

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

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**ЦИКВАЛОН В СИНТЕЗЕ АЗОТ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 2 курса 251 группы

направления

04.04.01 «Химия»
код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Рогова Данила Александровича

фамилия, имя, отчество

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

дата, подпись

А. П. Кривенько
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:
профессор, д.х.н., профессор
должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.Ю. Егорова
инициалы, фамилия

Саратов 2023

Введение

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

Циквалон является эффективным субстратом для синтеза азот- и кислородсодержащих гетероциклов, таких как хиназолины, хроменкарбонитрилы, гидразоны и индазолы. Это объясняется тем, что синтез с использованием циквалона является простым и доступным, благодаря доступности необходимых реагентов.

Реакций циквалона с С- и N-нуклеофильными реагентами изучено очень мало. В работах осуществлены реакции циквалона с гидразином и динитрилом малоновой кислоты с образованием (4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-3-ил)-2-метоксифенола и 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила), однако совершенно не изученными оставались реакции с гетариламинами (тиазол-2-амин, 3-амино-1,2,4-триазол и 4-амино-1,2,4-триазол), которые могли привести к синтезу соединений, включающих фармакофорные фрагменты, что и определило цель нашей работы.

Цель работы: синтез азот- и кислородсодержащих гетероциклов и гетероароматических систем на основе реакций циквалона с С- (малонитрил) и N-нуклеофильными реагентами (гидразин, 3-амино-1,2,4-триазол, 4-амино-1,2,4-триазол, 4-нитрофенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин).

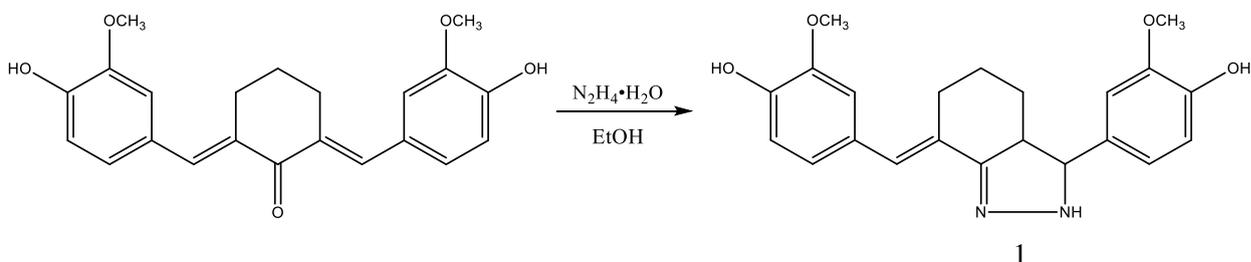
Основное содержание работы

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

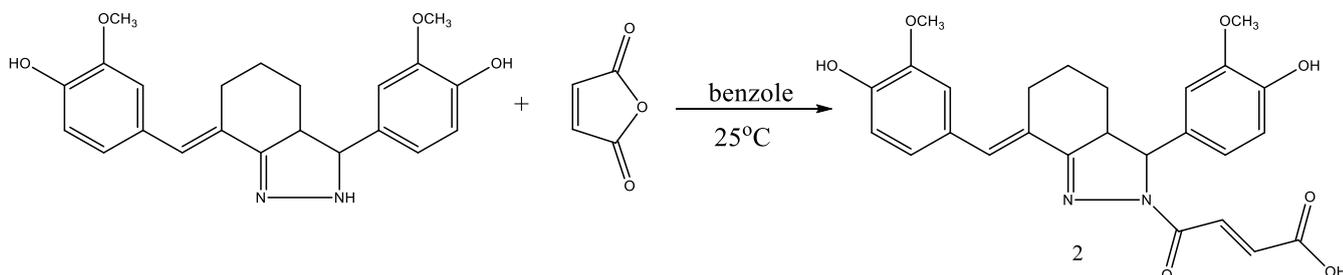
азот- и кислородгетероциклических систем, полученных в результате реакции циквалона с С- и N-нуклеофильными реагентами.

Описана реакция циквалона с гидразин-гидратом, в результате которой получен 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (1), реакции с другими N-нуклеофильными реагентами (4-нитрофенилгидразином, 2,4-динитрофенилгидразином, 3-амино-1,2,4-триазолом, 4-амино-1,2,4-триазолом и 2-амино-1,3-триазолом) нами были проведены впервые.

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



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



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

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей C=C-СООН (1715 см^{-1}), амида (1509 см^{-1}), C=N (1621 см^{-1}).

В спектре ЯМР ^1H обнаруживаются сигналы группы -CH(a)=CH(b)

малеинового фрагмента (д. 6.33-6.37 (а), д. 7.49-7.53 (b) м.д.) и карбоксильной группы (с. 7.35 м.д.).

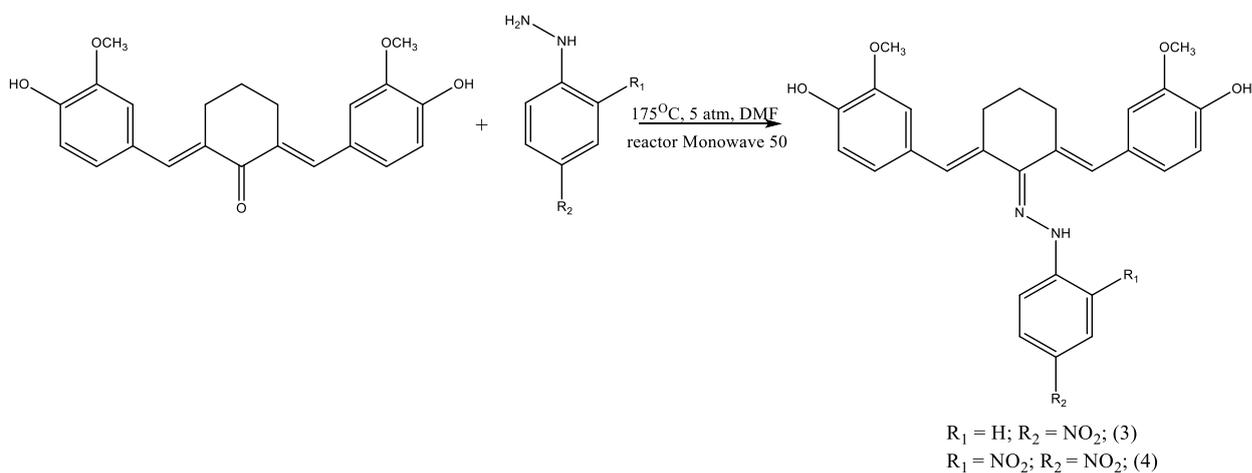
В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода $\text{C}=\text{C}$ связей малеинового фрагмента (123.33, 129.31, 134.66 м.д.), карбонильной (163.56 м.д.), карбоксильной (164.11 м.д.).

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

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

Наличие сигналов ОН-группы в ИК- (3500-3300 cm^{-1}) и ЯМР ^1H (с. 7.57, 7.93 м.д.) подтверждает, что ацилирование прошло избирательно по NH-группе пиразольного цикла, не затрагивая гидроксильной группы бензольного фрагмента, что можно объяснить мягкими условиями (комнатная температура) и более высокой нуклеофильностью атома азота.

Реакции циквалона со слабыми нуклеофильными реагентами (нитрофенилгидразинами) ранее не изучались. Известные реакции с гидразингидратом и фенилгидразином привели к формированию продуктов азогетероциклизации как результат присоединения по сопряженной системе $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ [17]. Использование слабых нуклеофилов (2-нитрофенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин) позволило получить продукты избирательного



нуклеофильного замещения карбонильной группы – гидразоны, содержащие фармакофорный гидразонный фрагмент [35]. Нами при использовании 4-нитрофенилгидразина и 2,4-динитрофенилгидразина при варьировании условий (кипячение в полифосфорной кислоте и изопропиловом спирте, ультразвуковая активация в изопропиловом спирте) реакция не протекла. Однако нагревание в реакторе с герметичным сосудом (ДМФА, 175 °С, 5 бар) были получены 2,6-ди-(3-метокси-4-гидроксibenзилиден)-циклогексанон-4-нитрофенилгидразон (3) и 2,6-ди-(3-метокси-4-гидроксibenзилиден)-циклогексанон-2,4-динитрофенилгидразон (4) с выходом 36% и 75% соответственно.

Перевод растворителя в газообразное состояние способствует повышению давления, а следовательно, повышению температуры, что и способствует ускорению реакции.

Таблица 1

Условия синтеза 3, 4

Соединение	Нагрев при атмосферном давлении				УЗ-активация				Нагрев в реакторе Monowave 50			
	Р-ль	Т, °С	р, бар	t, час	Р-ль	Т, °С	р, бар	t, час	Р-ль	Т, °С	р, бар	t, час
3	i-PrOH	85	1	-	i-PrOH	60	1	-	ДМФА	175	5	4
4	i-PrOH	85	1	-	i-PrOH	60	1	-	ДМФА	175	5	4

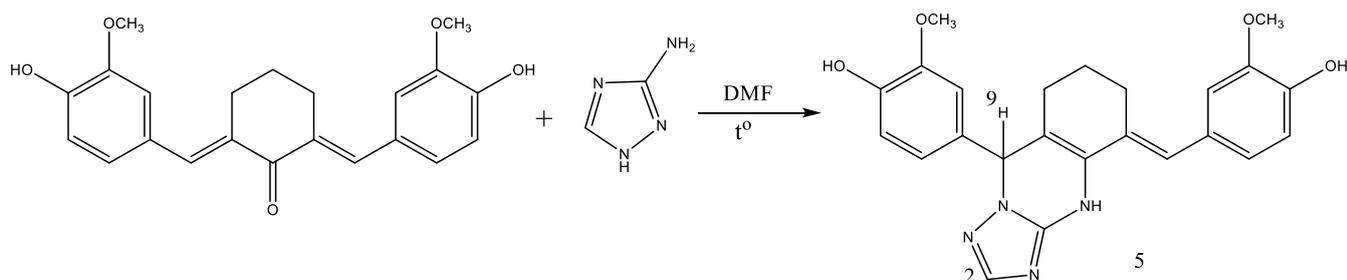
Строение последних установлено по наличию в ИК-спектрах полос валентных колебаний связи C=N (1264 см⁻¹), групп NO₂ (s, 1348-1398 см⁻¹), NO₂ (as, 1512-1525 см⁻¹), NH (3412-3418 см⁻¹) с сохранением полос поглощения алицикла, арилиденового фрагмента, характерных для исходного соединения.

В спектре ЯМР ¹H ключевыми являются сигналы протонов нитрофенилгидразонного фрагмента (м., 7.98-8.41 м.д.) и группы NH (с., 9.22 м.д.) для соединения **3**, и сигналы динитрофенилгидразонного фрагмента (м., 7.94-8.65 м.д.) и группы NH (с., 9.15 м.д.) для соединения **4**.

Спектральные характеристики свидетельствуют об отсутствии продуктов

азациклизации.

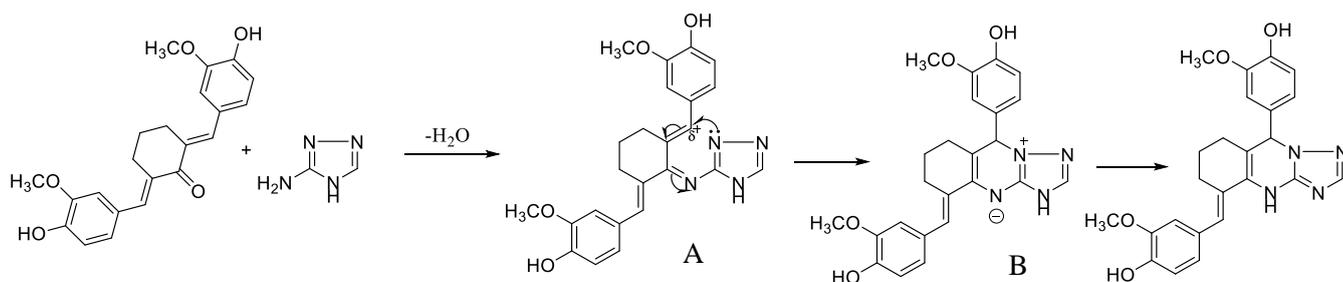
Полагая провести модификацию субстрата посредством введения фармакофорного триазольного фрагмента, мы впервые провели конденсацию циквалона с 3-амино-1,2,4-триазолом (кипячение реагентов в диметилформамиде). При этом получена трициклическая гибридная система 5-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин (5) с выходом 39%.



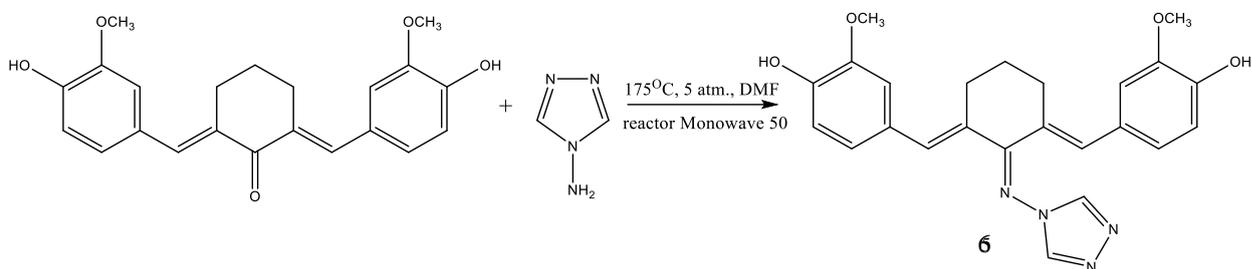
В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связи C-N (1273 cm^{-1}), триазольного фрагмента (1590, 1511 cm^{-1}), группы NH (3435 cm^{-1})

В ЯМР ^1H спектре ключевыми сигналами являются протон H_9 (с., 5,75 м.д.) и NH (с., 8,22 м.д.), в спектре ЯМР ^{13}C атомов углерод C_9 (63,68 м.д.) и C_2 (132,70 м.д.), в двумерном спектре HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ присутствуют корреляции H_9/C_9 (5,75/63,68 м.д./м.д.) и H_2/C_2 (8,26/132,70 м.д./м.д.), в двумерном спектре HMBSC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ H_9/C_2 (5,75/132,70 м.д./м.д.).

Формирование триазолохиназолина, вероятно протекает как нуклеофильное замещение оксо-группы субстрата при первичной нуклеофильной атаке NH_2 -группы реагента с образованием гидразонного интермедиата **A** с последующей внутримолекулярной азицилизацией (цвиттер-ион **B**) и изомеризацией.



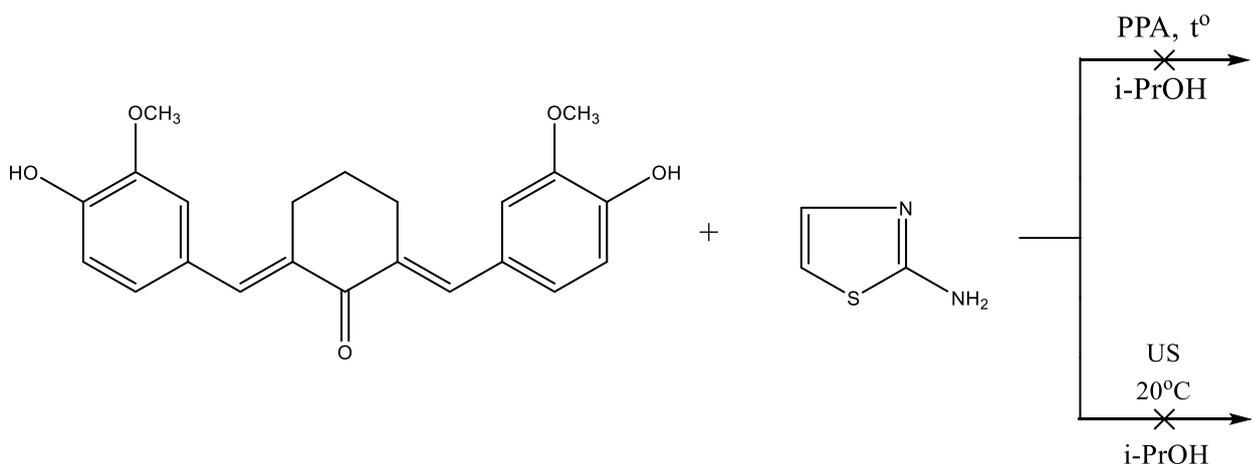
При замене 3-амино-1,2,4-триазола на 4-амино-1,2,4-триазол (DMFA, 175°C, 5 бар) нами был получен ранее неописанный продукт нуклеофильного замещения оксо-группы 4-[-3-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилен]-2-[(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)имино]циклогексиден]метил-2-метоксифенол (6) с выходом 60%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей C=N (1635 см⁻¹) и триазольного фрагмента (1615, 1512 см⁻¹).

Для подтверждения строения полученного соединения необходимо выполнить спектральный (ЯМР ¹H, ¹³C, HSQC, HMBC) анализ.

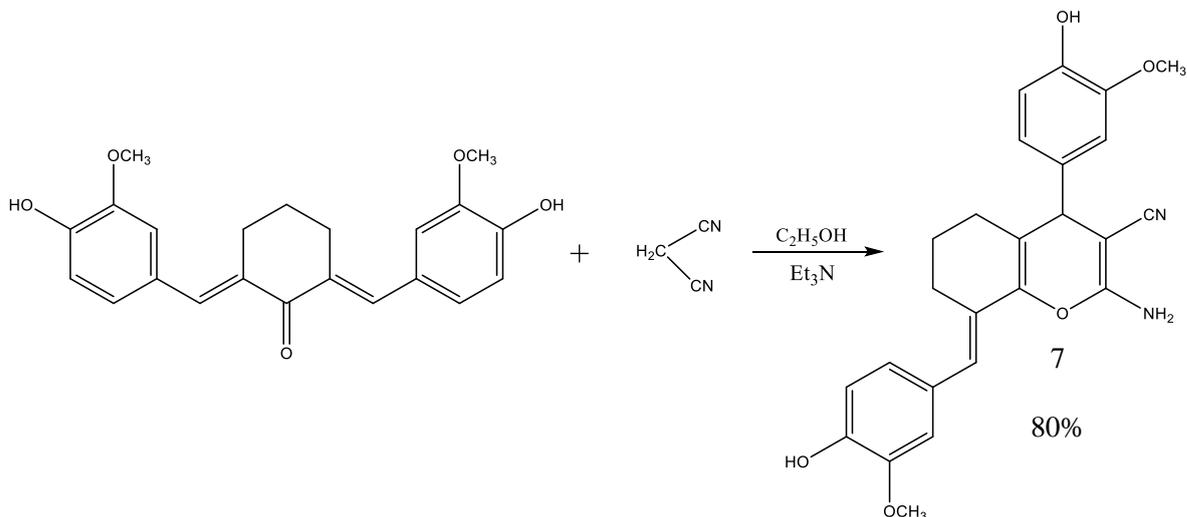
В литературе описаны синтезы замещенных 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-тиазолохиназолинов на основе симметричных кросс-сопряженных диенонов циклогексанового ряда и 2-амино-1,3-тиазола. Наши опыты по замене 3-амино-1,2,4-триазола на 2-амино-1,3-тиазол оказались неудачными. При варьировании условий реакций (PPA, i-PrOH; УЗ-активация, i-PrOH) в кислой среде произошло осмоление реакционной смеси, либо реакция не протекла (УЗ-активация).



В литературе представлена единственная реакция циквалона с C-нуклеофильным реагентом (малонитрил) (DMFA, пиперидин, 20° C). При этом был получен 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-

3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил.

Мы осуществили синтез этого соединения по модифицированной методике при ультразвуковой активации в этаноле в условиях основного катализа (триэтиламин), что позволило повысить выход продукта с 40% до 80% и резко сократить время реакции с 24 часов до 4. Константы полученного соединения полностью совпали с литературными.

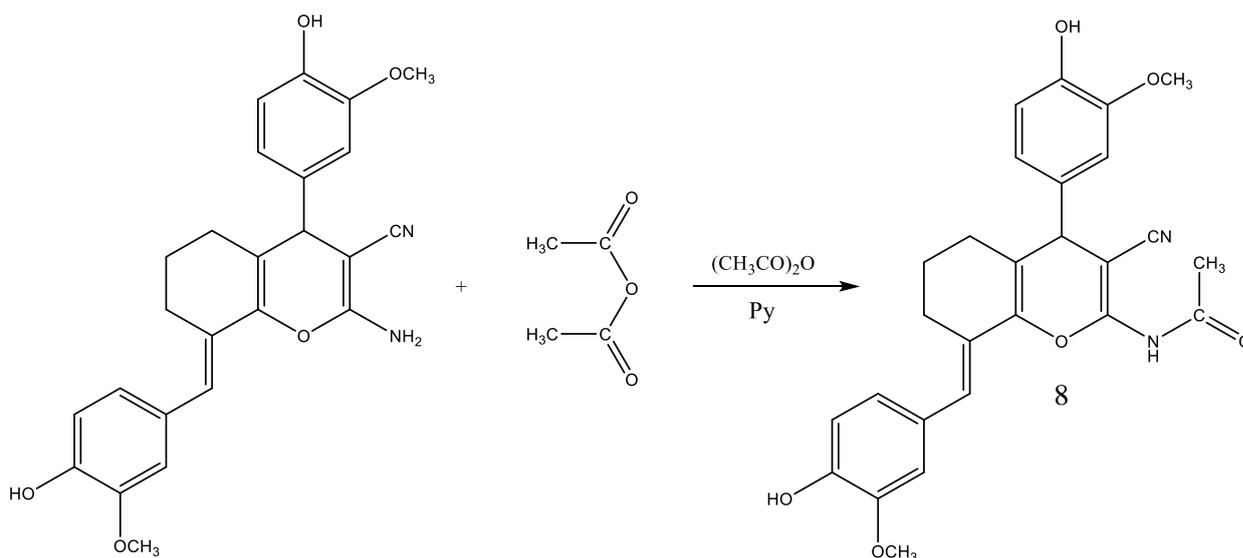


Наличие в продукте циано- и аминогрупп обуславливает проведение реакций с их участием (N-ацилирование, аннелирование гетероцикла).

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

Известны реакции 2-амино-хромен-3-карбонитрилов с использованием уксусного ангидрида в присутствии пиридина, полученные ацетильные производные образуются с низким выходом (28%) из-за сильного смолообразования.

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



В ИК-спектре соединения **8** присутствуют полосы валентных колебаний связей C=O (1636 см^{-1}) и амида (1605 см^{-1}).

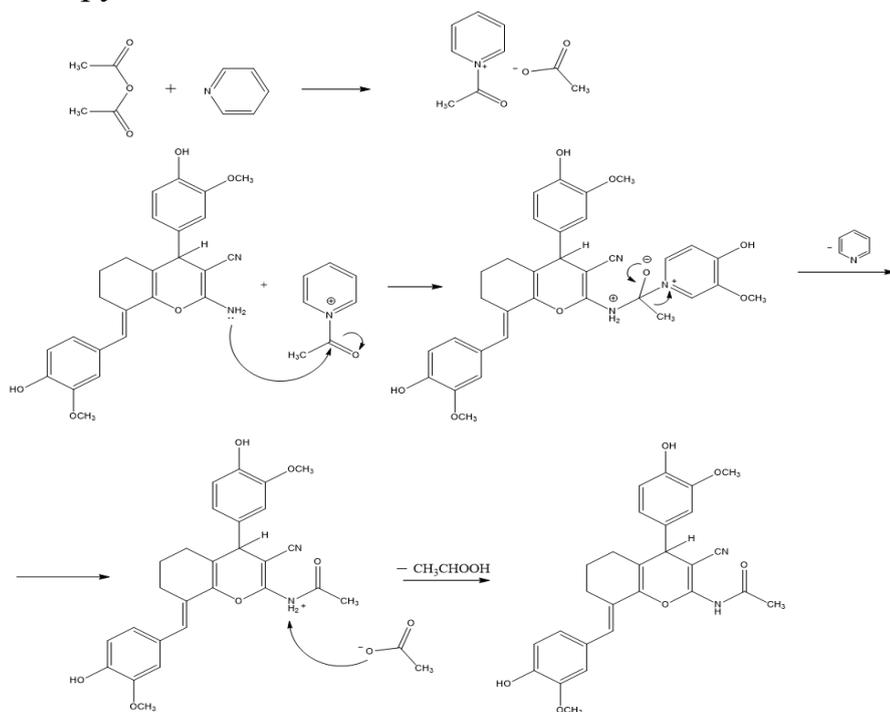
В ЯМР ^1H спектре отмечены синглеты протона NH (7.05 м.д.), метинового протона пиранового цикла H^4 (4.41 м.д.), метильного протона (2.49 м.д.).

В спектре ЯМР ^{13}C содержатся сигналы атомов углерода C=O (169.18 м.д.) и метильной группы (24.97 м.д.).

С помощью двумерных спектров HSQC установлены корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp^3 -гибридным атомом углерода (4.41/45.49 м.д./м.д. (H^4/C^4)), метиленовой группы (2.49/24.97 м.д./м.д. (CH_2/CH_2)) и арилиденового фрагмента C=C-H (6.86/120.05 м.д./м.д. ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/= \underline{\text{C}}-\text{H}$)).

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

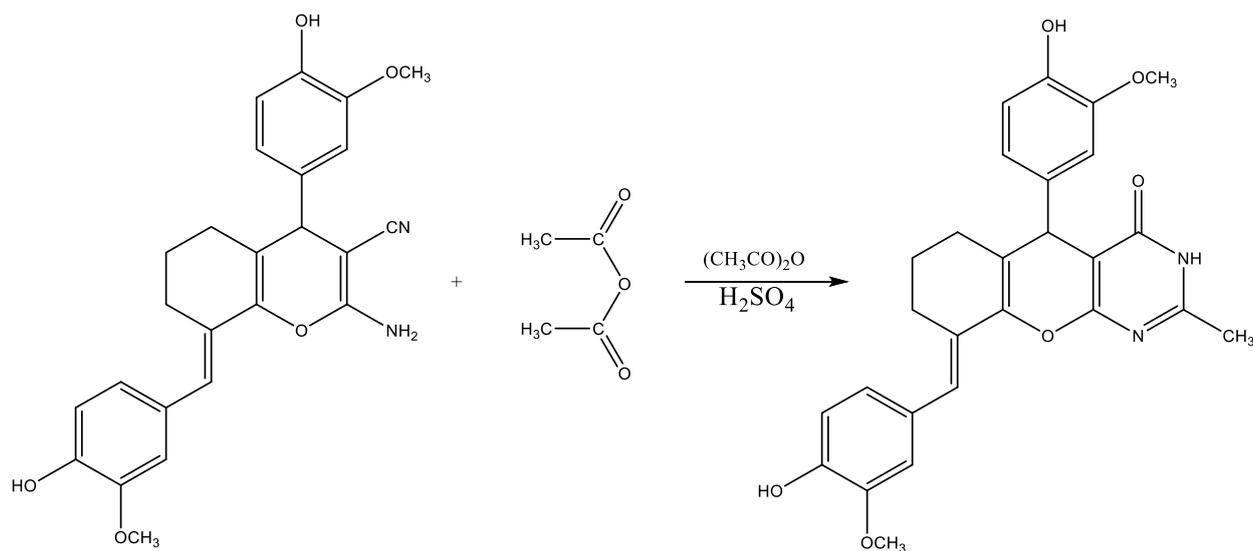
гидроксильных групп.



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

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

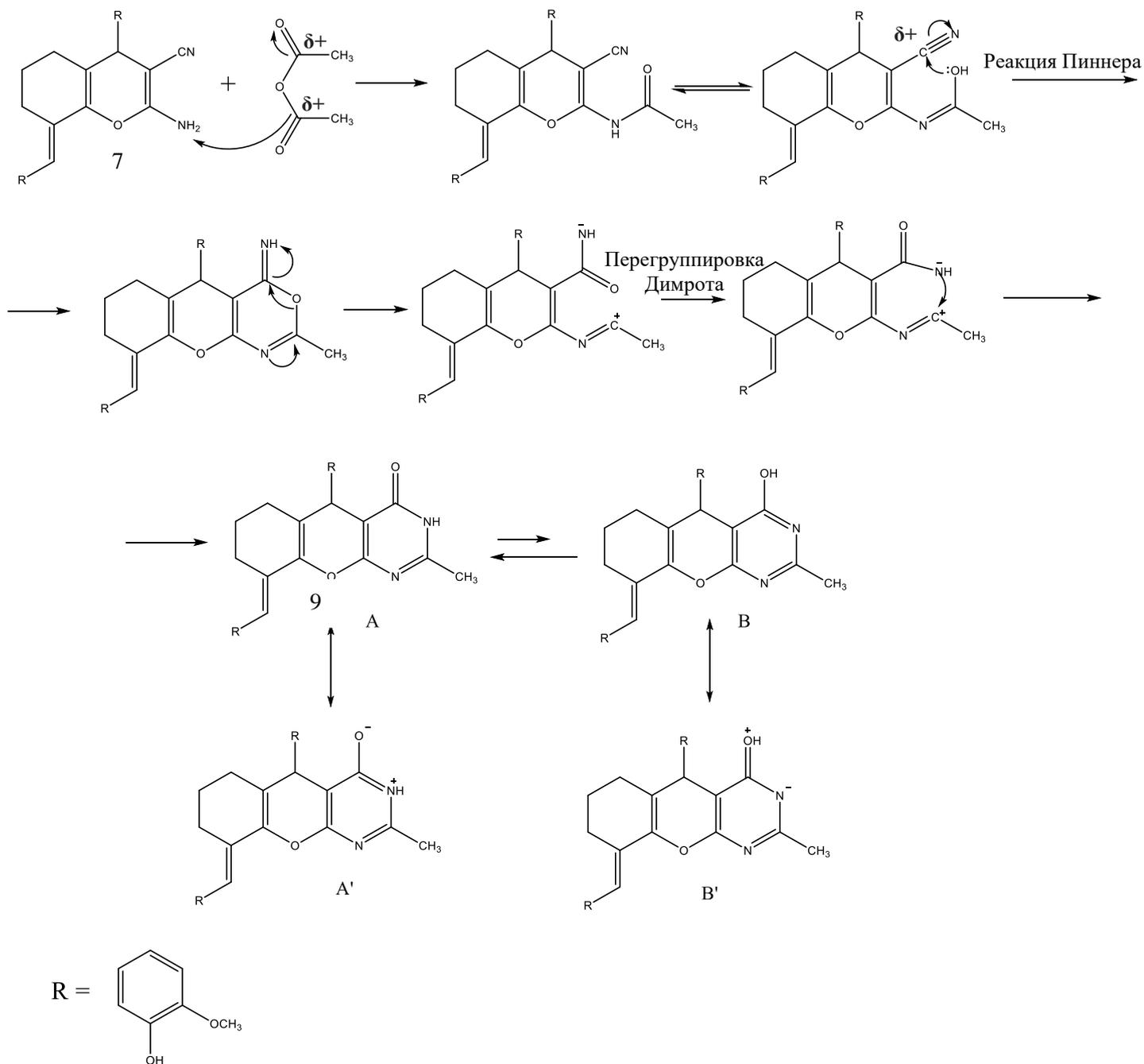
3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-он (8) с выходом 42%.



В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний группы CH_3 (1375 см^{-1}), связей $\text{C}=\text{O}$ (1659 см^{-1}), амида (1603 см^{-1}), при отсутствии цианогруппы, характерной для исходного соединения.

В спектре ЯМР ^1H присутствуют синглеты протона NH (12.74 м.д.), метильного протона (2.33 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H^5 (4.41 м.д.), в спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода метильной (21.31 м.д.), $\text{C}=\text{O}$ группы (165.18 м.д.), в двумерных спектрах HSQC присутствуют корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp^3 -гибридным атомом углерода (4.41/41.30 м.д./м.д. (H^5/C^5)), метиленовых протонов с метиленовым углеродом (2.33/21.30 м.д./м.д. (CH_3/CH_3)) и арилиденового протона с sp^2 -гибридным атомом углерода C (7.14/120.66 м.д./м.д. ($=\text{C}-\text{H}/=\text{C}-\text{H}$)), в двумерных спектрах HMBC корреляция метинового протона пиранового цикла H^5 с сигналом углерода карбонильной группы (4.41/165.18 м.д./м.д.).

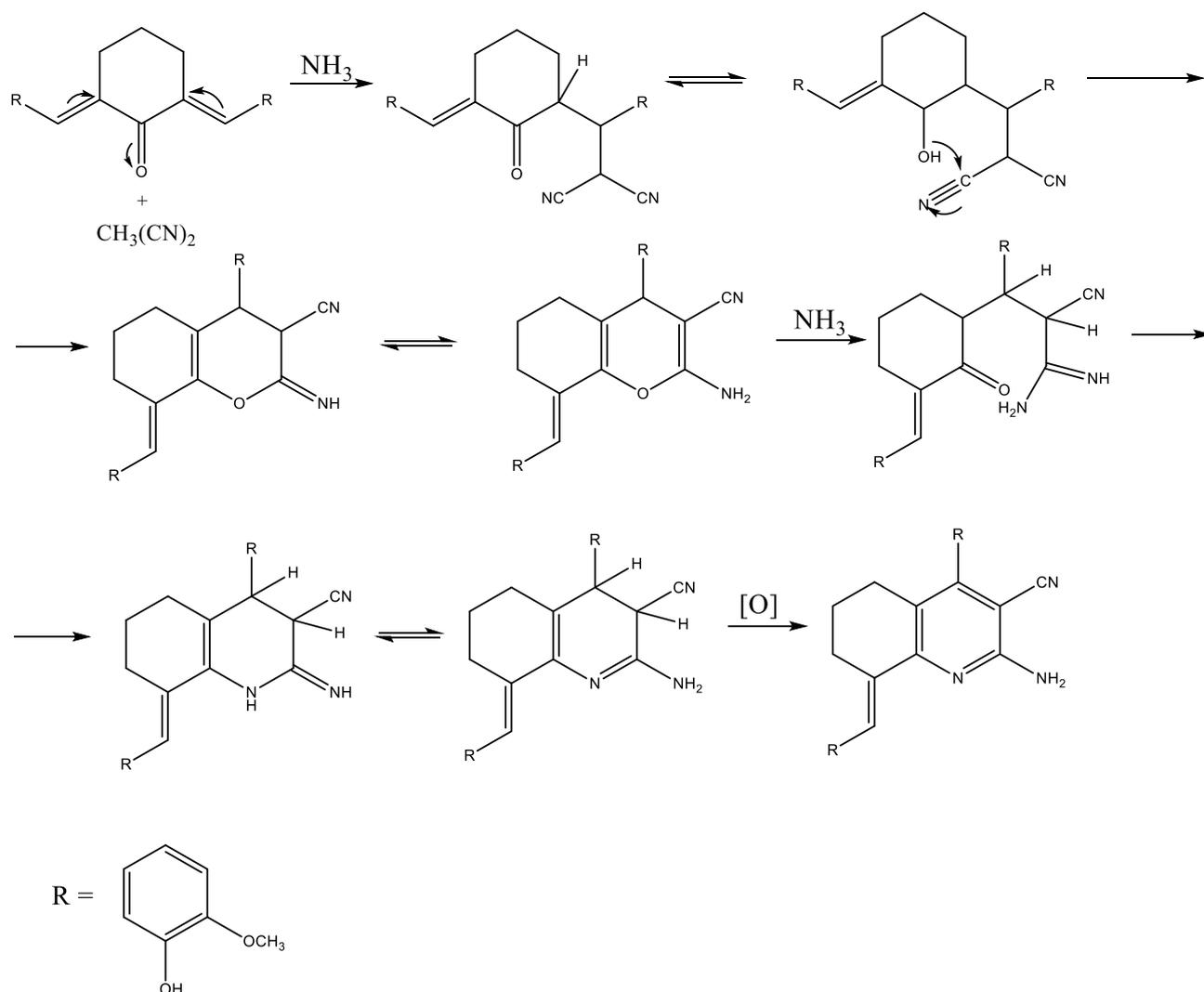
Схема аннелирования пиримидинового цикла к 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилу можно представить согласно ранее предложенной для аналогично построенных систем [44], которая включает первоначальное N-ацетилирование исходного аминохроменкарбонитрила с последующей тандемной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера-Димрота.



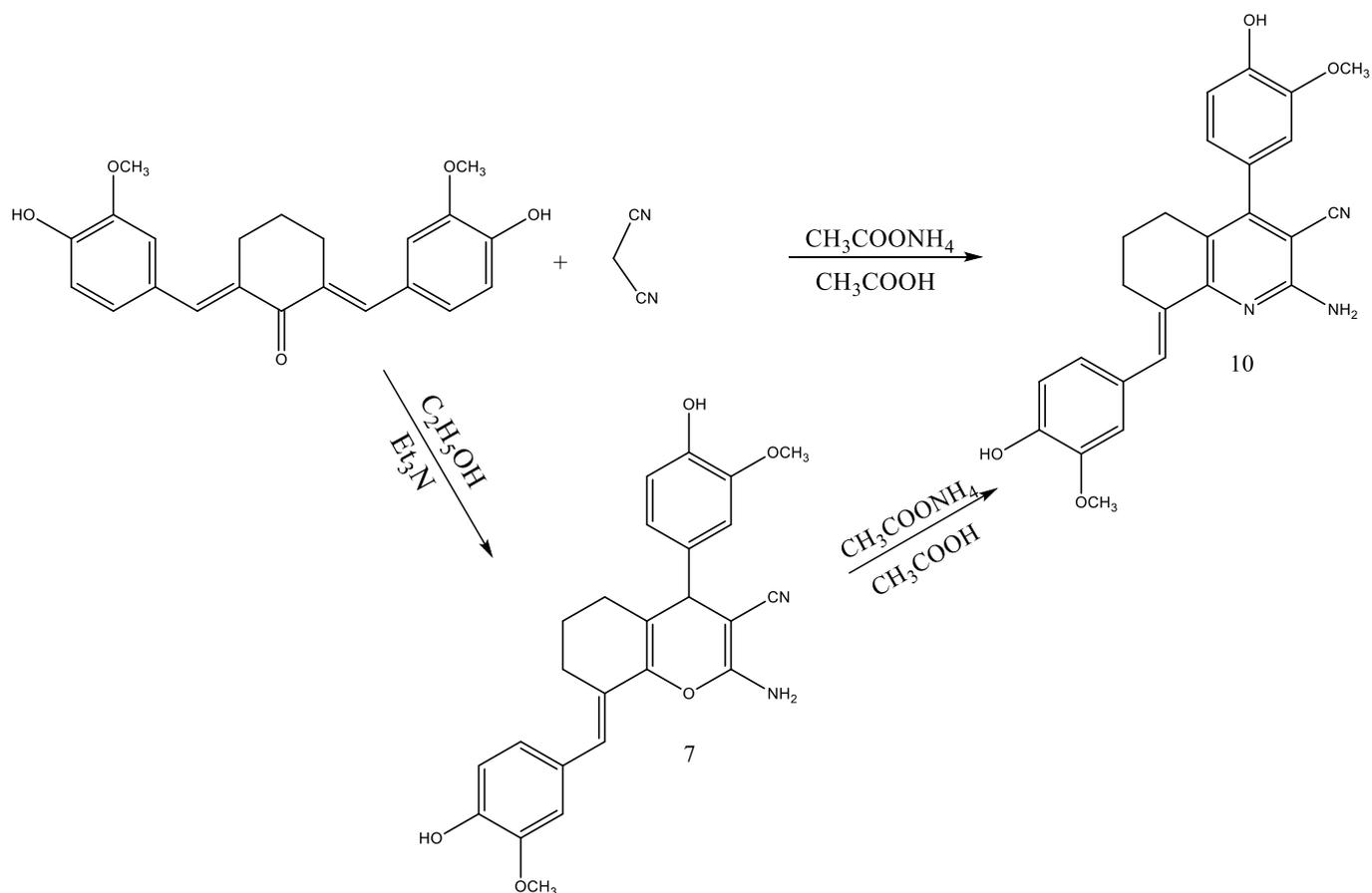
Спектральные данные свидетельствуют об образовании продукта 9 в лактамной форме. Из возможных таутомерных форм **A** (лактаманная) и **B** (лактимная) реализуется таутомер **A** из-за резонанса структур, в которых наиболее термодинамически стабильной является форма **A'** с отрицательным зарядом на наиболее электроотрицательном атоме кислорода.

В литературе представлены синтезы 2-аминохинолин-3-карбонитрилов трехкомпонентной конденсацией на основе диарилденциклоалканонов симметричного строения, малонитрила и ацетата аммония, циквалон также изучался в данной реакции.

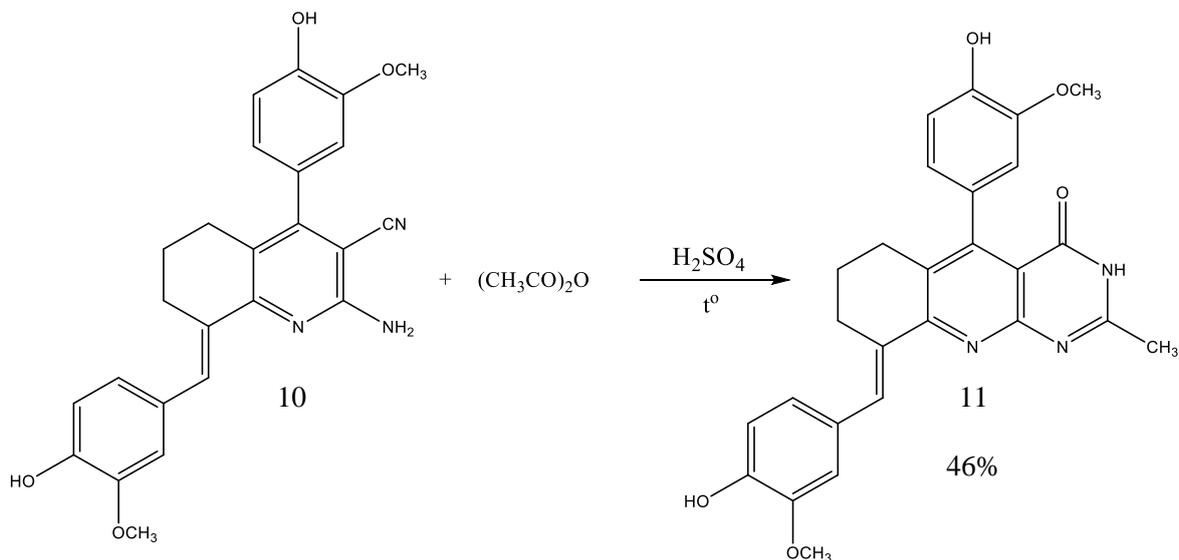
Мы предположили, что синтезы 2-аминохинолин-3-карбонитрилов включают промежуточное образование хроменкарбонитрилов, рециклизацию, имино-енаминную таутомерию и ароматизацию:



Проводимый нами впервые встречный синтез 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (10) на основе 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (7) и ацетата аммония при перемешивании и нагревании в уксусной кислоте. Образуется ранее описанный продукт трехкомпонентной конденсации.



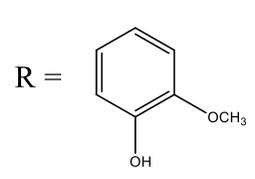
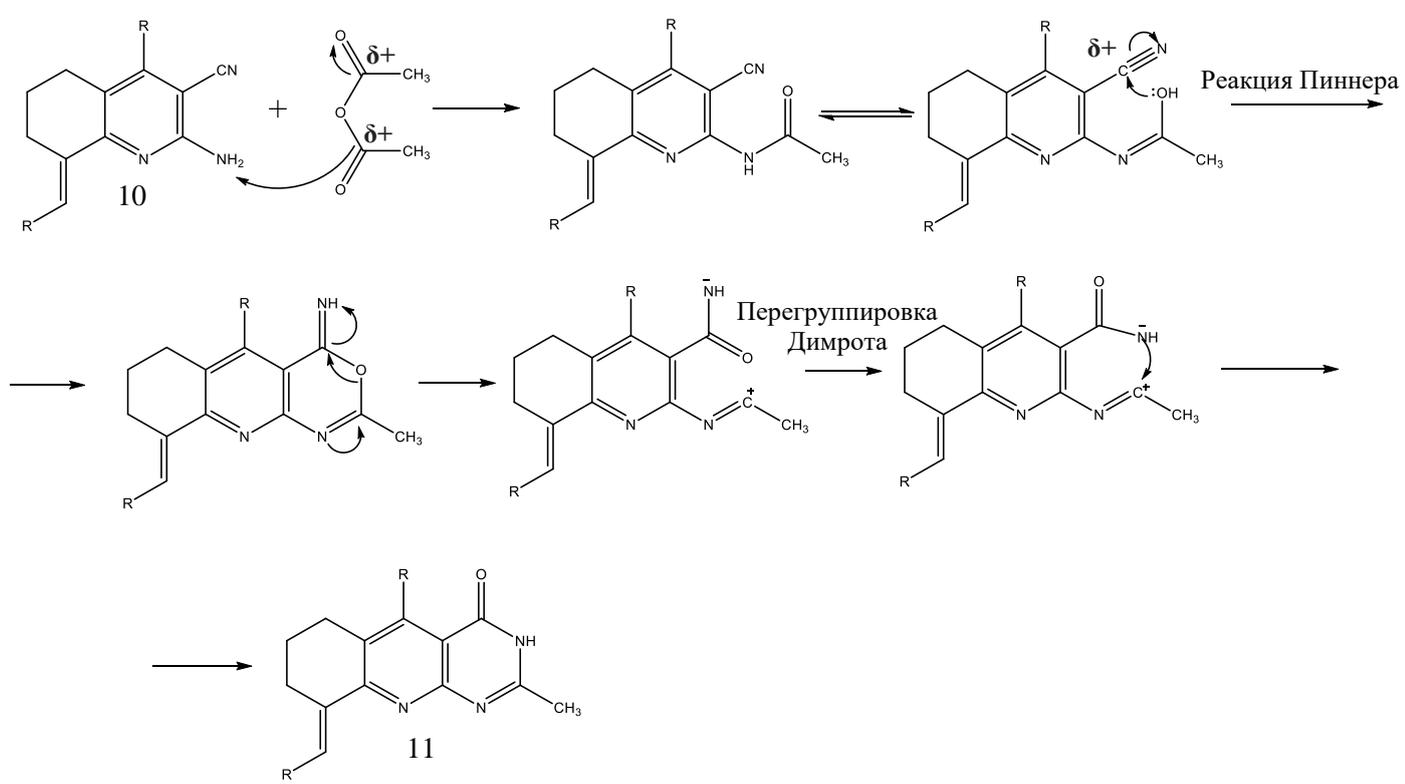
Нами впервые использовался 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (10) с использованием уксусного ангидрида в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) при этом был получен ранее неописанный 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-он (11) с выходом 46%.



В ИК-спектре наблюдаются интенсивная полоса валентных колебаний группы NH (3416 см^{-1}), CH_3 (1369 см^{-1}), связей амида (1553 см^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (1765 см^{-1}) и пиридинового кольца (1605 , 1508 см^{-1}) при отсутствии полосы поглощения цианогруппы.

В спектре ЯМР ^1H присутствуют синглеты протона NH (10.92 м.д.), метильного протона (2.34 м.д.).

Для получения пиримидо[4,5-*b*]хинолинона (11) может быть использована схема, которая была предложена для синтеза хромено[2,3-*d*]пиримидинона. Этот механизм включает в себя первоначальное N-ацетилирование субстрата, а затем тандемную внутримолекулярную перегруппировку Пиннера/Димрота.



Выводы

1. На основе циквалона осуществлен синтез новых и известных (по модифицированной методике) 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и на их основе хромено(хинолин)пиримидинонов, N-ацетильных производных, триазолохиназолонов, индазола, нитро- и динитрогидразонов.
2. Трехкомпонентной конденсацией (циквалон, малононитрил, ацетат аммония) получен 2-аминохинолин-3-карбонитрил и представлена экспериментально обоснованная встречным синтезом схема его образования через O, N-рециклизацию хроменового интермедиата.
3. Впервые осуществлены реакции циквалона с гетариламинами (3-амино-1,2,4-триазол), что привело к образованию ранее неизвестной трициклической гибридной системы триазолохиназолина.
4. Найдены условия (термическая, УЗ-активация, реактор с герметичным сосудом) нуклеофильного замещения карбонильной группы циквалона с образованием нитро, динитрофенилгидразонов, что является примером малоизученных реакции деноновых производных циклогексана, протекающих избирательно по карбонильной группе.
5. Получены 7 ранее неизвестных соединений, строение которых установлено с использованием ИК-спектров и методик одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC).

Основное содержание работы изложено в публикациях

1. 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.
2. Никулин А. В., Кулиева В. Р., Рогов Д. А., Кривенько А. П. Реакции 4,8-С замещенных 2-аминохромено-3-карбонитрилов с участием амино- и цианогрупп // Межвуз. сборник науч. трудов XV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Саратов. - 2021. - С. 83-87.
3. Рогов, Д. А., Ланина, С. И., Кривенько, А. П. Циквалон в синтезе азот- и кислородсодержащих гетероциклов // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции, Уфа, 17–18 ноября 2022 года. – Уфа: ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "УФИМСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ", 2022. – С. 70-71.
4. Рогов, Д. А., Кривенько, А. П. Циквалон в синтезе азот-, кислородсодержащих гетероциклов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология (в печати).