

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

Кафедра органической и биорганической химии  
наименование кафедры

**«ПОЛИДЕНТНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В  
СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ»**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Мелконян Карины Александровны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

В.В. Сорокин

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

А.Ю. Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2024

## **Введение**

Повышение лекарственной устойчивости среди грамположительных бактерий, таких как стафилококки, энтерококки и стрептококки, представляет серьезную проблему для здоровья человека. Это диктует необходимость разработки новых молекул для борьбы с этими болезнями.

Хромены составляют группу основных классов природных и синтетических соединений и представляют интерес в качестве биологически активных агентов благодаря наличию таких свойств, как спазмолитические, цитотоксические, противоопухолевые, антимикробные, противогрибковые и антиоксидантные. Благодаря их обилию в растениях и низкой токсичности для млекопитающих они присутствуют в больших количествах в жизни человека. Также, в последнее время активно проводились исследования синтеза и свойств конденсированных соединений, включающих в состав несколько фармакофорных фрагментов, таких как пиразольные и пиримидиновые. Пиримидиновое кольцо, неотъемлемая часть различных натуральных продуктов, имеет терапевтическое значение, играет ключевую роль в биологических и химических реакциях. С другой стороны, производные пиримидина представляют собой важный класс соединений, обладающий различными типами фармакологической активности, такой как противомаларийная, фунгицидная.

Данное исследование направлено на разработку новых методов синтеза функционально замещенных гетероциклов с предполагаемым широким спектром биологической активности.

### **Цель исследования и обсуждение результатов**

Целью работы является синтез полизамещенных конденсированных гетероциклических систем на основе салициловых альдегидов, метиленовых компонент и некоторых N-нуклеофилов.

## **Задачи:**

Подбор условий, изучение регионаправленности и стадийности трехкомпонентных и постадийных реакций азотсодержащих нуклеофилов (арилгидразида, дициандиамида), малонодинитрила и карбонильных соединений.

Синтез ранее неизвестных полифункционально замещённых полигетероциклических соединений хроменого, хроменопиразолинового, хроменопиримидинового рядов.

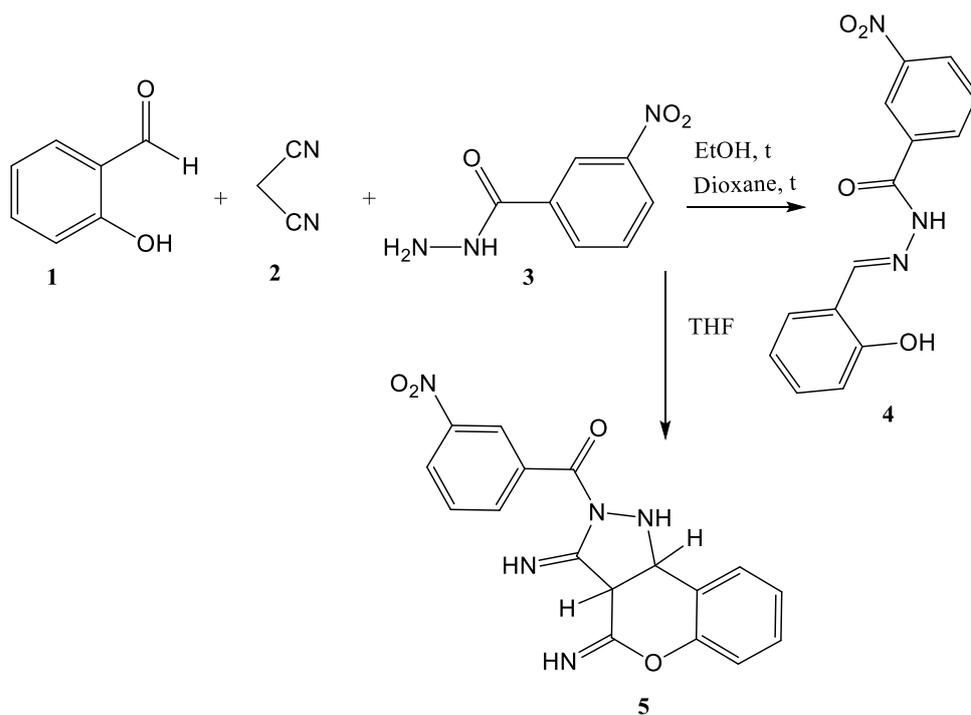
Установление состава и строения продуктов полученных веществ; установление регио - и стереохимического состава соединений, их таутомерного состава.

Оценка возможной биологической активности с помощью программы PASS.

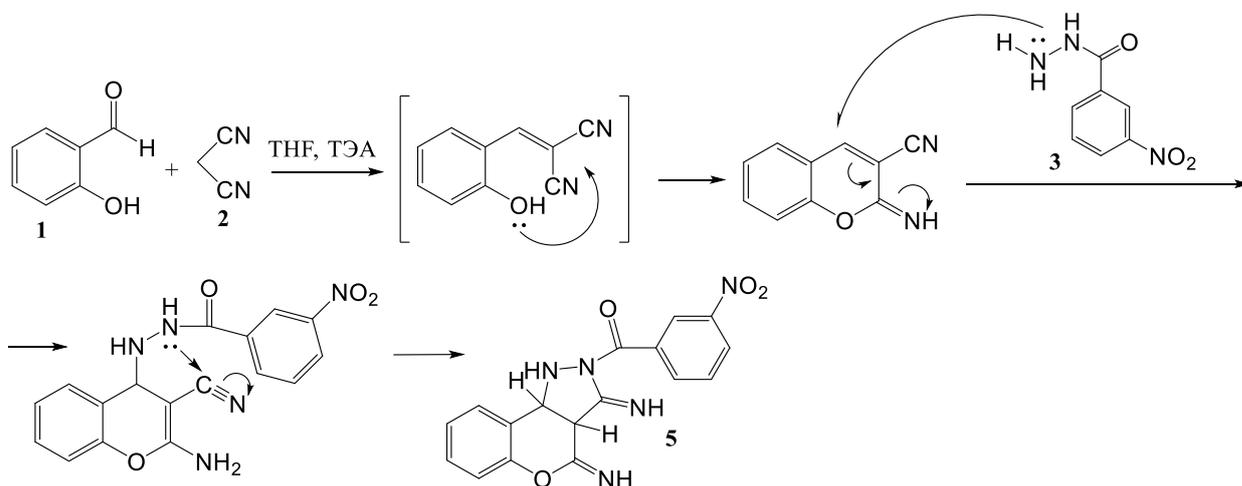
## **Основное содержание работы**

### **1. Трехкомпонентная реакция 3-NO<sub>2</sub>-бензгидразида, малононитрила, салицилового альдегида**

Нами была проведена и изучена трехкомпонентная реакция эквимольных количеств 3-NO<sub>2</sub>-бензгидразида **3**, малононитрила **2** и салицилового альдегида **1** в различных условиях: при кипячении в различных растворителях (EtOH, диоксан, ТГФ) с добавлением каталитических количеств триэтиламина. При проведении реакции при кипячении в этаноле и диоксане преимущественно образуется основание Шиффа, но при перемешивании в ТГФ образуется новое соединение ряда гидрохромено[4,3-с]пиразола **5**. Состав и строение смеси подтверждено с помощью элементного анализа и спектральных методов.

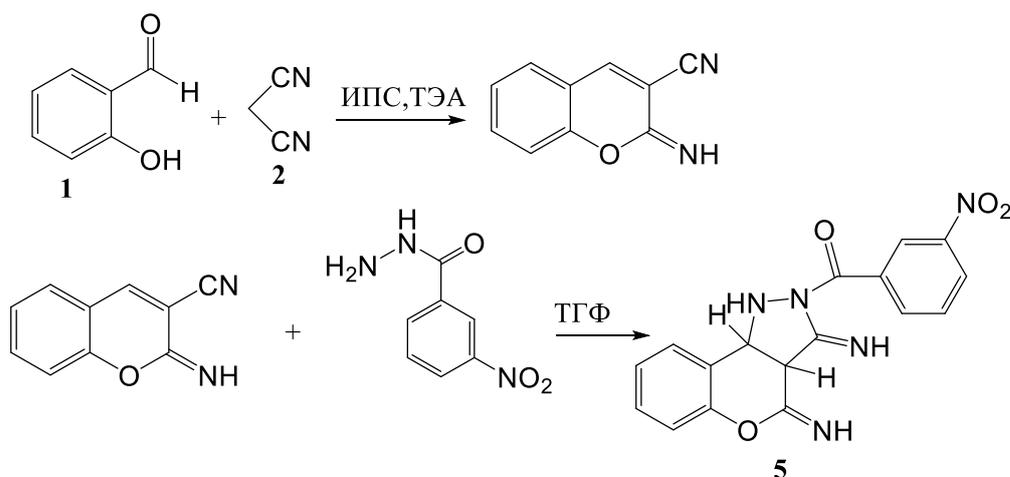


Предполагаемый путь протекания реакции представляет собой первоначальную конденсацию Кневенагеля малонитрила **2** и салицилового альдегида **1** в присутствии основного катализатора триэтиламина. Образовавшийся интермедиат подвергается нуклеофильной атаке и циклизации с образованием конечного продукта.

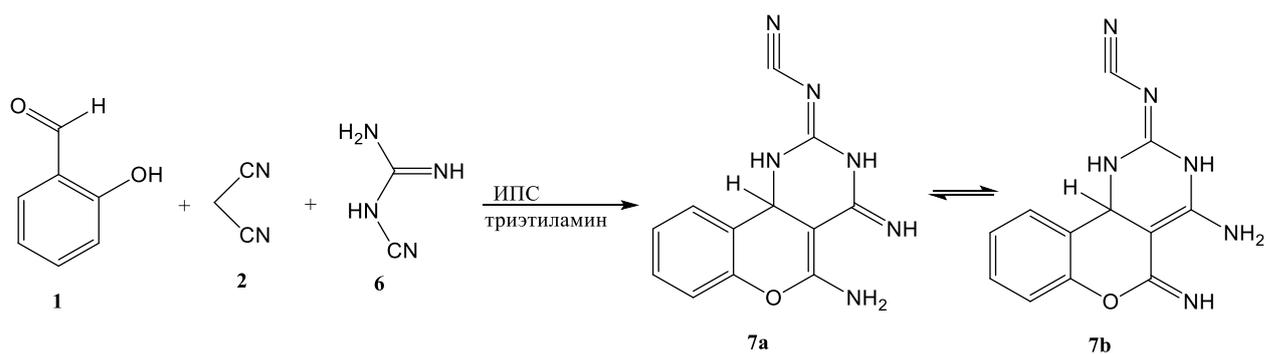


Предполагаемый механизм был доказан с помощью двухстадийного синтеза. Сначала провели реакции конденсации малонитрила с салициловым альдегидом при перемешивании в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина, в ходе которой образовался 2-имино-2*H*-хромено-3-карбонитрил. Затем полученное соединение было введено в реакцию с 3-

нитробензгидразидом при перемешивании в ТГФ, в результате которой также образовывался искомый гидрохроменопиразол.



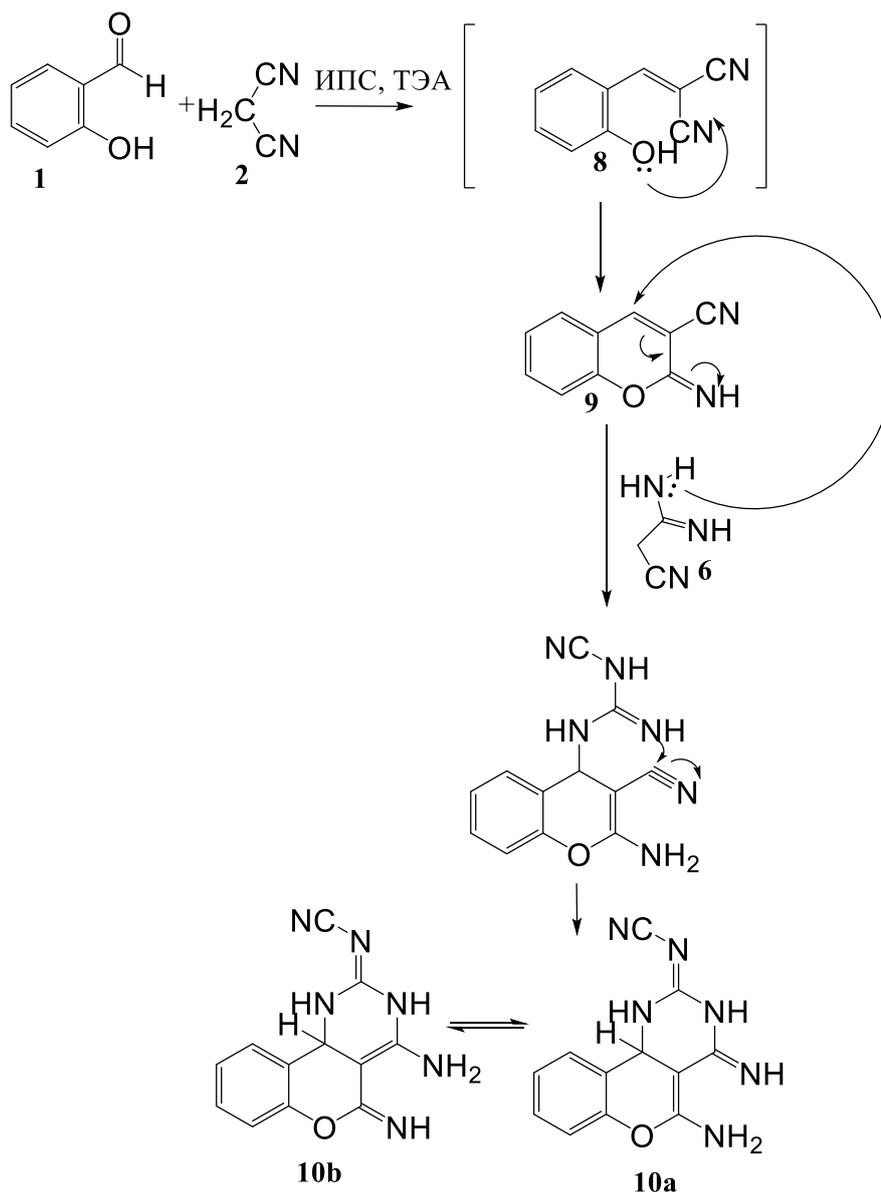
## 2.2 Трёхкомпонентная реакция с салициловым альдегидом, малононитрилом и дициандиамидом



Далее нами была исследована трехкомпонентная реакция между салициловым альдегидом **1**, малононитрилом **2** и дициандиамидом **6** при нагревании в ИПСе в присутствии катализатора триэтиламина. В результате реакции образуется таутомерная смесь N-(5-амино-4-имино-1,3,4,10b-тетрагидро-2H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-илиден)цианамид **7a**) и N-(4-амино-5-имино-1,3,5,10b-тетрагидро-2H-хромено[4,3-d]пиримидин-2-илиден)цианамид (**7b**). Состав и строение смеси подтверждено с помощью элементного анализа и спектральных методов.

Вероятную схему образования смеси можно представить как, первоначальную кротоновую конденсацию по типу Кневенагеля

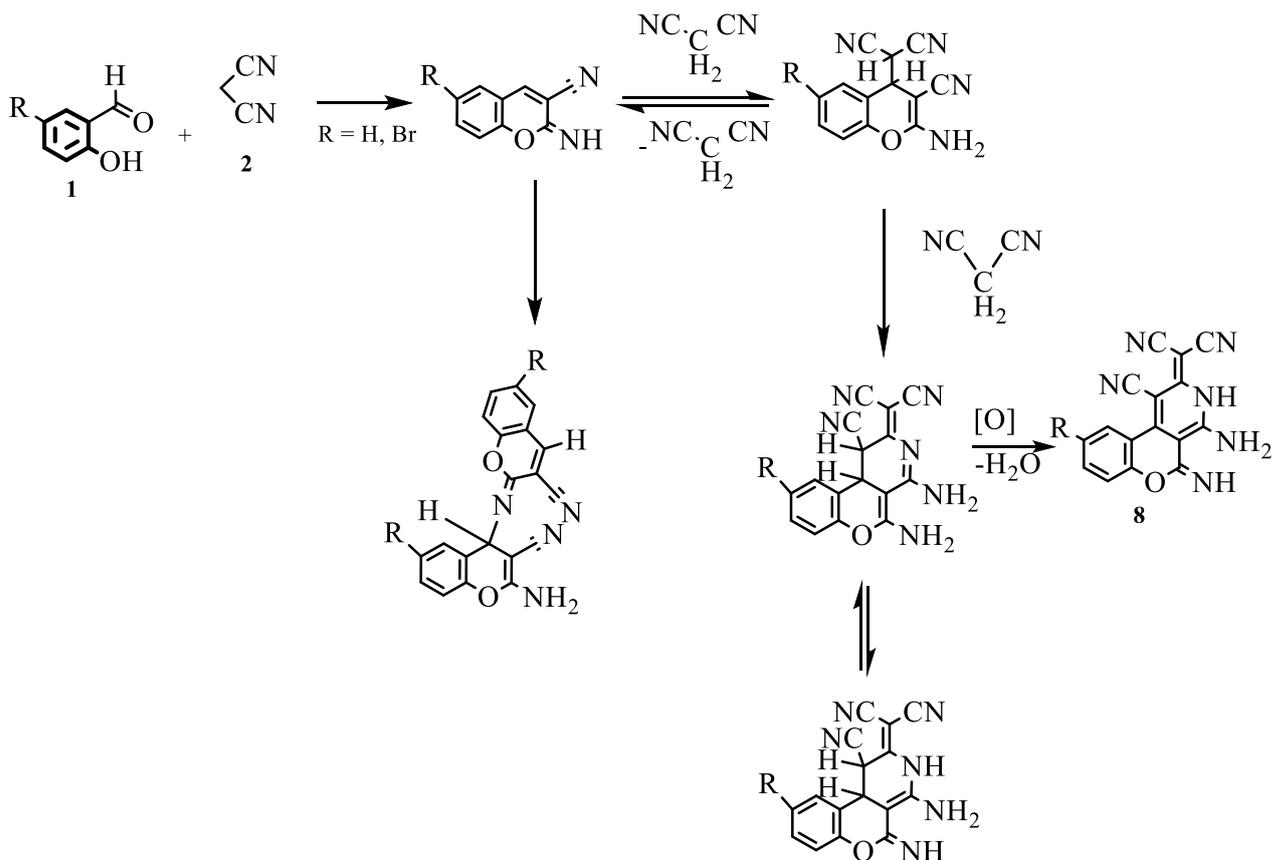
малононитрила **2** и салицилового альдегида **1** в присутствии основного катализатора до интермедиата 2-гидроксibenзидиденмалононитрила **8**, который сразу же циклизуется в интермедиат 2-имино-2*H*-хромен-3-карбонитрил (**9**), который вступает далее в реакцию нуклеофильного присоединения с дициандиамидом **6** с последующей циклизацией, что приводит к образованию конечных продуктов.



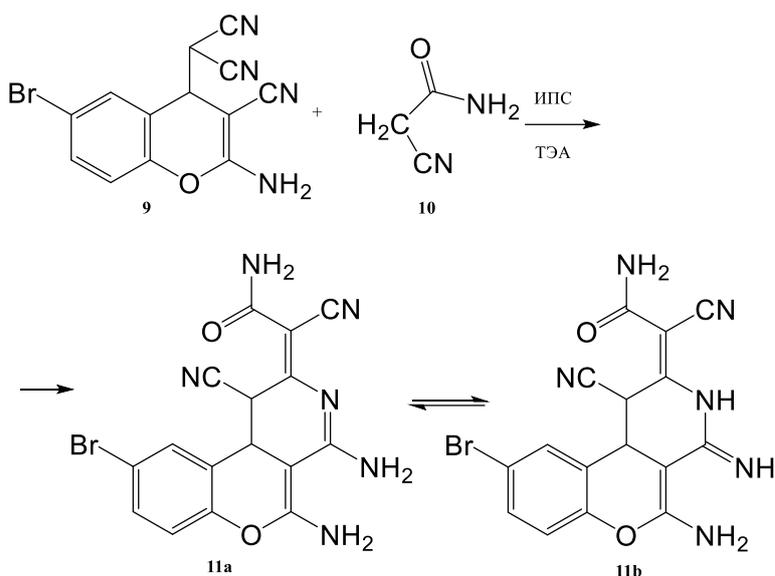
### 2.3 Реакции салицилового альдегида и малононитрила

Реакции салицилового альдегида **1** и малононитрила **2** проводились в соотношении 1:1 в различных растворителях (IPA, EtOH, THF, диоксан,

ПЭГ-400) в условиях термической и ультразвуковой активации или при перемешивании при комнатной температуре в течении 2-6 часов. Эти реакции могут протекать как в присутствии основных катализаторов, так и в безкатализаторных условиях. При этом были получены 2-(4,5-диамино-1-циано-2*H*-хромено[3,4-с]пиридин-2-илиден)малононитрилы. Состав и строение полученных соединений установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР- спектроскопии.



#### 2.4 Реакция 2-(2-амино-6-бром-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила с 2-цианоацетамидом



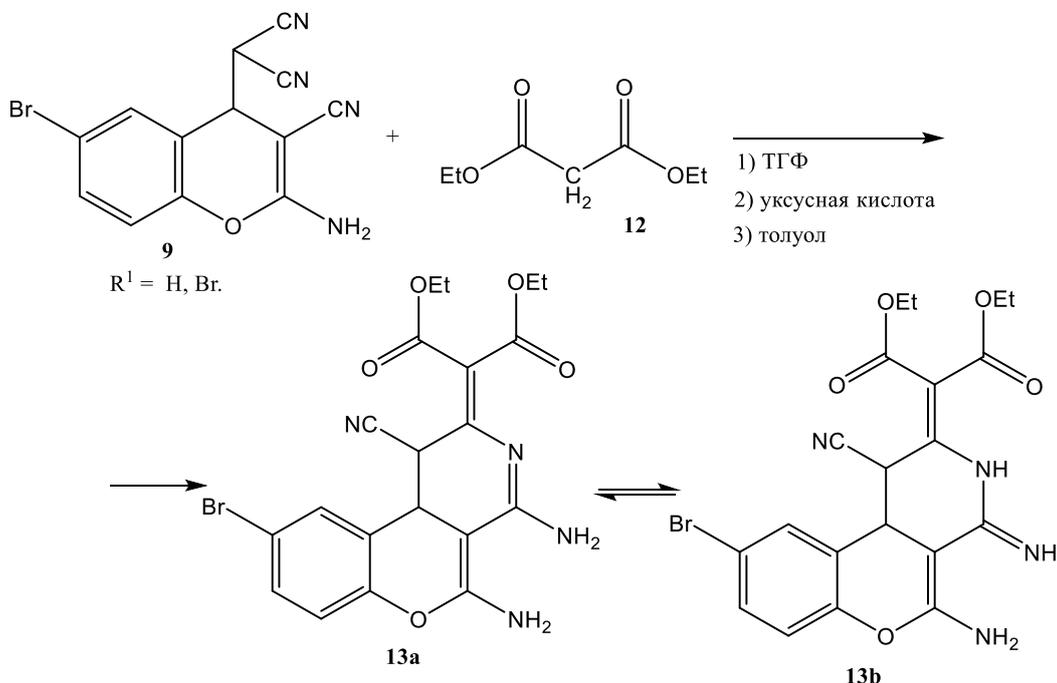
Нами была проведена реакция 2-(2-амино-6-бром-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила (**9**) с 2-цианоацетамидом (**10**) в плоскодонной колбе с добавлением каталитических количеств триэтиламина в течении 4 часов. Контроль реакции велся с помощью ТСХ. В результате реакции образуется таутомерная смесь 2-циано-2-(4,5-диамино-9-бром-1-циано-1,10*b*-дигидро-2*H*-хромено[3,4-*c*]пиридин-2-илиден)ацетамид (**11a**) и 2-(5-амино-9-бром-1-циано-4-имино-1,3,4,10*b*-тетрагидро-2*H*-хромено[3,4-*c*]пиридин-2-илиден)-2-цианоацетамид (**11b**). Выпавшие желтые кристаллы отфильтровали и промыли дистиллированной водой. Состав и строение полученных соединений установлено с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР- спектроскопии.

## 2.5. Реакция 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила с диэтиловым эфиром малоновой кислоты

Реакция 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрила (**9**) с диэтиловым эфиром малоновой кислоты **12** проводилась в различных условиях в течении 2-4 часов. Контроль реакции велся по ТСХ.

- 1) При нагревании в плоскодонной колбе в ТГФ при перемешивании в течении 2 часов. Образовавшиеся кристаллы промыли и отфильтровали.

- 2) При температуре 60°C в уксусной кислоте в условиях ультразвука.  
Выпавшие оранжевые кристаллы отмыли и отфильтровали.
- 3) При нагревании в плоскодонной колбе в толуоле в течении 4 часов.  
Образовавшиеся кристаллы промыли и отфильтровали.



## 2.7. Прогноз биологической активности полученных соединений с помощью программы PASS

Мы прогнозировали биологическую активность синтезированных нами соединений с помощью программы PASS. Наибольшую противотуберкулезную активность проявил (3,4-диимино-1,3а,4,9b-тетрагидрохромено[4,3-с]пиразол-2(3H)-ил)(3-нитрофенил)метанон (5). Большая часть соединений проявляет антиангинальную активность, а также могут служить препаратом против алопеции.

### Выводы

Арилгидразид в многокомпонентных и постадийных реакциях с малонодинитрилом и салициловым образует замещённый гидхромено[4,3-с]пиразол.

Образующиеся в результате конденсации малонодинитрила и салицилового альдегида соединения могут служить основой для построения на их основе полигетероциклических систем посредством реакции с метиленактивными соединениями (малонодинитрилом, дициандиамид, диэтилмалонат).

Синтезированы ранее неизвестные полифункционально замещённые полигетероциклические соединения хроменого, хроменопиразолинового, хроменопиримидинового рядов, регио- и стереохимический состав которых установлен с помощью элементного анализа и спектральных данных.

### **Основное содержание работы изложено в публикациях**

1. Мелконян К. А. ЯМР и ИК спектроскопия в установлении строения новых (спиро)(хромено)пиразолинов и пиразолов / Е. А. Константинова, Д. В. Видлацкая, К. А. Мелконян [и др.] // Проблемы оптической физики и биофотоники SFM-2023 : материалы 11-го Международного симпозиума и 27-ой Международной молодежной научной школы SaratovFallMeeting – 2024. P. 38-42.

DOI 10.24412/cl-37145-2023-1-38-42.

2. Melkonyan, K.A.; Khrustaleva, A.A.; Sorokin, V.V. The Synthesis of Various 2-Imino-2H-chromene-3-carbonitrile Derivatives / A.A. Meshcheryakova, E.A. Konstantinova, K.A. Melkonyan // Chem. Proc. - 2023. Vol. 14. P. 42.

<https://doi.org/10.3390/ecsoc-27-16125>

3. Мелконян К. А. Синтез гидрохромено[4,3-с]пиразолов на основе гидразидов / А. А. Мещерякова, К. А. Мелконян, Д. В. Видлацкая, В. В. Сорокин // Достижения молодых ученых: химические науки : Тезисы докладов VIII Всероссийской (заочной) молодежной конференции, Уфа. – 2023. С. 97-98.