

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУ-
ДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биорганической химии

наименование кафедры

**Реакции кросс-сопряженных диеновых производных циклогексана
с С- и N-нуклеофильными реагентами в синтезе замещенных хроме-
нов, хиназолинов, родственных веществ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) II курса 251 группы

направления 04.04.01 – «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

А.Ю.Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2022

Актуальность работы. В литературе широко представлены реакции кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана с C- и N-нуклеофильными реагентами с образованием кислородсодержащих (хромены) и азотсодержащих (хиназолины) гетероциклических систем. Актуальность исследований в химии гидрохиназолинов и гидрохроменов объясняется их высокой биологической активностью (цитотоксичная, антиоксидантная, антипролиферативная, противомикробная). Модификация данных систем, посредством аннелирования к гетероциклам, галогенирования или алкилирования зачастую повышает биологическую активность и открывает возможности для последующих реакций. Если синтез гидрохроменов и гидрохиназолинов представлен в многочисленных публикациях, то их реакции остаются малоизученными и дают перспективу постановки исследований в этом направлении.

Цель работы: Синтез и изучение реакций замещенных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов и 2-цианоиминогексагидрохиназолинов.

Работа выполнена на 78 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 3 глав, выводов, приложения. Содержит 20 таблиц, 42 рисунка, инструкцию по охране труда и технике безопасности, список использованных источников (содержит 30 наименований).

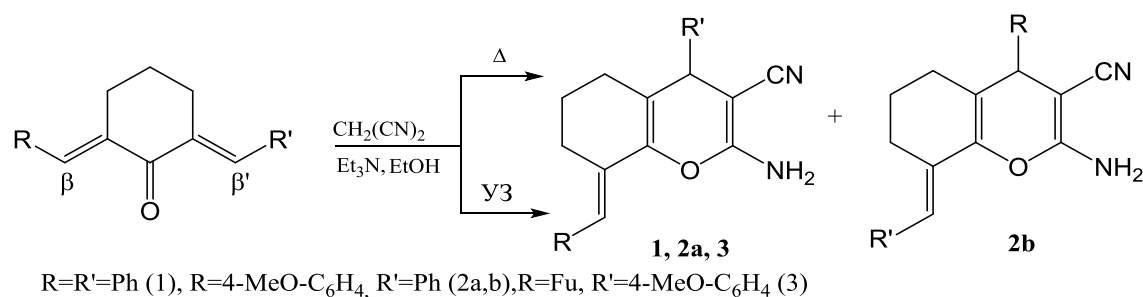
Основное содержание работы

Первая глава выпускной квалификационной работы посвящена литературному обзору, который включает в себя реакции 2,6-диарилметиленциклогексанонов с C- и N-нуклеофильными реагентами.

1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

Нами впервые проведена реакция кросс-сопряженных циклогексадиенов несимметричного и симметричного строения с электронодонорными терминальными заместителями (Ph, Fu, 4-MeOC₆H₄) с малондинитрилом (эквимольные количества реагентов, этиловый спирт, триэтиламин) при термической и ультразвуковой активации. При этом были получены ранее известные и но-

вые 2-амино-4-арил(гетарил)-8-арил(гетарил)метилен-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-хромен-3-карбонитрила 1, 2a,b, 3.



Использование ультразвуковой активации позволило уменьшить время реакции (с 2-3,5 час. до 30-40 мин.) при сохранении выходов продуктов, снизить температуру (с 78 °С до 20 °С) и получить целевые продукты не требующие очистки (табл. 1).

Таблица 1– Синтез соединений 1-3 в условиях термической и УЗ-активации

№ соед.	Тпл, °С	Условия реакции			
		Термическая активация (78 °С)		УЗ-активация (20 °С)	
		Время, ч	Выход, %	Время, мин	Выход, %
1	228-229	2	80	20	88
2a,b	198-199	3	71	40	86
3	202-203	3,7	86	40	85

Использование несимметричных субстратов - 2-фенилметилен-6-(4-метоксифенил)метиленциклогексанона, 2-фурилметилен-6-(4-метоксифенил)метиленциклогексанона привело к образованию смеси изомеров 2-амино-8-(4-метоксибензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (2a) и 2-амино-8-бензилиден-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (2b) и индивидуальному 2-амино-8-фурфурилиден-4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилу (3), что можно объяснить расположением фуранового цикла в одной плоскости с С=С-С=О фрагментом субстрата, что приводит к регибридиза-

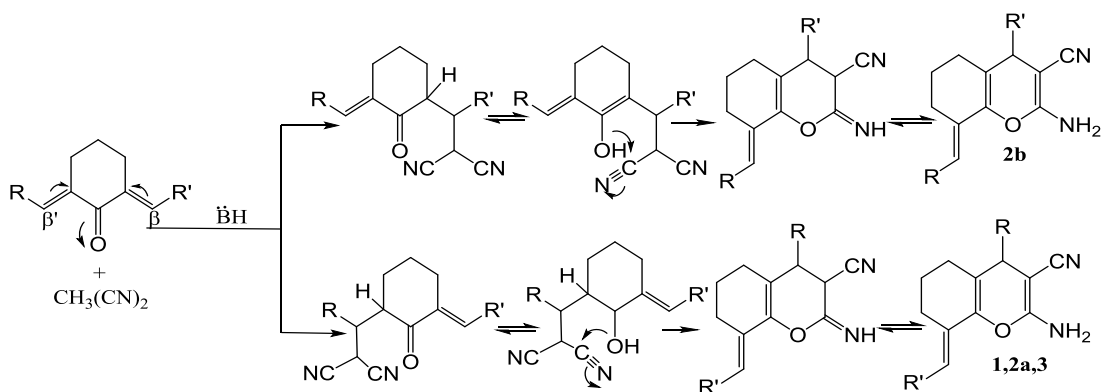
ции электронной плотности и как результат предпочтительной атаке нуклеофильного реагента со стороны арилметиленовой группы.

В ИК-спектрах полученных соединений присутствуют полосы валентных колебаний, амино ($3369, 3468 \text{ см}^{-1}$), циано (2190 см^{-1}) групп, сопряженной эфирной связи C-O-C (1027 см^{-1}), сохранением валентных колебаний алицикла, связи -C=C-, C-O-C (Fu) и деформационных колебаний связи =CH.

В ЯМР ^1H спектре ключевыми сигналами являются синглеты протонов H^4 (с., 3.94 м.д.), и группы NH_2 (с., 7.01 м.д.) с сохранением сигналов протонов алицикла, ароматического кольца, метоксильной группы и винильного протона.

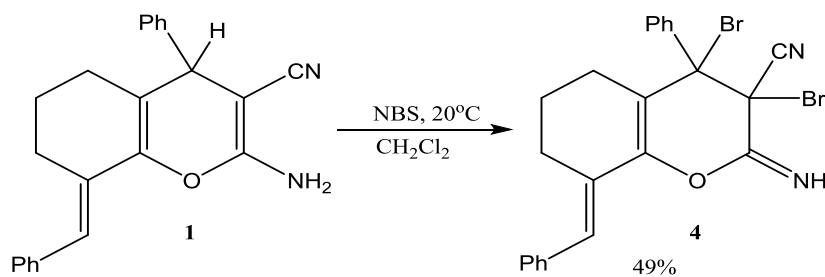
Удвоение сигналов H^4 и винильного протонов в спектре ЯМР ^1H подтверждает образование изомеров по положению заместителя при 4 и 8 углеродных атомах, соотношение которых по интегральной зависимости составляет 1.5:1.

На основе литературных данных, схема образования включает конденсацию Михаэля с последующей кето-енольной таутомерией и внутримолекулярной O-циклизацией.



1.2 Бромирование 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

Нами на примере 8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-4Н-тетрагидрохроменкарбонитрила (1) было проведено бромирование по Циглеру 2-амино-с N-бромсукцинимидом в среде дихлорметана. Реакция протекала по реакционным центрам гетерофрагмента с образованием 8-бензилиден-3,4-дибром-2-имино-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила (4).



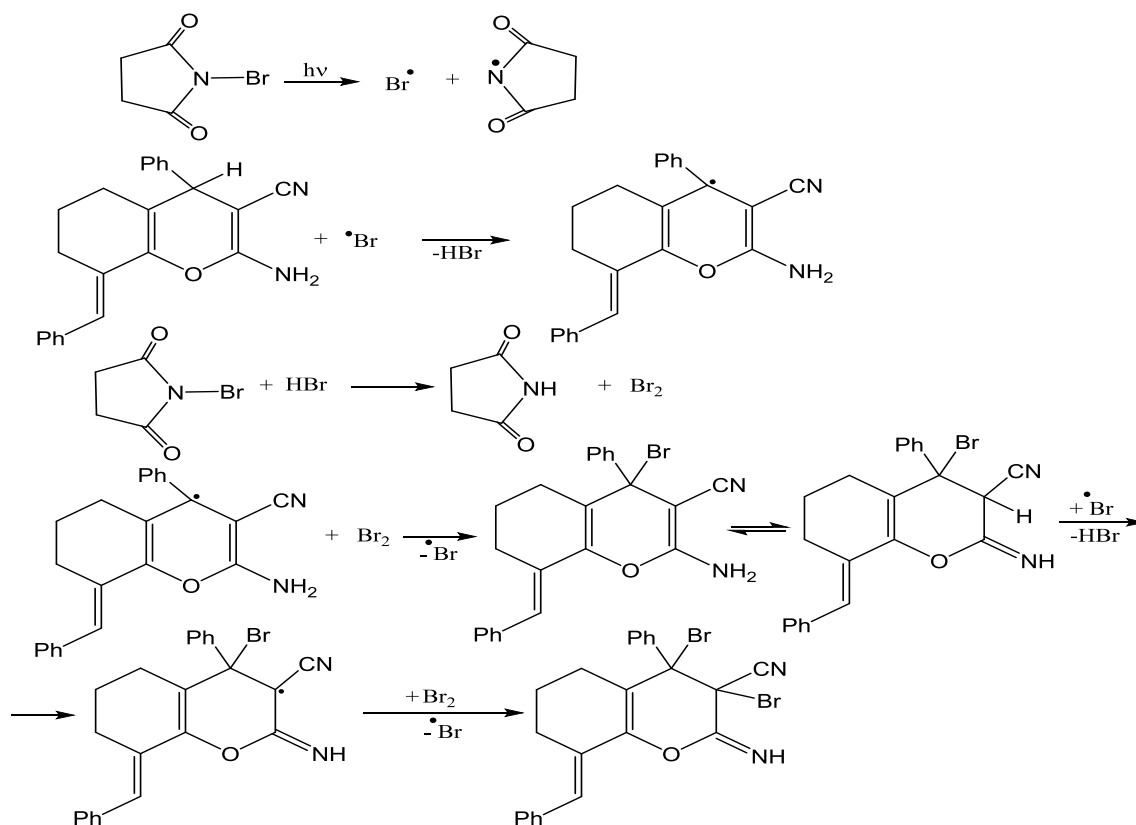
В ИК-спектре соединения 4 появляются полосы валентных колебаний NH-группы (3426 см^{-1}) и связей C-Br ($761, 698 \text{ см}^{-1}$), пропадает валентное колебание первичной аминогруппы.

В ЯМР ^1H спектре появляется слабоинтенсивный сигнал протона NH (с. 10.03 м.д.) и пропадают синглеты протонов H^4 и аминогруппы.

В ЯМР спектре ^{13}C присутствуют 5 сигналов sp^3 гибридных атомов углерода ($22,04 (\text{C}^5)$, $22,99 (\text{C}^6)$, $26,80 (\text{C}^7)$, $40,40 (\text{C}^3)$, $45,97 (\text{C}^4)$) по сравнению с четырьмя сигналами ($\text{C}^4, \text{C}^5, \text{C}^6, \text{C}^7$) в исходном соединении.

В спектре ЯМР HSQC отсутствует характеристичная корреляция H^4/C^4 , что подтверждает замещение по бензильному атому углерода пиранового кольца.

Бромирование протекает по радикальному механизму. N-Бромсукцинимид под действием света подвергается гомолитическому разрыву с образованием бром- и сукцинимид-радикалов. Реакция первоначально протекает по бензильному атому C^4 , далее следует аминно-иминная таутомерия, которая открывает возможности для дальнейшего замещения. Бромирование по алициклу не реализуется возможно из-за пространственных факторов и меньшей стабильности промежуточно возникающих вторичных радикалов.

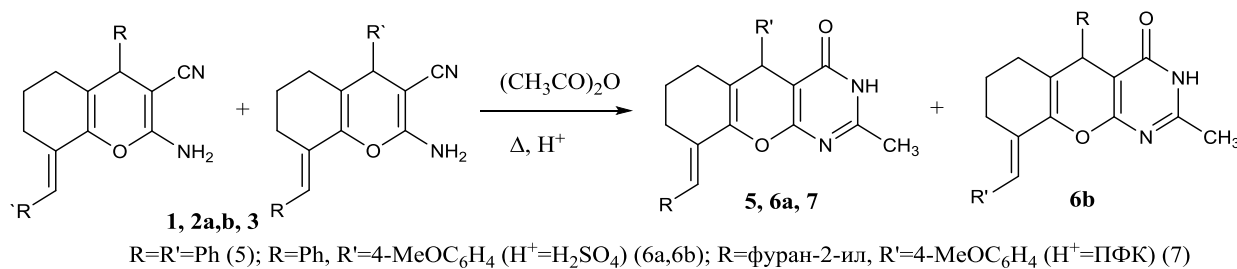


1.3 Аннелирование пиримидинового цикла к 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилам

Вицинальное расположение циано и аминогрупп в 2-аминохромен-3-карбонитрилах создает возможности для гетероаннелирования. В литературе известны примеры гетероциклизации 2-амино-3-цианопиранов под действием уксусного ангидрида в условиях кислотного катализа, однако использование хроменовых систем в данной реакции в литературе не представлено и нами проводилось впервые.

При действии уксусного ангидрида, как циклизующего реагента и растворителя, аминохроменкарбонитрилы 1, 2a,b, 3 подвергаются кислотнокатализируемой гетероциклизации (H_2SO_4 , для ацидофобной фурил-замещенной системы 3 – полифосфорная кислота) с образованием 9-бензилиден-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (5), смеси изомеров 9-(4-метоксибензилиден)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (6a) и 9-бензилиден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (6b)

и9-(фуран-2-илметилен)-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (7) с выходами 62-95%.



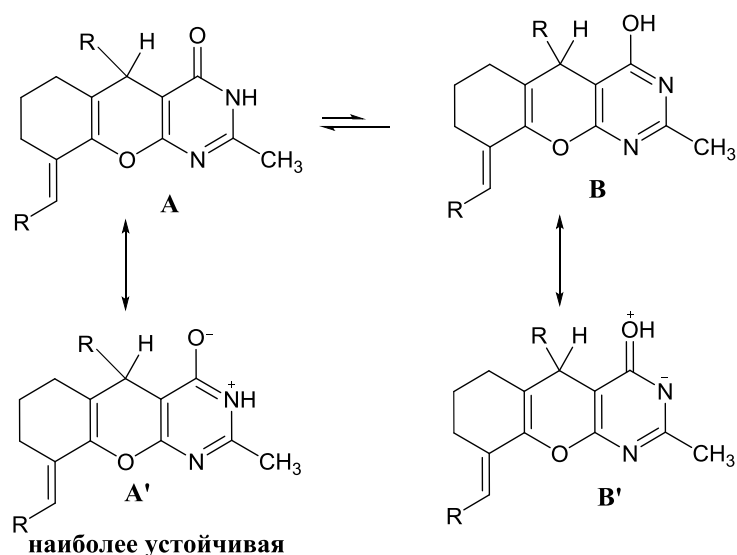
В ИК-спектре соединений 5-7 отсутствуют полосы поглощения циано-группы, характерные для исходных соединений, появляется широкая интенсивная полоса в области $3106-2700\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям NH-группы пиримидинового кольца.

В ЯМР 1H спектре появляются сигналы протонов 2- CH_3 (с. 2.32 м.д.) и NH-групп (с. 13.03 м.д.).

В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы, характерные для атомов углерода метильной (20.99-21.21 м.д.), карбонильной групп (165.2 - 165.3 м.д.), наряду с сигналами атомов углерода алицикла, ароматического кольца.

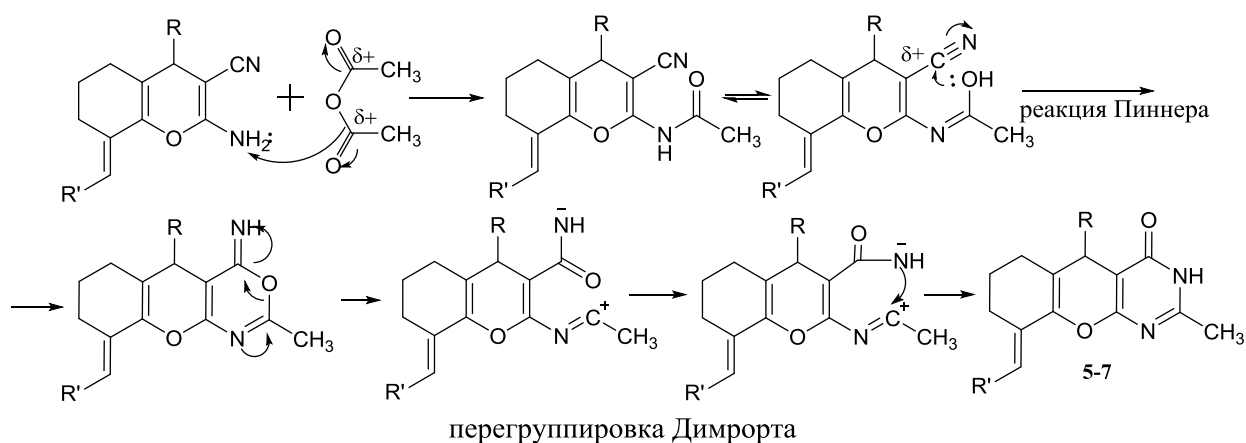
В двумерном спектре HSQC $^1H/^{13}C$ ключевыми являются корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp^3 гибридным атомом углерода H^4/C^4 (4.39 м.д. / 41.52 м.д.; 3.92 м.д. / 43.40 м.д.) и метильной группы CH_3/CH_3 (2.35 м.д. / 20.97 м.д.; 2.22 м.д. / 25.83 м.д.).

Спектральные данные убедительно подтверждают лактамное строение соединений 5-7, хотя можно было предположить возможность их существования в форме таутомеров А, В (лактим-лактамная таутомерия), чему могли способствовать проведение реакций в условиях кислотного катализа и формирование ароматического пиримидинового цикла.



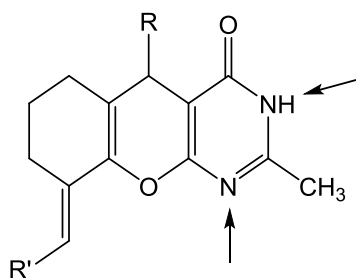
Лактамная форма А подтверждается наличием в ЯМР ^1H спектре сигнала NH-протона (12.94-13.03 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C сигнала карбонильного атома углерода C=O (165.2 - 165.3 м.д.).

Образование хроменопиримидинов можно представить согласно схеме, которая включает первоначальное N-ацетилирование исходного аминокромен-карбонитрила с последующей тандемной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера-Димрота.



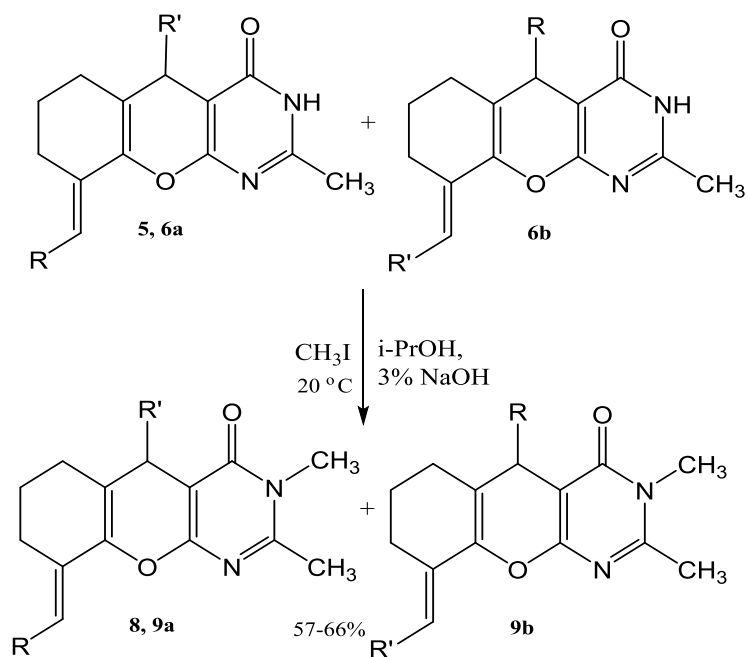
1.4 Метилирование хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов

Нами впервые проведено метилирование хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов 5,6 йодистым метилом в 3% спиртовом растворе NaOH при комнатной температуре.



Реакционные центры хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов, по которым возможно метилирование

Из возможных направлений реакции по амидному и иминному атому азота реализуется образование 9-бензилиден-2,3-диметил-5-фенил-3,4,6,7,8,9-гексагидро-5Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-она (8) и изомеров 9-(4-метоксифенил)метилен-2,3-диметил-5-фенил-3,4,6,7,8,9-гексагидро-5Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-она (9a), 9-бензилиден-2,3-диметил-5-(4-метоксифенил)-3,4,6,7,8,9-гексагидро-5Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-она (9b).



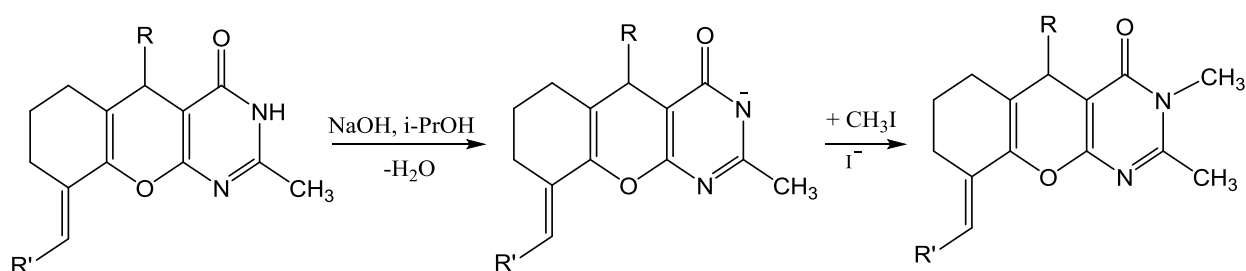
R=R'=Ph (8), R=Ph, R'=4-OCH₃C₆H₄ (9a,b)

В ЯМР ¹H спектре появляются сигналы протонов 3-метильной группы (с. 3.43 м.д.), которые смещены в слабopольную область по сравнению с сигналами протонов 2-метильной группы (с. 2.50-2.52 м.д.) и исчезают сигналы протона NH пиримидинового цикла субстрата.

В спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал атома углерода 3-метильной группы (30.98 м.д.).

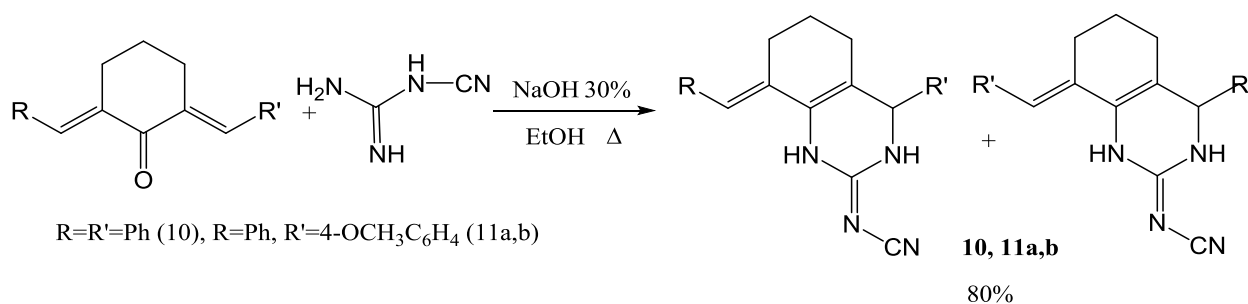
В двумерном спектре НМВС присутствуют корреляции протонов 3-метильной группы с атомом углерода карбонильной группы (3.43/162.4) и корреляции протонов групп 2- CH_3 с атомом углерода 3- CH_3 (2.52/30.98), что подтверждает строение полученных соединений.

Атака йодистого метила протекает как замещение атома водорода на метильную группу вследствие депротонирования NH протона в условиях основного катализа.



1.5 Синтез 2-цианоиминогексагидрохиназолинов

В литературе широко представлены синтезы азагетероциклических систем на основе алифатических халконов и N-цианогуанидина. Нами впервые проведена эта реакция на примере 2,6-дибензилиденциклогексанона и 2-бензилиден-6-(4-метоксифенил)метиленциклогексанона (30% NaOH, EtOH). При этом получены 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин (10) и смесь изомеров 8-(4-метоксифенил)метилен-2-цианоимино-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин (11a), 8-бензилиден-2-цианоимино-4-(4-метоксифенил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин (11b) с выходами 80%.



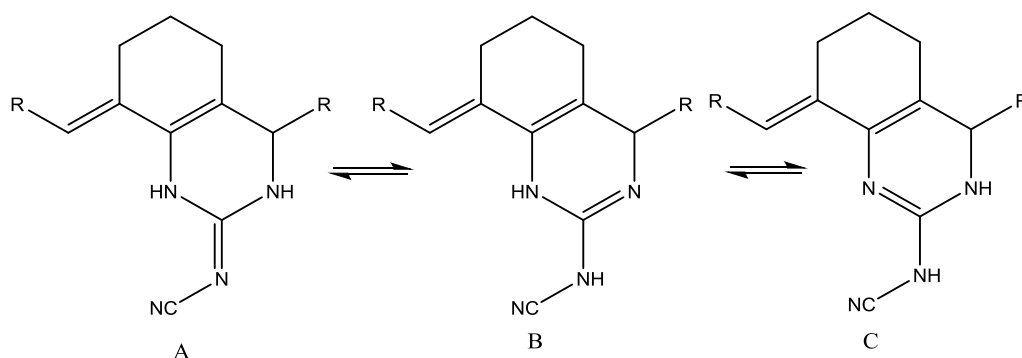
В ИК-спектре соединений 10,11 появляются сигналы валентных колебаний NH (3286 см^{-1}), цианогрупп (2173 см^{-1}), связи C=N (1625 см^{-1}), при сохранении сигналов алицикла, связи C=C и деформационных колебаний связи =CH, присутствующих в субстрате.

В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов NH (с., 3.31, 3.76 м.д.), H^4 (с., 5.12 м.д.), винильного протона, а также протонов алицикла и ароматического кольца.

В спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы атомов углерода цианогруппы (110.00 м.д.), C^4 (33.41 м.д.) с сохранением сигналов атомов углерода алицикла и ароматического кольца.

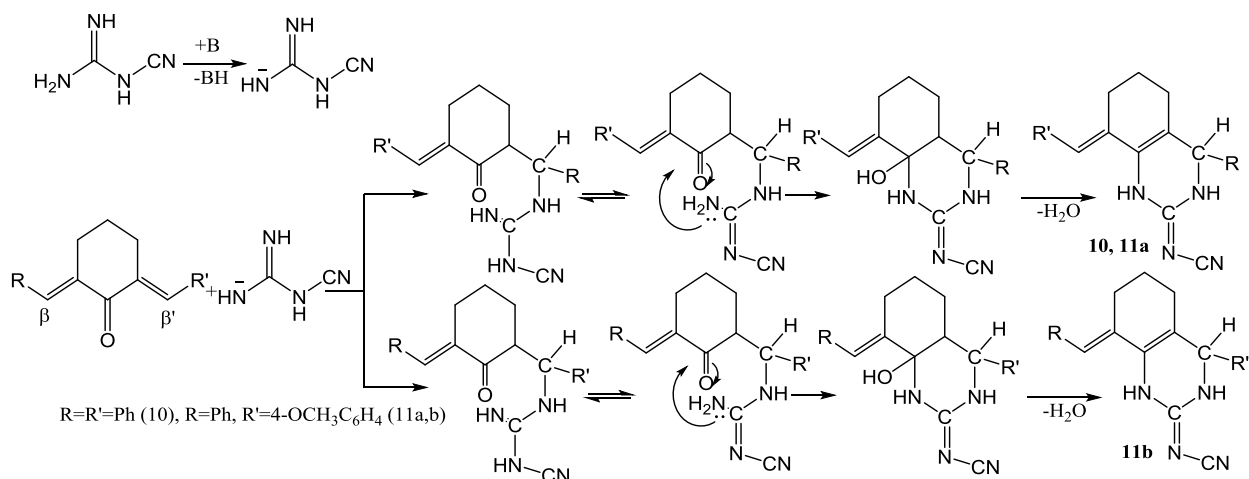
В спектре НМВС присутствует корреляция протонов алицикла с атомами углерода ароматического кольца, C^{4a} , C^{8a} , протона H^4 с атомами углерода C^{4a} , C^{8a} .

2-Цианоиминогексагидрохиназолины могут существовать в трех таутомерных формах:



На основании спектральных данных, можно сделать вывод, что полученные 2-цианоиминогексагидрохиназолины существуют в форме А.

Схема образования 2-цианоиминогексагидрохиназолинов включает первоначальное нуклеофильное присоединение по Михаэлю с последующей имино-аминной таутомерией, внутримолекулярной азоциклизацией и дегидратацией.



1.6 Окислительная ароматизация 2-цианоиминохиназолинов

Окислительная ароматизация для цианоиминохиназолинов проводилась нами впервые на примере 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенилоктагидрохиназолина (10) при использовании хромового ангидрида в уксусной кислоте, нитрита натрия в уксусной кислоте, ранее применяемых для окисления азолопиримидинов, а также 33% перекись водорода в этиловом спирте. В первых двух случаях реакция приводила к образованию 8-бензилиден-2-карбамоиламино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолину (12), с перекисью водорода реакция не пошла. Сравнительная характеристика выходов целевого продукта при использовании различных окислителей представлена в таблице 2.

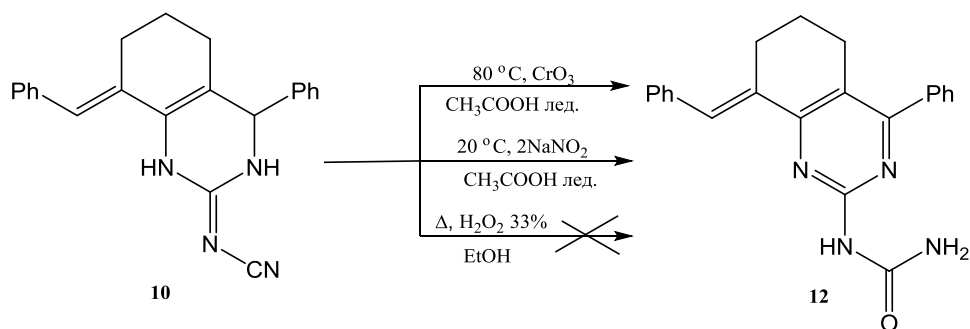


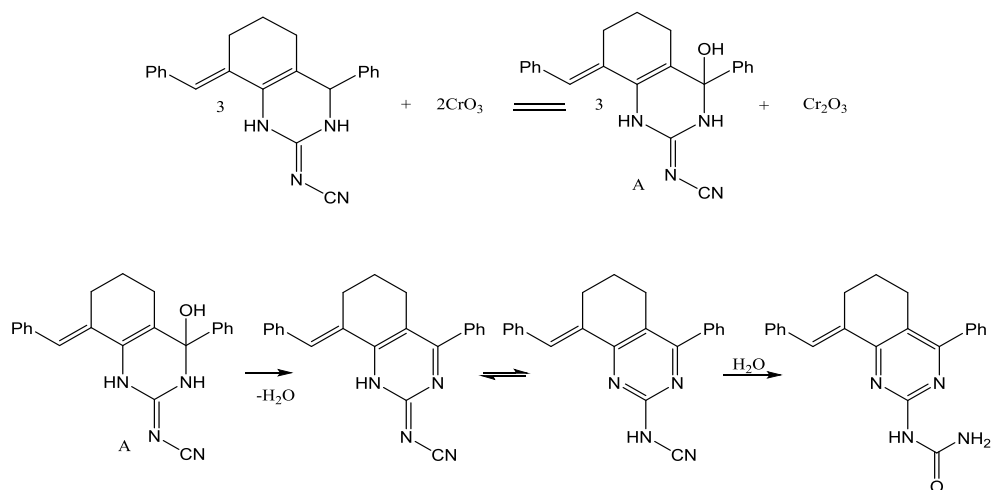
Таблица 2 - Окислительная ароматизация 2-цианоиминогидрохиназолина 12

Окислитель	Контроль реакции	Температура, °C	Выход, %
CrO ₃ /CH ₃ COOH лед.	Cr ₂ O ₃ ↓ (зел.)	80	63
NaNO ₂ /CH ₃ COOH лед.	NO ₂ ↑ (бур.)	20	75

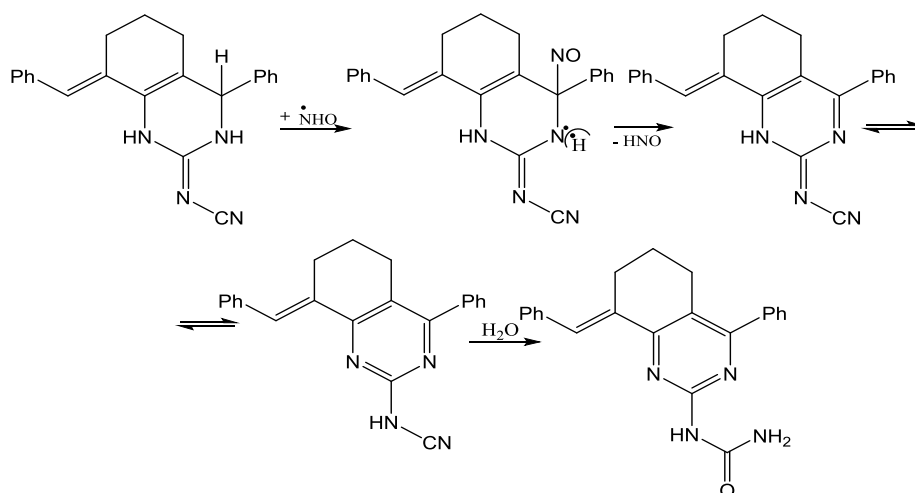
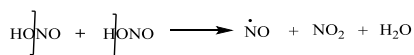
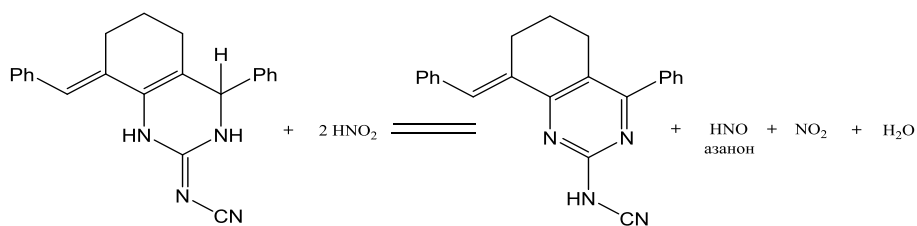
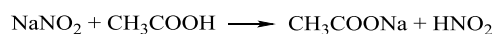
H ₂ O ₂ /EtOH	-	78	-
-------------------------------------	---	----	---

Данные ИК и ЯМР спектроскопии позволяют сделать вывод о том, что реакция останавливается на стадии гидролиза цианогруппы о чем свидетельствуют сигналами I (1697 см⁻¹) и II (1559 см⁻¹) в ИК-спектре и синглетов протонов NH (с. 9.12) и NH₂ (с. 5.40) в ЯМР ¹H спектре.

Вероятная схема ароматизации хромовым ангидридом включает окисление метинового атома углерода пиримидинового цикла, последующую дегидратацию с возникновением ароматического цикла и гидролиз цианогруппы.



Вероятную схему процесса при использовании нитрита натрия можно представить, как радикальную реакцию с участием бензильного атома водорода.



Выводы

1. Получены новые представители ряда 2-аминогидрохромен-3-карбонитрилов, хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов, 2-цианоиминохиназолинов и изучены их реакции (бромирование, гетероаннелирование, алкилирование, окислительная ароматизация).
2. Осуществлен синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов в условиях термической и ультразвуковой активации и установлена предпочтительность последней (сокращение времени, понижение температуры реакции при повышении или сохранении выходов продуктов).
3. Изучены реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов:
 - бромирование по Циглеру, протекающее избирательно по гетерофрагменту с образованием 3,4-дибром-2-иминогексагидрохромен-3-карбонитрила
 - гетероаннелирование с образованием хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов

4. Впервые осуществлено метилирование хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и установлено, что из возможных направлений реакции реализуется образование 2,3-диметилгексагидрохромен[2,3-d]пиримидин-4-онов.
5. Впервые осуществлен синтез 8-арилиден-2-цианоимино-4-арил-1,2,3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолинов посредством конденсации 2,6-арил(гетарил)метиленциклогексанонов с N-цианогуанидином.
6. Проведена окислительная ароматизация под действием различных окислителей 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенилгексагидрохиназолина и обсуждено возможное направление реакции.
7. Состав, строение и соотношение изомеров полученных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC, COSY).

Публикации автора:

1. Никулин А.В., Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Аннелирование пиримидинового, пиридинового цикла к замещенным 4Н-хроменам // ЖОрХ. 2021. Т.57. №10. С.1466-1473.
2. Никулин А.В., Скляр А.Е. Синтез и строение замещенных гексагидрохромен[2,3-d]пиримидин-4-онов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо». 2021. С.667.
3. Скляр А.Е., Пузанов Д.А. Синтез и строение 2-цианоиминогидрохиназолинов на основе N-цианогуанидина и карбонильных соединений // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо». 2022. С.593.
4. Мещерякова А.А., Никулин А.В., Скляр А.Е., Неумоина К.С., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Спектральные характеристики заме-

щенных хроменопиримидинонов и хроменопиридинов с различным типом сочленения колец // материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы SaratovFallMeeting 2021 / под ред. Г.В.Симоненко, В.В.Тучина. – Саратов : Изд-во «Саратовский источник», 2021. С. 66-69.

5. Скляр А.Е, Кривенько А.П. Синтез изомерных арилзамещенных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов на основе 2,6-диарилметилденциклогексанона // Межвуз. сборник науч. трудов XIV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2020. С. 73-75.
6. Скляр А.Е, Пузанов Д.А., Кривенько А.П. Синтез фурилзамещенных соединений ряда аминохроменкарбонитрилов и хроменопиримидинонов // Межвуз. сборник науч. трудов XV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2021. С. 93-95.