

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

**БИНУКЛЕОФИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ  
ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОКАРБОНИТРИЛОВ**

**АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТРСКОЙ РАБОТЫ**

Студентки 2 курса 251 группы

направления 04.04.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Хрусталевой Александры 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 2023

## Введение

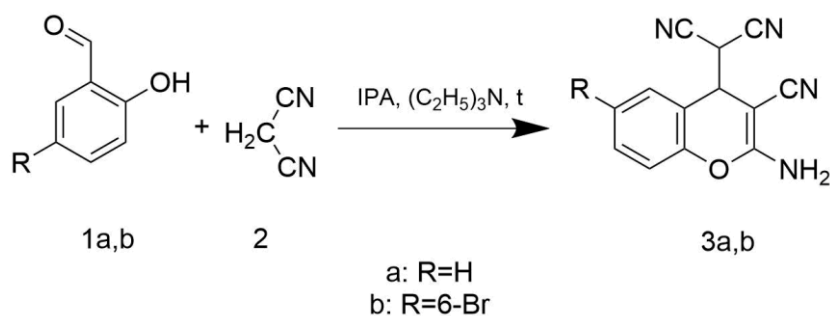
Полигетероциклические системы широко распространены в природе, а их производные имеют широкий спектр применения, в частности в медицине, так как проявляют антимикробную, противоопухолевую, противовирусную, противораковую, антиоксидантную и другие виды активности. Поэтому поиск простых путей синтеза подобных соединений с использованием разнообразных бинуклеофилов является актуальной и важной задачей синтетической и органической химии. Особую практическую и теоретическую значимость имеет разработка синтеза на основе многокомпонентных реакций, что служит хорошей основой для более глубокого изучения фундаментальных вопросов современной органической химии полифункциональных соединений с несколькими реакционными центрами.

Одним из решений данной задачи являются реакции нуклеофилов с илиденмалонитрилами, которые примечательны наличием нескольких электрофильных центров, что обуславливает возможность широкого выбора нуклеофилов и получение сложнопостроенных гетероциклических соединений в постадийном и многокомпонентном режиме.

### Основное содержание работы

Целью данной работы является изучение реакций N-нуклеофилов с илиденмалонитрилами и их производными для построения новых полигетероциклических соединений.

Синтез соединений ряда 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малонитрила описан в литературе на основе конденсации ароматического альдегида с малонитрилом:



Реакция проводилась по известной методике при комнатной температуре в плоскодонной колбе при перемешивании смеси салицилового альдегида (**1a,b**) и малононитрила (**2**) в соотношении 1:2 соответственно. В качестве катализатора был использован триэтиламин. Аналогично был получен 2-(2-амино-6-бromo-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрил (**3b**).

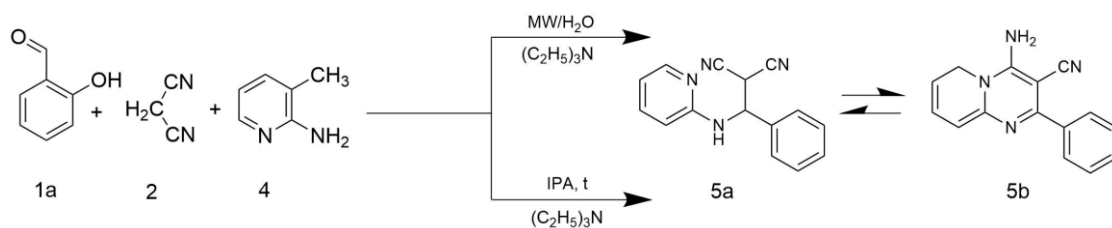
Таблица 1 – Характеристики соединений **3a,b** и условия проведения реакций

Соединение, выход (%)	Условия	T <sub>пл</sub> , °C	Элементный анализ		Ик-спектр, см <sup>-1</sup>
			теор.%	практ.%	
3a, 83	IPA, Et3N, t	152-153	C=61.62 H=3.65 N=22.25	C=66,10 H=3,41 N=23,72	3386-3310 (N-H); 2199 (CN); 2969 (Ph); 1120 (-C-O-C-)
3b, 84	IPA, Et3N, t	161–163	C=48.83 H=2.35 N=17.53	C=49.55 H=2.24 N=17.78	3458,37; 3346,50 (N-H); 2189,21 (CN); 3074,53; 3055,24 (Ph) 1174,65;1120,64; 1076,28 (-C-O-C-)

С помощью контроля ТСХ удалось установить, что при использовании альтернативных условий реакций, а именно раствора гидрокарбоната натрия (0.05 M) при перемешивании без нагревания в течение 6 ч., вместе с конечным продуктом, образующимся с низким выходом (10%), получались иные вещества неустановленного строения.

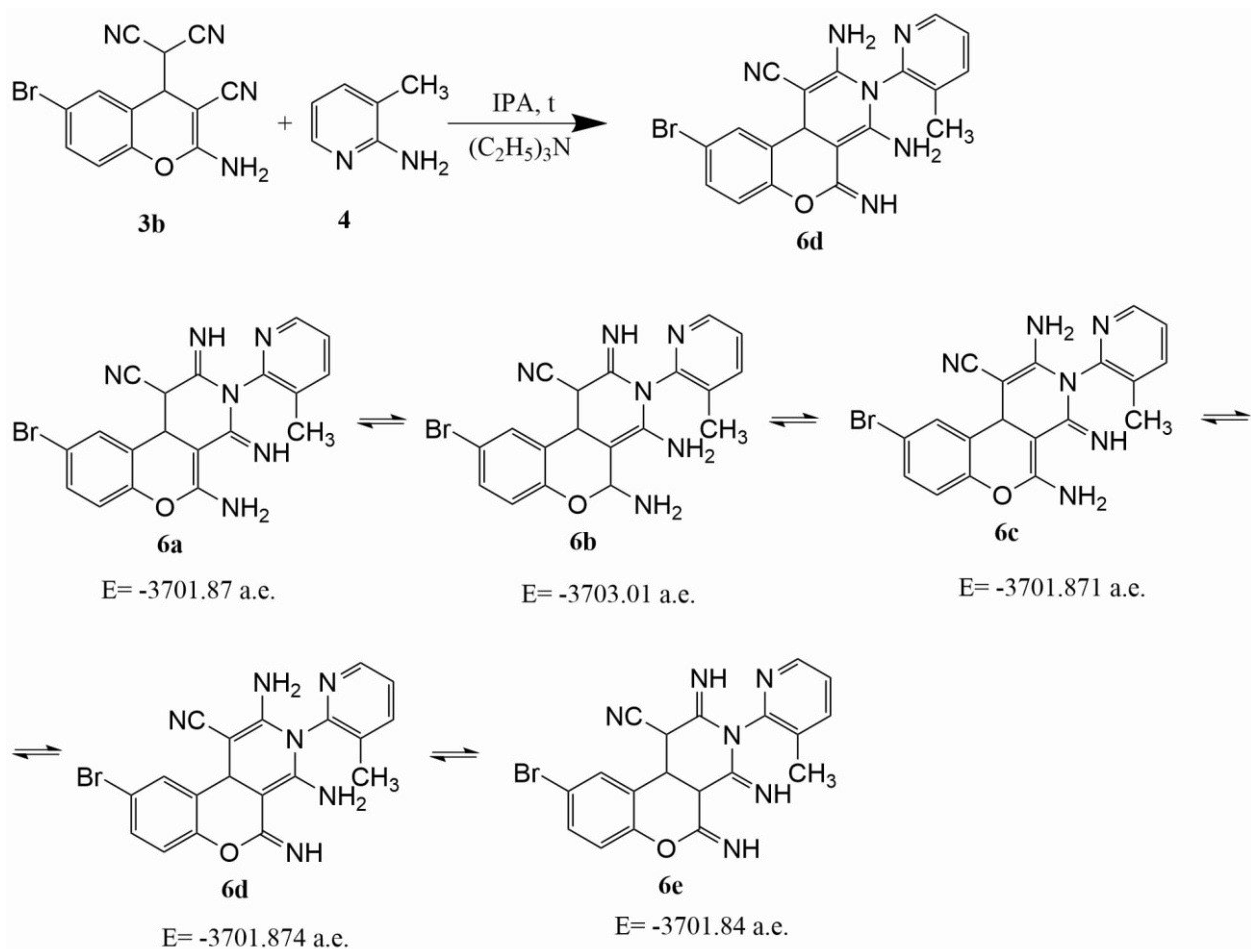
На следующем этапе работы нами была изучена трехкомпонентная конденсация салицилового альдегида (**1a**), малононитрила (**2**) и 2-аминопиколина (**4**) в эквимольном соотношении в присутствии

каталитических количеств триэтиламина, как в условиях микроволновой, так и термической активации.



Требуется дальнейшее изучение условий проведения данного синтеза. Однако из предыдущих работ нашей кафедры известно, что продукты реакции **5a** и **5b** находятся в таутомерном равновесии, и наблюдается преимущественно образование бициклической формы **5b**. Вероятно, это связано с большей устойчивостью этой структуры за счет более длинной цепи сопряжения по сравнению с таутомером **5a**.

Также изучена реакция 2-(2-амино-6-бromo-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрила (**3b**) с 2-амино-3-метилпиколином (**4**) в условиях термической активации:



Реакция проводилась при перемешивании эквимолярной смеси исходных реагентов при применении триэтиламина в качестве основного катализатора. Известно, что 4-амино-5-имино-2,7-диметокси-5Н-хромено-пиридин-1-карбонитрилы аналогичного строения, полученные в подобных условиях, находятся в таутомерном равновесии. Для расчета наиболее устойчивого в стандартных условиях таутомера нами использована программа SPARTAN. Самыми стабильными из возможных форм по подсчетам энергии активации являются таутомеры **6c** и **6d** (последний чуть более предпочтителен), однако из-за небольшой разницы можно сделать вывод, что всевозможные таутомеры имеют примерно одинаковую стабильность.

Таблица 2 – Характеристики соединений **6d** и условия получения

Соединение, выход (%)	Условия	T <sub>пл</sub> , °C	Элементный анализ		Ик-спектр, см <sup>-1</sup>
			теор. %	практ. %	
6d, 58	IPA, Et <sub>3</sub> N, t	280-282	C=53.92 H= 3.57 Br= 18.88 N= 19.86 O= 3.78	C=53.47 H=3.07 N=19.52	3443,90; 3345,53; 3251,02 (N-H); 2208,49 (CN); 3063,92 (Ar-H); 2979,06; 2900,94;2818,96 (Csp <sup>3</sup> -H)

Следующим этапом нашей работы было изучение трёхкомпонентной реакции ароматических альдегидов, малонодинитрила и гидразида изоникотиновой кислоты в качестве бинуклеофильного реагента, способного вводить в продукт с фармакофорный заместитель.

В результате этой реакции в присутствии каталитических количеств триэтиламина в условиях микроволновой или ультразвуковой активации был

получен 5-амино-1-изоникотиноил-3-фенил-1,2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-карбонитрил (**8**) в смеси с бензгидразоном изониазида (**9**):

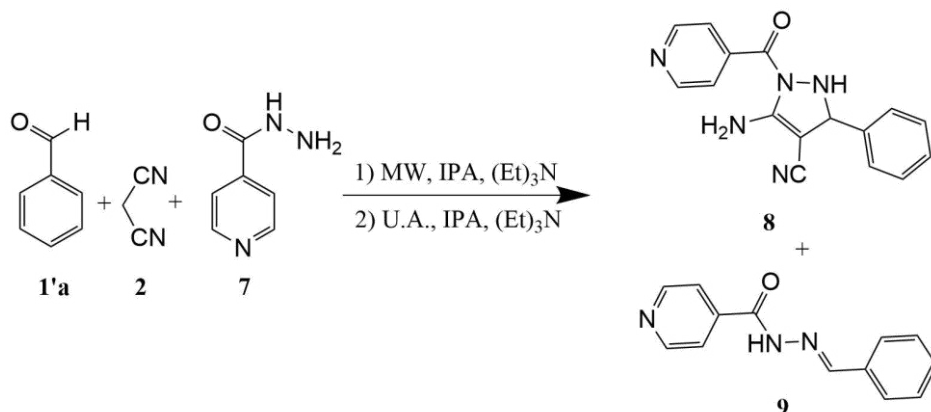


Таблица 3 – Условия реакции и характеристики полученного 5-амино-1-изоникотиноил-3-фенил-1,2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-карбонитрила

В-во	Условия синтеза	Время, мин	Тпл., °С	Выход, %
8 + 9	MW	10	202-203	77
	Ultrasonic	60	220	69

Использование микроволнового облучения не меняет направления трехкомпонентной конденсации, но позволяет значительно сократить время реакции и получить продукт с высоким выходом.

В ходе работы были определены физико-химические характеристики полученных нами соединений (табл.3).

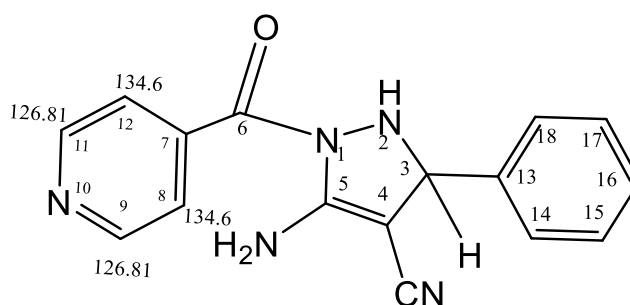
Таблица 3 – Физико-химические характеристики полученных соединений

В-во	Условия	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль	Элементный анализ	
				Выч., %	Найд., %
8+9	MW	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	291	C=65.97 H=4.50 N=24.04 O=5.49	C=66.54 H=4.54 N=19.17
	Ultrasonic			Гидразон: C=69.32 H=4.92 N=18.66 O=7.10	C=64.44 H=4.37 N=19.11

--	--	--	--	--	--

Состав синтезированного соединения был установлен на основании данных элементного анализа, строение подтверждено на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные ЯМР  $^1\text{H}$  полученного соединения



Вещество	Условия	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ м.д.
8+9	MW	1H (DMSO d-6, $\delta$ , м.д.): 12.07 (1H, s, NH <sub>2</sub> ), 8.46 (1H, s, NH), 8.09 (1H, s, H <sub>3</sub> ), 7.82-7.81 (2H, d, H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub> ), 7.75-7.73 (2H, d, H <sub>8</sub> , H <sub>12</sub> ), 7.66-7.37 (5H, m, H <sub>13</sub> -H <sub>18</sub> )
	Ultrasonic	1H (DMSO d-6, $\delta$ , м.д.): 12.15 (1H, s, NH <sub>2</sub> ), 8.48 (1H, s, NH), 8.75 (1H, s, H <sub>3</sub> ), 8.44-8.42 (2H, d, H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub> ), 8.37-8.35 (2H, d, H <sub>8</sub> , H <sub>12</sub> ), 7.56-7.39 (5H, m, H <sub>13</sub> -H <sub>18</sub> ), 7.85-7.83-7.81, t (1H, t, H <sub>16</sub> )

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах 5-амино-1-изоникотиноил-3-фенил-1,2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбонитрила наблюдается сигнал протона иминогруппы пятичленного цикла в виде синглета при (8.46 и 8.48 м.д.), сигнал в виде синглета протонов амино-группы (12.07 и 12.15 м.д.), сигнал протона пиразольного кольца в виде синглета при (8.09 и 8.75 м.д.), мультиплеты ароматических протонов арильных заместителей в диапазоне (7.66 -7.37 и 7.56-7.39 м.д.).

Далее нами было показано, что замена бинуклеофила изониазида на тиосемикарбазид (**10**) принципиально меняет направление реакции, и вместо 5-амино-3-(4-хлорфенил)-4-циано-2,3-дигидро-1Н-пиразол-1-карботиоамида (**11'**) был выделен 5-амино-3-(4-хлорфенил)-4-циано-2,3-дигидро-1Н-пиразол-1-карботиоамида (**11**). Реакция проводилась с использованием в качестве основного катализатора пиперидина в эквимольных количествах, используя в качестве растворителя водный этанол:

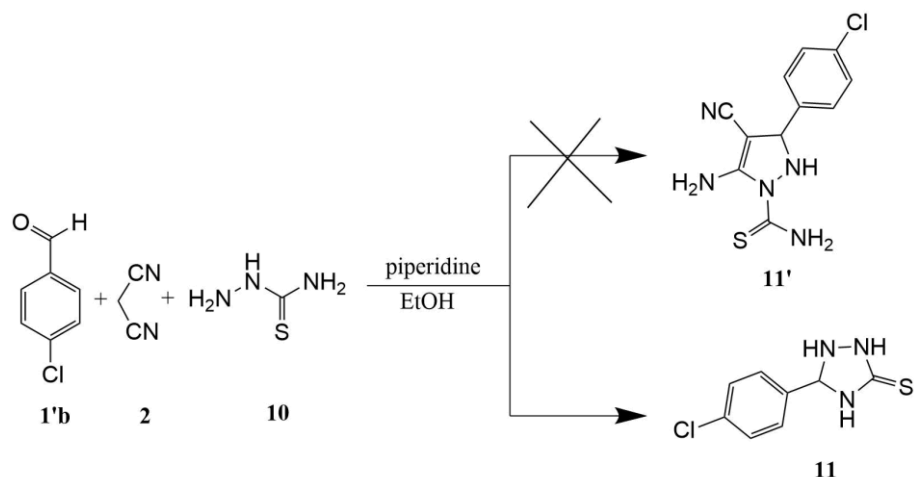


Таблица 5 – Условия исследуемой реакции с выходами конечного продукта

В-во	Условия синтеза	Время, ч	Тпл., °С		Выход, %
			Теор.	Практ.	
11	Δ	8,5	206-208	208-209	47

Структура 5-(4-хлорфенил)-1,2,4-триаколидин-3-тиона была охарактеризована ЯМР<sup>1</sup>Н спектроскопией, а состав подтверждён данными элементного анализа:

Таблица 6 – Физико-химические характеристики соединений

В-во	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль	Элементный анализ	
			Выч., %	Найд., %
			C=65.97	

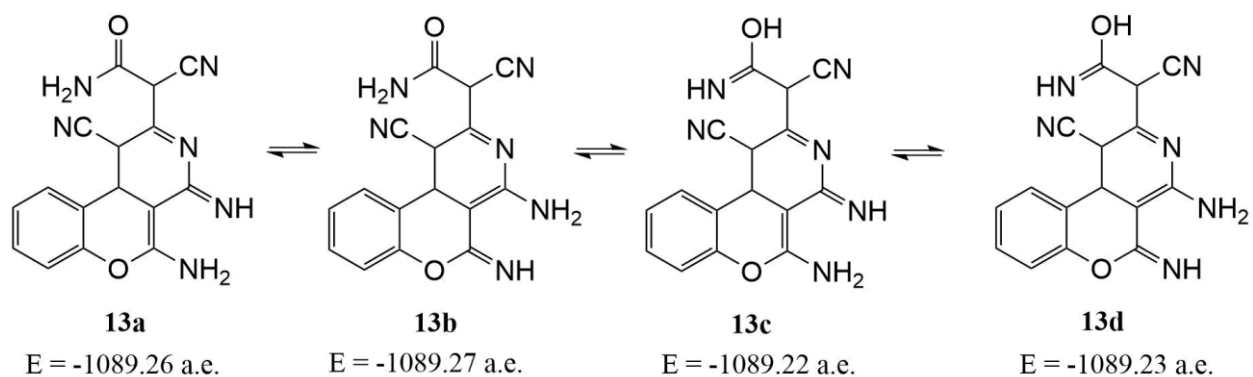
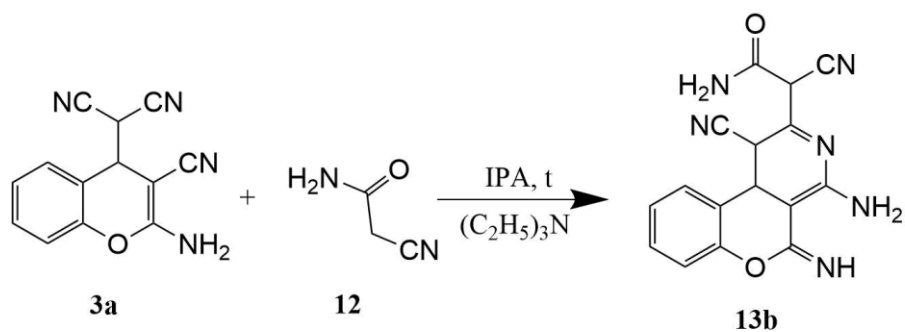


11	$C_{11}H_{10}N_5SCl$	279,5	H=4.50 N=24.04 O=5.49	C=66.54 H=4.54 N=19.17
----	----------------------	-------	--------------------------	------------------------------

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии ключевыми сигналами являются синглеты протонов иминогрупп в пиразолидиновом цикле при 11.49 м.д. и 8.25 м.д. соответственно, сигнал в виде синглета протона гетероциклического цикла при 8.02 м.д., а также сигналы ароматических протонов арильного заместителя в виде дублетов при 7.84 м.д. и 7.46 м.д. Сигналы полученного спектра совпали с литературными данными, что подтверждает чистоту полученного соединения.

Также в качестве катализатора, помимо пиперидина, был использован триэтиламин, однако все равно в качестве продукта был выделен 5-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазолидин-3-тион. Предположительно это может быть связано с образованием более термодинамически выгодного продукта. Известно, что бензилиденмалонитрилы в реакции Михаэля склонны к отщеплению малонитрила, как хорошо уходящей группы.

С целью получения новых представителей, нами проведена реакция между 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малонитрилом (**3a**) и 2-цианоацетамидом (**12**) в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества триэтиламина:



Для определения наиболее вероятной таутомерной формы образования продукта был произведен подсчет энергии в программе SPARTAN. Результаты показали, что структура **13b** наиболее стабильна в стандартных условиях, где нитрильная группа сопряжена с амино-группой, что также доказывает большую устойчивость данного таутомера среди остальных. Однако из-за небольшой разницы в результатах подсчета можно утверждать, что всевозможные таутомерные формы примерно одинаково стабильны.

При кипячении эквимольных соотношений реагентов в течение 7 часов предположительно было получено ранее неизвестное соединение - 2-(4-амино-1-циано-4-имино-1,10b-дигидро-5H-хромено[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-цианоацетамида **13b**.  $T_{пл.} = 280-282^{\circ}C$ .

Таблица 7 – Физико-химические характеристики соединений

В-во	Брутто-формула	Молекулярная масса, г/моль	Элементный анализ	
			Выч., %	Найд., %
13b	$C_{16}H_{12}N_6O_2$	320	C=60 H=3.75 N=26.25 O=10	C=50.97 H=3.79 N=25.8

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре таутомерной смеси **13a,b** обнаружены сигналы вицинальных протонов (4.06 м.д., 4.62 м.д., 3.70 м.д., 4.81 м.д.), синглеты метиновых протонов (3.56 м.д., 3.55 м.д.) а также сигналы протонов первичных (6,56 м.д., 6.81 м.д. и 6.50 м.д., 6.77 м.д.) и вторичных (8.09 м.д.) аминогрупп. Также в спектре присутствуют сигналы вицинальных протонов исходного аминокромена (4.25 м.д., 3.92 м.д.).

### Выводы

- Взаимодействие бензальдегида, малононитрила и изониазида никотиновой кислоты при нагревании в ИПС в присутствии триэтиламина приводит к образованию смеси 5-амино-1-изоникотиноил-3-фенил-1-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбонитрила и бензгидразона, который является интермедиатом в данной реакции.

- В реакции взаимодействия тиосемикарбазида, малононитрила и ароматического альдегида в условиях основного катализа вместо ожидаемого 5-амино-3-(4-хлорфенил)-4-циано-2,3-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамида образуется 5-(4-хлорфенил)-1,2,4-триаколидин-3-тион. Таким образом, использование вместо гидразидов кислот тиосемикарбазида меняет регионаправленность реакции с образованием известных триаколидинтионов.

- При кипячении эквимольных соотношений 2-(2-амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрила и 2-цианоацетамида в ИПС в присутствии триэтиламина предположительно образуется ранее неизвестное соединение - 2-(4-амино-1-циано-4-имино-1,10b-дигидро-5H-хромено[3,4-c]пиридин-2-ил)-2-цианоацетамид.

- С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают различными видами биологической активности

- Состав и строение полученных веществ установлены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

## Основное содержание работы изложено в публикациях

1. Мещерякова А.А., Неумоина К.С., Хрусталёва А.А., Сорокин В.В. Синтез полигетероциклических потенциально биологически активных соединений ряда хроменопиридинов с флуоресцентными свойствами // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XV Всероссийск. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2021. – С.77-80.
2. Мещерякова А.А., Хрусталева А.А., Сорокин В.В. Синтез новых 4-замещенных 2-амино-4Н-хромено-3-карбонитрилов // Ломоносов-2023 : Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных, Москва, 10–21 апреля 2023 года. – Москва: Издательство "Перо", 2023. С. 661
3. А.А. Мещерякова, А.А. Хрусталева, К.С. Неумоина, В.В. Сорокин. Новые биологически активные полигетероциклы ряда хроменопиразолов, хроменопиридопиримидинов, хроменопиридинов // V Всероссийская молодежная конференция "Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений" (в заочном формате), Уфа, 18-19 ноября 2021 года. – Уфа: РИЦ БашГУ. – С. 41.