

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**Бинарные и мультикомпонентные синтезе 4,8-фенил-(3-пиридил)-2-  
аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и их превращения**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) IVкурса 412 группы  
направлению 04.03.01 –«Химия»

Института химии

Смолькиной Анастасии Анатольевны

---

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор \_\_\_\_\_  
должность, уч. степень, уч. звание                      подпись, дата

А.П. Кривенько  
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.х.н., профессор \_\_\_\_\_  
должность, уч. степень, уч. звание                      подпись, дата

А.Ю. Егорова  
инициалы, фамилия

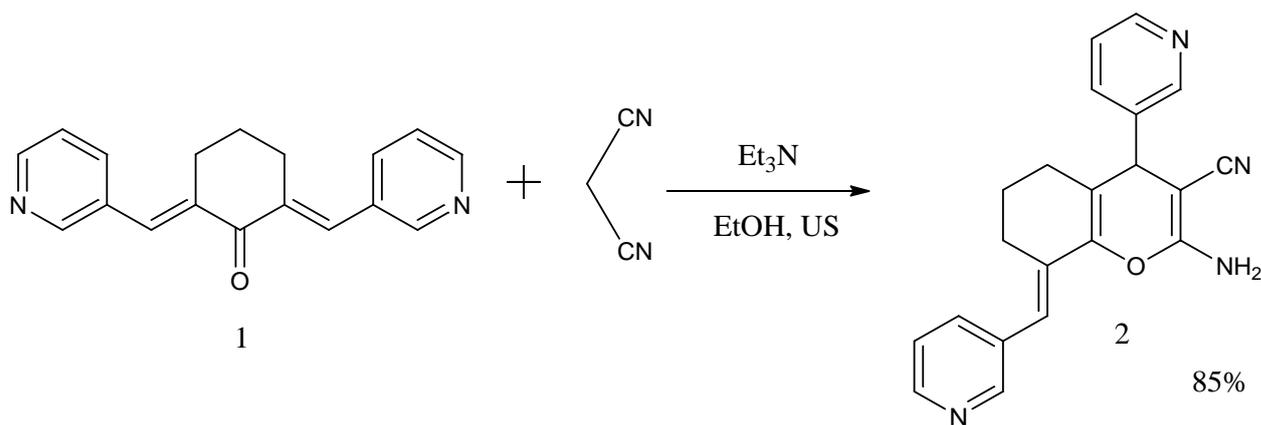
Саратов 2025

**Актуальность и цель работы.** Гетероциклические соединения, в частности хромены и хинолины, занимают важное место в современной органической химии в разработке лекарственных средств, благодаря широкому спектру биологической активности (противоопухолевая, противосудорожная, противотуберкулезная, антимикробная). Введение заместителей, содержащих пиридиновый фрагмент, в структуру 2-аминохромен(хинолин)карбонитрилов: возможность использования в качестве полупроводниковых, оптических, фотоэлектронных материалов и платформ при построении полигетероциклических систем, что делает поиск новых представителей данного ряда перспективным направлением и прежде всего в поиске биологически активных веществ.

Цель работы: синтез гибридных гетероциклов с биогенными гидрохроменовыми(гидрохинолиновыми) фрагментами и линейно связанными пиридинными заместителями; изучение их строения и свойств, направления превращений в реакциях бромирования, йодметилирования.

## Основное содержание работы

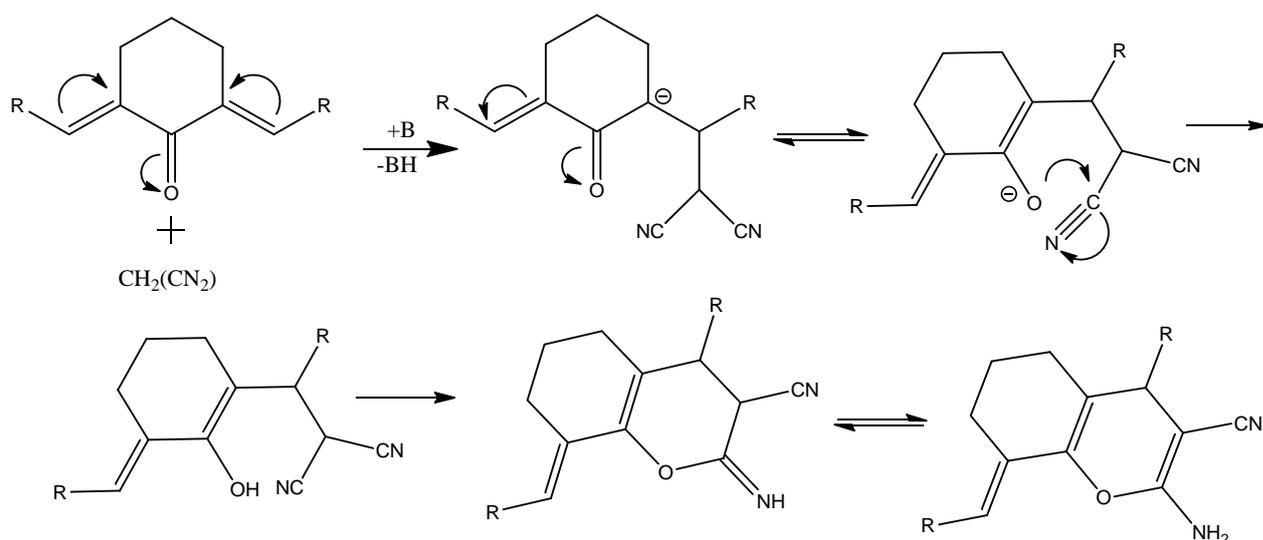
Впервые осуществлена двухкомпонентная конденсация диилиденциклогексанона **1** и малонитрила, в присутствии каталитических количеств триэтиламина в условиях ультразвукового воздействия, что привело к образованию 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила **2** с выходом 85 %.



В ИК-спектре соединения **2** наблюдаются валентные колебания первичной аминогруппы (3359, 3293 см<sup>-1</sup>), цианогруппы (2186 см<sup>-1</sup>), сопряженной эфирной связи C-O-C (1270 см<sup>-1</sup>), метиленовых групп алицикла (2948, 2860 см<sup>-1</sup>), пиридинового кольца (1648, 1576, 1478 см<sup>-1</sup>). Наличие внеплоскостных деформационных колебаний связи =CH (978 см<sup>-1</sup>) свидетельствует о транс-конфигурации.

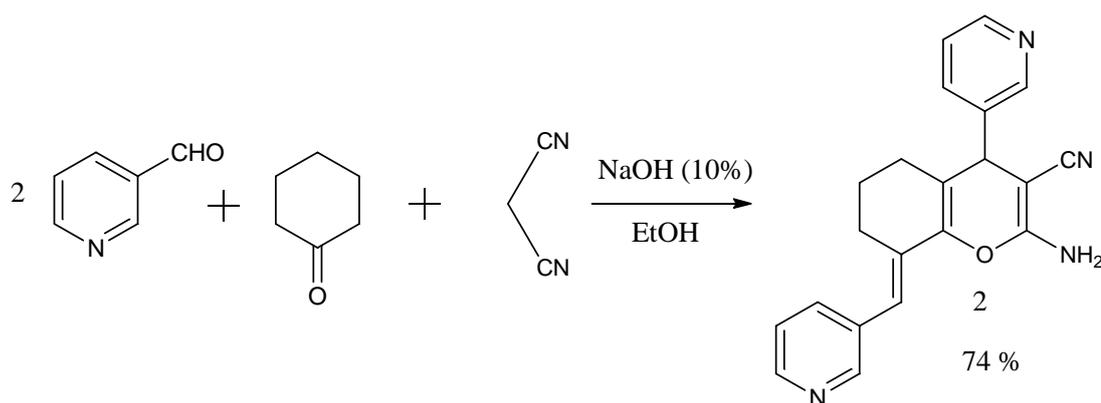
В ЯМР <sup>1</sup>H спектре 2-аминохромен-3-карбонитрила **2** ключевыми являются сигналы протонов H4 (с, 4.05 м.д.), NH<sub>2</sub> (с, 4.70 м.д.), =C-H (с, 6.83 м.д.), а также наблюдаются мультиплеты протонов алицикла (1.63-2.06 м.д.) и пиридиновых заместителей 6.99-8.56 м.д.).

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



К экологичным, экономичным и эффективным способам синтеза, помимо сонохимических реакций, также относятся мультикомпонентные one-pot реакции. Несмотря на то, что в литературе достаточно полно представлен синтез родственнопостроенных 2-аминохромен-3-карбонитрилов с использованием методологии МКР, отсутствуют аналогичные данные для 4,8-С-замещенных 2-аминохромен-3-карбонитрилов.

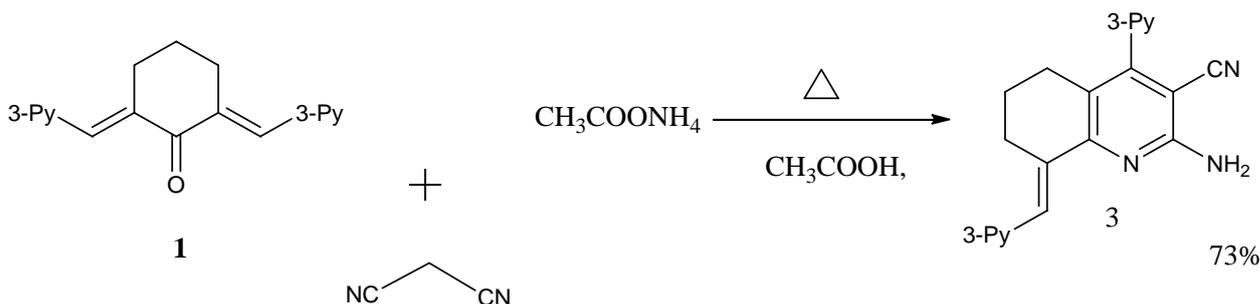
Впервые было проведено трехкомпонентное взаимодействие пиридин-3-карбоксальдегида, циклогексанона и малононитрила (2:1:1), при поэтапном введении реагентов, в присутствии 10%-ого гидроксида натрия, что привело к образованию 2-аминохроменкарбонитрила с высоким выходом (74%).



Преимуществом трехкомпонентной реакции над двухкомпонентной заключается в исключении необходимости выделения и очистки деницлогексанона, использованных в начале субстратов при альтернативной двухкомпонентной конденсации.

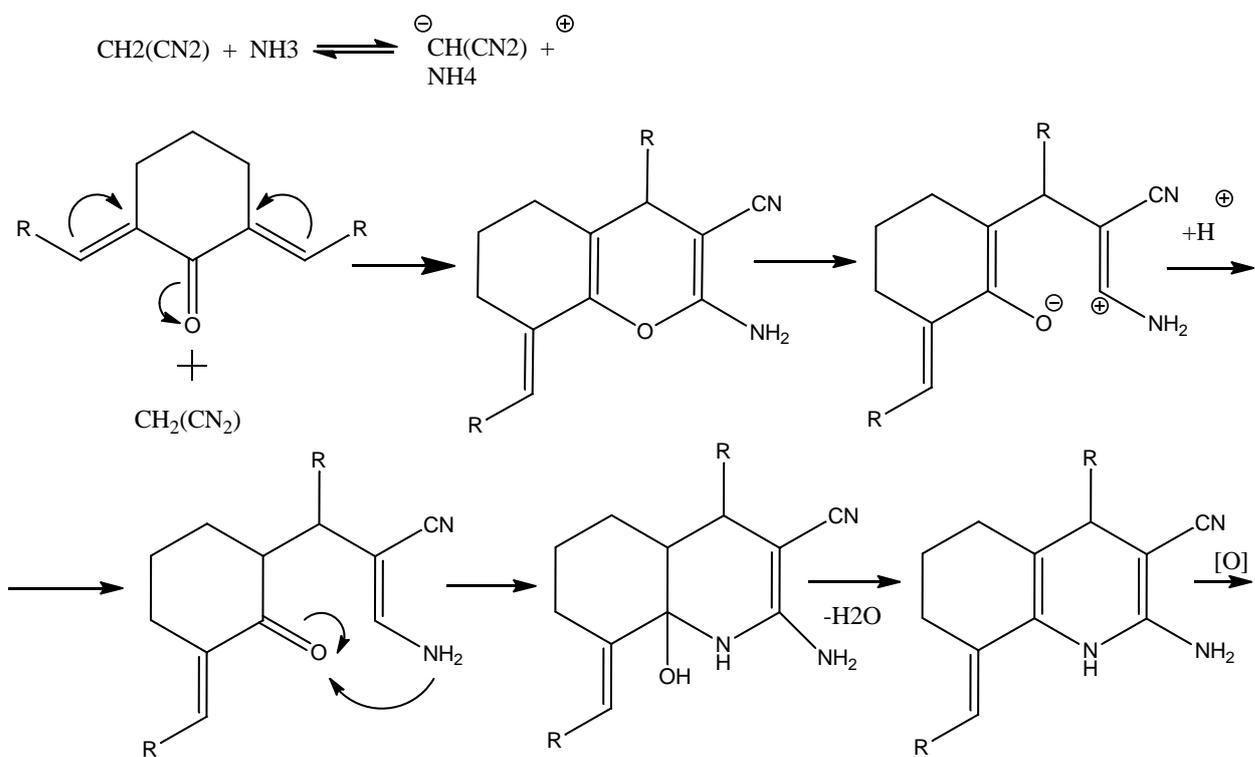
2-Аминохинолин-3-карбонитрилы являются функциональными аналогами хроменкарбонитрилов. Одним из способов синтеза соединений данного ряда является трехкомпонентная конденсация диарилиденциклоалканонов, малононитрила и ацетата аммония (источник аммиака, который выступает в качестве катализатора и реагента).

Трёхкомпонентной конденсацией халкона **1** с малононитрилом и избытком ацетата аммония при кипячении в ледяной уксусной кислоте нами впервые получен 2-аминохинолин-3-карбонитрил **3** с выходом 73%.



Состав и строение продукта **3** установлено с использованием элементного анализа, ИК- и ЯМР спектроскопии. В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания первичной аминогруппы ( $3401, 3326 \text{ см}^{-1}$ ), связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $2208 \text{ см}^{-1}$ ), а также набор частот пиридинового кольца ( $1618, 1557, 1476 \text{ см}^{-1}$ ) и внеплоскостные деформационные колебания связи  $=\text{CH}$  ( $986 \text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют синглеты протонов  $\text{NH}_2$  (5.15 м.д.), винильного протона (7.04 м.д.), мультиплеты ароматических (7.29-8.74 м.д.) и алициклических (1.68-2.48 м.д.) протонов.

Вероятная схема образования, соединения **3** включает промежуточное формирование 2-аминохромен-3-карбонитрила **A** дегидратацию, окисление, и рециклизацию по механизму ANRORC:

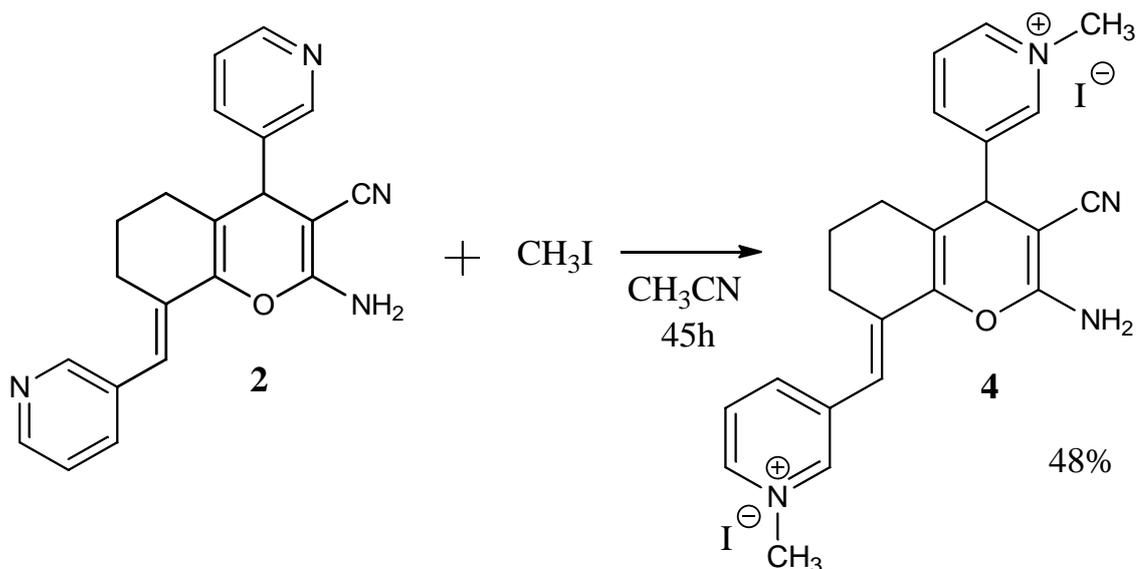


### Кватернизация 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрила

Наличие нескольких нуклеофильных центров у пиридилсодержащих 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов (пиридиновый заместитель, аминогруппа, хинолиновый фрагмент) позволяет провести реакцию алкилирования, что способствует биоактивности и водорастворимости продуктов.

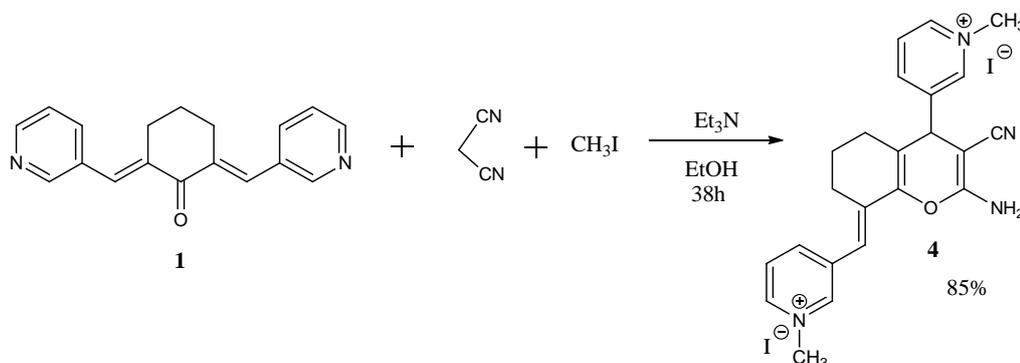
Впервые проведено взаимодействие пиридилзамещенного 2-аминохромен-3-карбонитрила 2 с иодистым метилом в среде ацетонитрила при комнатной температуре. При этом был получен продукт избирательной кватернизации – дииодметилат 2-аминохромен-3-карбонитрила 4 при сохранении первичной аминогруппы. Полученное соединение, по сравнению

с исходным хроменом **2**, растворимо в воде.



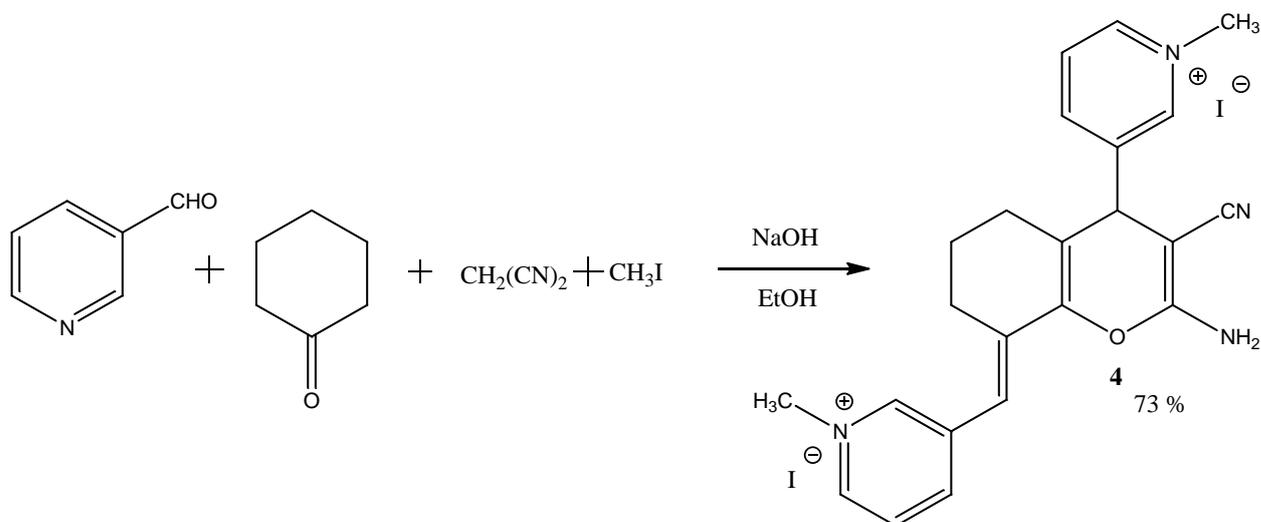
В ИК-спектре продукта **4** сохраняются валентные колебания первичной аминогруппы ( $3414, 3255 \text{ см}^{-1}$ ), алицикла ( $2955\text{-}2905 \text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $2185 \text{ см}^{-1}$ ) и сопряженной эфирной связи  $\text{C-O-C}$  ( $1264 \text{ см}^{-1}$ ), и появляются полосы  $\text{N-CH}_3$  ( $2832, 1405 \text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР<sup>1</sup>H присутствуют сигналы винильного протона (с.,  $6.98 \delta$ , м.д), протонов  $\text{NH}_2$  ( $7.19 \delta$ , м.д), и  $\text{H}^4$  (с.,  $4.46 \delta$ , м.д).

Учитывая достоинства методологии мультикомпонентных реакций, а именно возможность исключения предварительного получения и очистки диенонов, нами осуществлен альтернативный трехкомпонентный синтез дииодметилата 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрила **4** на основе диенона **1**, малонитрила и иодистого метила, что позволило сократить время реакции (с 48 до 38 часов) и существенно повысить выход продукта (с 48 до 85 %).

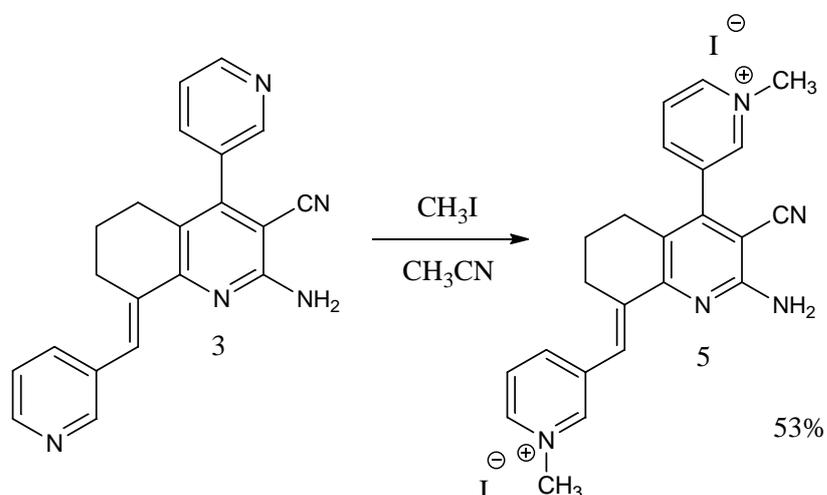


Проведена четырехкомпонентная реакция. Так, при поэтапном введении в реакцию пиридин-3-карбальдегида, циклогексанона, малонитрила и

иодистого метана в среде этанола, получен дииодметилат **4** с выходом 73 %. Этот путь позволил дополнительно сократить время реакции до 27 часов.



Реакция с иодистым метилом дипиридилзамещенного 2-аминохинолин-3-карбонитрила **3** (соотношение 1:4), в условиях, аналогичных хроменовым соединениям, также привела к продукту избирательной кватернизации пиридинильных заместителей – дииодметилату 2-аминохинолин-3-карбонитрилу **8** (выход 53 %). Взаимодействие проходило, не затрагивая аминогруппу и атом азота хинолинового фрагмента, что можно связать с сильным электроноакцепторным действием цианогруппы и стерической затрудненностью. Полученный иодметилат также является водорастворимым.



В ИК-спектре соединения **5** наблюдаются валентные колебания

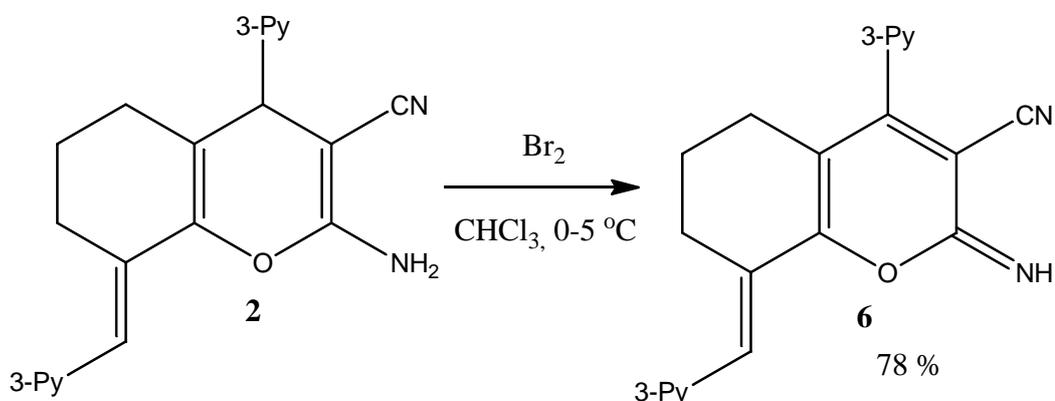
первичной аминогруппы ( $3422, 3210 \text{ см}^{-1}$ ), связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  ( $2211\text{-}2204\text{см}^{-1}$ ), набор частот пиридинового кольца ( $1619, 1551, 1459 \text{ см}^{-1}$ ), при появлениии полос  $\text{N-CH}_3$  ( $2831, 1402 \text{ см}^{-1}$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре появляются два синглета протонов метильных групп ( $4.35, 4.34 \text{ м.д.}$ ) при сохранении сигнала первичной аминогруппы ( $6.94 \text{ м.д.}$ ).

Таким образом, реакция дипиридилзамещенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и иодистого метила, несмотря на наличие нескольких нуклеофильных центров, протекает как избирательная кватернизация с участием пиридиновых заместителей с образованием водорастворимых иодметилатов, что может быть полезно при изучении их биоактивности.

### Реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов с бромом

Впервые проведено бромирование 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов под действием молекулярного брома.

Так, реакция 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила **2** и молекулярного брома в среде хлороформа (ледяная баня) привела к образованию 2-имино-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила **6** с выходом 78%.

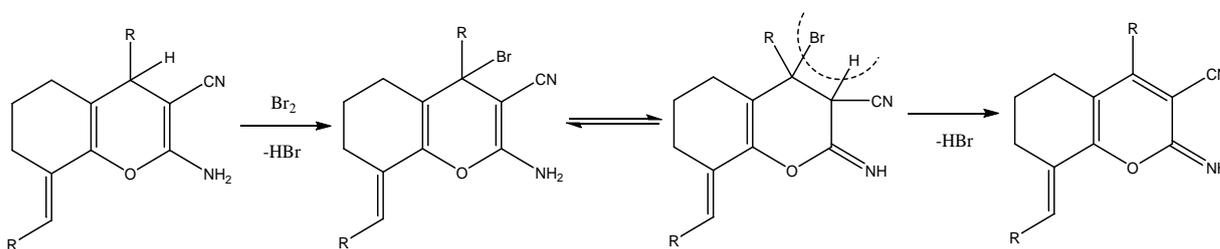


В отличие от бесцветных кристаллов исходного соединения **2** продукт дегидрирования **6** имеет насыщенный оранжевый, что связано с более

протяженной хромофорной цепи сопряжения.

В ИК-спектре соединения **6** присутствуют полоса валентных колебаний иминогруппы ( $3440\text{ см}^{-1}$ ), CN  $2221\text{ (см}^{-1}\text{)}$ , C-O-C ( $1240\text{ см}^{-1}$ ),  $\delta =\text{C-H}_{\text{транс}}$  ( $980\text{ см}^{-1}$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах присутствует синглет протона NH ( $\sim 12$  м.д.) и отсутствуют сигналы протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{NH}_2$ , характерные для исходного хромена **2**.

Вероятная схема образования 2-иминотетрагидрохромен-3-карбонитрила включает первоначальную атаку реагента атома углерода C-4, амино-енаминную таутомерию и дегидробромирование:



Таким образом, реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов и молекулярного брома протекают специфично по пирановому фрагменту, не затрагивая алициклический фрагмент и аминогруппу.

### Антимикробная активность полученных соединений

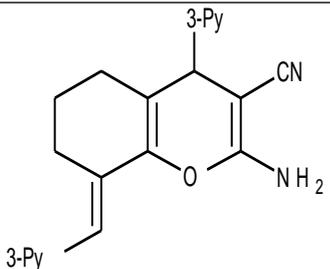
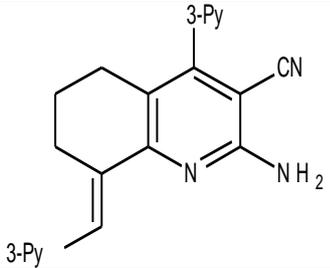
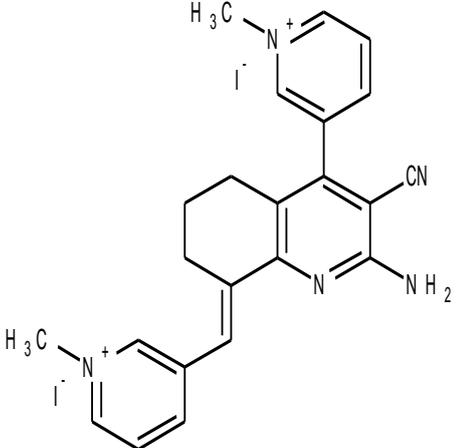
Для изучения антибактериальной активности были использованы бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (= B-8172), из коллекции ВКПМ ИБФРМ РАН. Первичный скрининг показал, что все исследуемые соединения обладают антимикробной активностью по отношению к *Staphylococcus aureus*, однако оказались неэффективными в отношении других культур. Соединения были протестированы с помощью метода измерения оптической плотности.

В иммунологический планшет вносили жидкую среду LB, содержащую инокулят микроорганизмов, и добавляли исследуемые соединения. После инкубации проводили измерения оптической плотности роста бактерии с помощью планшетного фотометра. Затем определяли EC50 (мкг/мл). В качестве контрольного препарата использовали фурацилин, в концентрации,

соответствующей исследуемым образцам. Диапазон концентраций (ДМСО) анализируемых веществ в среде культивирования составлял от 0,098 до 200 мкг/мл. Оптическую плотность смеси лунок измеряли при длине волны 595 нм с использованием планшетного спектрофотометра Multiskan Ascent (Thermo).

Рост бактерий в каждой лунке оценивали по разнице значений оптической плотности через некоторое время. Значение  $EC_{50}$  определяли по графику зависимости роста бактерии от концентрации тестируемого вещества в среде (таблица 2.4.1).

Таблица 2.4.1. Значения  $EC_{50}$  (жидкая среда LB) бактерий *Staphylococcus aureus* исследуемых соединений

№ соединения	Исследуемые соединения	$EC_{50}$ , мкг/мл ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
2		<b>36</b>
3		<b>10</b>
5		<b>33.5</b>
	Фурацилин	<b>5</b>

Установлено, что пиридилзамещенные гибридные системы ряда

хромена (соед. 2), хинолина (соед. 3) и его дииодметилат (соед. 5) обладают противомикробной активностью близкой к активности препарата сравнения (фурацилин). Среди них лидером является амингидрохинолинкарбонитрил **3**.

## **ВЫВОДЫ**

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных 4,8-(3-пиридил)-2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и продуктов их превращений под действием йодметилата, молекулярного брома посредством бинарных и мультикомпонентных реакций.
2. Установлено, что иодметилирование 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов протекает избирательно с участием пиридиновых заместителей с образованием водорастворимых дииодметилатов.
3. Под действием молекулярного брома протекает окислительное дегидрирование 2-аминохромен-3-карбонитрила, с образованием 2-имино-4-пиридил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила.
4. Состав и строение вновь синтезированных соединений установлены с использованием элементного анализа, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.
5. Все синтезированные соединения обладают антибактериальной активностью приближающиеся по активности к препарату сравнения.

### Список публикаций

1. Никулин А.В., Смолькина А.А. Мультикомпонентный синтез 3-пиридилсодержащих 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия». – Москва, 2024. – С. 639.
2. Никулин А.В., Смолькина А.А., Кривенько А.П. Реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов с участием различных реакционных центров // Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа, 2024. – С. 77-78.
3. Никулин А.В., Смолькина А.А., Кривенько А.П. Превращения аминогидрохроменкарбонитрилов под действием галогенов и иодистого метила // Сборник тезисов XXXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург, 2025 г. – С. 462.