene hybrids generated by chemoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides / R. Ranjith Kumar, S. Perumal, J.C. Menéndez, P. Yogeewari, D. Sriram // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2011**. 19(11). P. 3444–3450.
5. 4-Aryl-4H-naphthopyrans derivatives: one-pot synthesis, evaluation of Src kinase inhibitory and anti-proliferative activities / A. Rafinejad, A. Fallah-Tafti, R. Tiwari, A. Shirazi, D. Mandal, A. Shafiee, T. Akbarzadeh // *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2012**. 20(1). P. 100.
6. Synthesis and Evaluation of 2-Amino-4H-Pyran-3-Carbonitrile Derivatives as Antitubercular Agents / C. Chen, M. Lu, Z. Liu, J. Wan, Z. Tu, T. Zhang, M. Yan // *Open Journal of Medicinal Chemistry*. **2013**. 03(04). P. 128–135.
7. A rapid and efficient route to synthesis of 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile derivatives in the presence of L-proline and their antimicrobial activity / A. K. Verma, A. Bishnoi, S. Fatma, A. Srivastava and V. Singh // *Der Pharma Chemica*. **2016**, 8(1). P. 380-391.

8. Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrano[2,3-d]pyrimidine and Pyrano[2,3-d]pyrimidine-5-one Derivatives as New Fused Heterocyclic Systems / N.M. Fawzy, E. A. El-Bordany, G. A. Elsayed // Journal of chemistry. **2017**. P.1-7.
9. Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives. / A. Bedair, H. Emam, N. El-Hady, K. Ahmed, E. Ahmed // Farmaco (Società chimica italiana: 1989). **2002**. 56. P. 965-73.