

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

НИКУЛИН АЛЕКСАНДР ВЛАДИСЛАВОВИЧ

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ 4,8-С-ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АМИНОХРОМЕН(ХИНОЛИН)-3-КАРБОНИТРИЛОВ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Кривенько Адель Павловна

Саратов 2025

Работа выполнена на кафедре
органической и биоорганической химии Института химии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Синтез, строение, реакции и биологическая активность 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов (литературный обзор).....	8
1.1. Синтез 2-амино-4Н-хромен(пиран)-3-карбонитрилов и 2-аминохинолин(пиридин)-3-карбонитрилов	8
1.2. Реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов	34
1.2.1. Аннелирование гетероциклов к 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам	34
1.2.2. Избирательные реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов по аминогруппе (ацилирование, конденсация, алкилирование)	42
1.2.3. Гидролиз цианогруппы 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов	47
1.2.4. Превращения 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием галогенсодержащих реагентов	49
1.2.5. Рециклизация пиранового цикла 2-аминохромен-3-карбонитрилов	54
1.3. Биологическая активность аминохромен(хинолин)карбонитрилов	56
Глава 2. Синтез, строение и модификация частично насыщенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов (обсуждение результатов)	60
2.1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов	60
2.1.1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов	61
2.1.1.1. Двух- и трехкомпонентный синтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов при термической и УЗ-активации	61
2.1.1.2. Электрохимический синтез 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов	70
2.1.2. Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов	76
2.2. Реакции 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов	82
2.2.1. Избирательное N-ацилирование. Синтез N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)-ацетамидов и N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-ацетамида	83
2.2.2. Аннелирование пиримидинового цикла. Синтез 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3Н)-онов	87
2.2.3. Реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов с галогенами и галогенсодержащими реагентами	103

2.2.3.1. Бромирование 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды и молекулярного брома. Синтез 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов и 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов	104
2.2.3.2. O,N-рециклизация под действием иода. Синтез 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов	111
2.2.4. Реакции с участием терминальных заместителей. Избирательная кватернизация пиридилсодержащих 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов. Двух-, трех-, четырехкомпонентный синтез иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов	114
2.3. Биологическая активность вновь синтезированных соединений	124
3. Экспериментальная часть	131
3.1. Основные физико-химические методы, используемые в работе	131
3.2. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов	132
3.3. Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов	138
3.4. Синтез N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамидов	142
3.5. Синтез E-N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (5a)	144
3.6. Синтез 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов	145
3.7. Синтез 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов	149
3.8. Синтез 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов	152
3.9. Синтез 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов	155
3.10. Синтез 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов	156
3.11. Синтез иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов	158
3.11. Синтез иодметилатов 2-аминохинолин-3-карбонитрилов	160
Выводы	163
Список литературы	164
ПРИЛОЖЕНИЕ	180

Введение

Актуальность работы. Химия 2-аминохромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда интенсивно и динамично развивается. Многочисленные исследования посвящены поиску новых синтетических подходов, соответствующих принципам эффективности, экологичности и экономичности. Большое внимание уделяется мультикомпонентным реакциям в их синтезе, различным видам активации, использованию экологичных растворителей, катализаторов, поиску практически полезных соединений и прежде всего биологически активных.

Однако химия аминогидрохромен(хинолин)карбонитрилов до сих пор не исчерпала свои возможности. В настоящее время центральными вопросами остаются синтез новых соединений указанного типа с широким структурным разнообразием, что во многом определяет их реакционную способность и делает привлекательными для практического использования, трансформации в различных реакциях. В соответствии с требованиями времени, по-прежнему актуальными остаются экологические и экономические аспекты химии хромен(хинолин)карбонитрилов, разработка эффективных, экологически безопасных и энергосберегающих способов их получения, постановка практически ориентированных исследований.

Настоящая работа выполнена в контексте решения вышеуказанных проблем, является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

Целью настоящей работы является направленный синтез гетероциклов ряда аминохромен(хинолин)карбонитрилов, соединений на их основе, изучение их строения, реакций, путей образования и практически полезных свойств.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

- 1) Синтез 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и их аналогов хинолинового ряда при варьировании синтетических подходов

(двухкомпонентная конденсация, методология МКР; УЗ-, электрохимическая активация).

- 2) Модификация 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов с участием различных реакционных центров, посредством гетероаннелирования, ацилирования, рециклизации, кватернизации, галогенирования.
- 3) Установление строения и путей образования полученных гетероциклических систем с применением комплекса физико-химических методов анализа (ИК-, одномерная (^1H , ^{13}C) и двумерная (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопия).
- 4) Выявление биологической активности *in vitro* впервые синтезированных соединений

Научная новизна. Найдены новые синтетические подходы к построению 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов, их функциональных аналогов хиолинового ряда, содержащих линейносвязанные арильные (пиридинные) заместители, и продуктов их модификации.

Посредством бинарных и трехкомпонентных реакций на основе доступных карбонильных соединений и С-, N-нуклеофильных реагентов (малонитрил, ацетат аммония) при варьировании условий активации (термическая, сонохимическая, электрохимическая) получена серия 2-аминотетрагидрохромен(хиолин)-3-карбонитрилов. Реакции несимметричных диенов с малонитрилом протекают региоселективно с некоторым преимуществом по более электронодефицитным центрам.

Получены новые данные о превращениях синтезированных многоцентровых соединений хроменного и хиолинового рядов под действием различных реагентов (N-бромсукцинимид, Br_2 , I_2 , уксусный ангидрид, CH_3I , $\text{CH}_3\text{COONH}_4$), протекающих по гетерофрагменту (гетероаннелирование, радикальное бромирование, окислительное дегидрирование, рециклизация) или избирательно с участием арильных (пиридинных) заместителей (иодметилирование, N,O-ацетилирование) и аминогруппы (N-ацетилирование).

Показана перспективность использования оксида графена в качестве гетерогенного кислотного, рециркулируемого, экологичного катализатора в

синтезе хроменопиримидинонов и пиримидохинолинонов и получены водорастворимые иодметилаты пиридилзамещенных аминохромен(хинолин)карбонитрилов посредством двух, трех- и четырехкомпонентной реакций.

Предложены экспериментально обоснованные и обсуждены вероятные схемы реакций.

Строение синтезированных новых соединений установлены с использованием ИК-, одномерной (^1H , ^{13}C) и двумерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии.

Методология и методы исследования. Использовались классические методы и приемы органической химии, методология МКР. Электросинтез осуществлялся в ячейке с неразделенным катодным (Pt) и анодным (графит) пространством, УЗ-активация проводилась в ультразвуковой ванне с частотой 40 кГц. Состав и строение новых веществ установлены на основе элементного анализа ИК-, ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC) спектров. Для разделения региоизомеров использовались колоночная и ВЭЖ хроматография.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- двух- и мультикомпонентному синтезу 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и соединений на их основе;
- выявлению направления реакций полученных многоцентровых соединений с участием различных активных центров (ацетилирование, гетероаннелирование, рециклизация, бромирование, иодметилирование);
- анализу строения новых веществ спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC) новых гетеросистем;
- изучению цитотоксической и антибактериальной активности новых веществ.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием современных методов, воспроизводимостью результатов эксперимента, использованием современного сертифицированного оборудования.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых

«Ломоносов» (Москва, 2021, 2022, 2023), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021), Международном симпозиуме «Проблемы оптической физики и биофотоники SFM» (Саратов, 2021, 2022, 2024), XIII конференции молодых ученых «Presenting Academic Achievements to the World. Natural sciences» (Саратов, 2022), Всероссийской конференции молодых ученых «Фундаментальная и прикладная медицина» (Саратов, 2022), Всероссийской конференции по электрохимии с международным участием «Электрохимия-2023» (Москва, 2023), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2023, 2024, 2025), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2024), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», 2024), XXXV Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2025).

Публикации. Результаты исследований изложены в 7 статьях в журналах, входящих в перечень ВАК и Scopus, в 8 статьях в сборниках научных трудов и 15 тезисах докладов на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 207 страницах машинописного текста и содержит 36 таблицы, 24 рисунок. Список литературы включает 114 литературных источников. Приложение содержит 28 страниц.

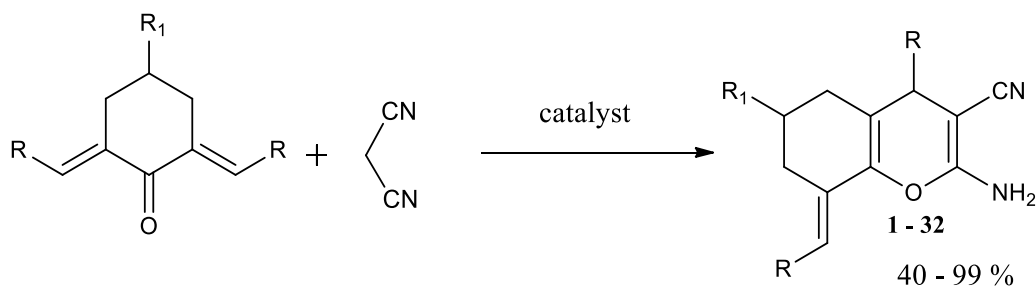
Глава 1. Синтез, строение, реакции и биологическая активность 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов (литературный обзор)

1.1. Синтез 2-амино-4Н-хромен(пиран)-3-карбонитрилов и 2-аминохиолин(пиридин)-3-карбонитрилов

В литературе имеются многочисленные работы, описывающие синтез родственнопостроенных 2-амино-4Н-хромен(пиран)-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов – 2-аминохиолин-3-карбонитрилов, включающих использование двух- и мультикомпонентных реакций, при широком варьировании условий проведения реакций (катализатор, способ активации).

Широко используемыми субстратами являются симметричнопостроенные α,β -непредельные кетоны, включающие циклические диеноны, различающиеся размером циклического фрагмента (C5-C7) и природой терминальных заместителей.

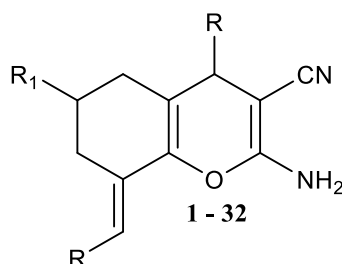
Так, при конденсации малонодинитрила с диеновыми производными циклогексанона, содержащими гетарильные или арильные заместители при варьировании электронодонорных (CH_3O , OH , CH_3 , трет-бутил, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$) и электроноакцепторных (Cl , Br , F , NO_2) групп, в условиях основного катализа синтезированы 2-амино-4-арил-8-арилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы **1-32** (табл. 1.1.1) [1-12].



R₁ = H: R= Ph (1), 2-Cl C₆H₄ (2), 3-Cl C₆H₄ (3), 4-Cl C₆H₄ (4), 4-Br C₆H₄ (5), 2-F C₆H₄ (6), 4-F C₆H₄ (7), 2-CH₃ C₆H₄ (8), 4-CH₃ C₆H₄ (9), 4-tert-butyl C₆H₄ (10), 2-CH₃O C₆H₄ (11), 4-CH₃O C₆H₄ (12), 2,4-Cl C₆H₃ (13), 2-Cl-6-F C₆H₄ (14), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (15), 2,5-(CH₃O)₂ C₆H₃ (16), 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ (17), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (18), 4-OH C₆H₅ (19), 3-NO₂ C₆H₄ (20), 4-NO₂ C₆H₄ (21), 4-(CH₃)₂N C₆H₄ (22), 2-Th (23), 2-Fu (24), Ph-CH=CH- (25), 1-naphthyl (26);
R₁ = CH₃: R= Ph (27), 2-Cl C₆H₄ (28), 4-Cl C₆H₄ (29), 4-CH₃ C₆H₄ (30), 4-CH₃O C₆H₄ (31);
R₁ = C₂H₅, R = 2-naphthyl (32)

Таблица 1.1.1.

Синтез 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов



Продукт [R ₁ , R (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
R₁ = H; R = Ph (1); 2-Cl C ₆ H ₄ (2); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (11); 2-Cl-6-F C ₆ H ₄ (14); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (15); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (20)	Пиперазин	EtOH, Δ	2.5 – 6	62 – 80	[1]
R₁ = H; R = 4-CH₃O C₆H₄ (12)	Пиперидин	ДМФА, Δ	24	65	[2]
R₁ = H; R = Ph (1); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (12); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (15); 2,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (16); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (17); 3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃ (18)	Пиперидин	ДМФА, RT	24	40 – 64	[3]
R₁ = H; R = Ph (1); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (12); R₁ = C₂H₅; R = 2-naphthyl (32)	Пиперидин	EtOH, Δ	2 – 4	76 – 80	[4]
R₁ = H; R = 4-F C₆H₄ (7)	Пиперидин	EtOH, RT	12	99	[5]
R₁ = H; R = Ph (1); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (20)	Пиперидин	EtOH, MW	0.1 – 0.2	70 – 71	[6]
R₁ = H; R = Ph (1)	Et ₃ N	Спекание	3	90	[7]
R₁ = H; R = Ph (1); 2-Cl C ₆ H ₄ (2); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-Br C ₆ H ₄ (5); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (17); 3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃ (18); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (20); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (21); 4-(CH ₃) ₂ N C ₆ H ₄ (22)	L-пролин	CH ₃ CN, Δ	0.1 – 0.5	67 – 92	[8]
R₁ = H; R = Ph (1); 2-Cl C ₆ H ₄ (2); 3-Cl C ₆ H ₄ (3); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (21)	НТМАВ	H ₂ O, 110 °C	8	76 – 93	[9]
R₁ = H; R = 2-Cl C₆H₄ (2); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 4-tert-buthyl C ₆ H ₄ (10); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (11); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (12); 2-Cl-6-F C ₆ H ₄ (14); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (15)	MgO _{nano}	EtOH, Δ	4.5 – 15	62 – 83	[10]
R₁ = H; R = Ph (1); 2-Cl C ₆ H ₄ (2); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 4-Br C ₆ H ₄ (5); 4-F C ₆ H ₄ (7); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (12); 2,4-Cl C ₆ H ₃ (13); 2-Cl-6-F C ₆ H ₄ (14); R₁ = CH₃; R = Ph (27); 2-Cl C ₆ H ₄ (28); 4-Cl C ₆ H ₄ (29); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (30); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (31)	K ₂ CO ₃	EtOH, Δ	0.2 – 1	75 – 95	[11]
R₁ = H; R = Ph (1); 2-Cl C ₆ H ₄ (2); 4-Cl C ₆ H ₄ (4); 2-F C ₆ H ₄ (6); 4-F C ₆ H ₄ (7); 2-CH ₃ C ₆ H ₄ (8); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (12); 2,4-Cl C ₆ H ₃ (13); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (20); 4-(CH ₃) ₂ N C ₆ H ₄ (22); 2-Th (23); 2-Fu (24); Ph-CH=CH- (25); 1-naphthyl (26)	EtONa	Затираание, RT	15 – 30 сек	97 – 99	[12]

На выходы и продолжительность реакций влияет электронная природа арильных заместителей. Наличие электроноакцепторных заместителей (NO_2 , Hal), как правило, увеличивает выходы продуктов по сравнению с донорными группами (Alk , OH , CH_3O , $(\text{CH}_3)_2\text{N}$) или гетарильными заместителями (2-Fu, 2-Th).

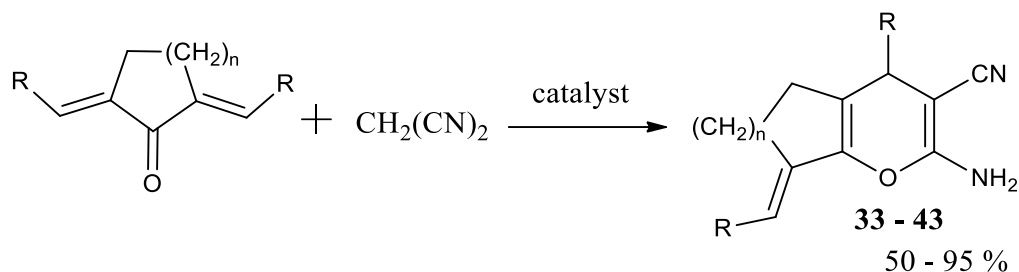
Широко использовались в качестве катализаторов органические основания (пиперидин, пиперазин и др.) [1-7]. Замена токсичных органических оснований на более экологичные катализаторы – L-пролин и карбонат калия, существенно сократили время реакций (с 2-24 часов до 5-60 минут) при сохранении выходов продуктов [8, 11]. Бромид гексадецилтриметиламмония (НТМАВ) использовался в качестве катализатора, обеспечивающего переход всех реагентов в водную фазу [9], наночастицы MgO в качестве рециркулируемого гетерогенного катализатора в течение 3 циклов без потери каталитической активности [10], этилат натрия при затирации с реагентами в течение 15 – 30 секунд) позволили получить продукты с количественным выходом (97 – 99 %) [12].

Замена термической активации на микроволновую существенно сократила время реакций (с 2 – 4 часов до 5 – 10 минут) при сохранении выходов [6]. Спекание диенона, малонитрила и триэтиламина (на одном примере) привело к образованию 2-аминохромен-3-карбонитрила **1** с высоким выходом (90 %) [7].

Состав и строение полученных веществ установлены с использованием ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК-спектрах ключевыми являются полосы валентных колебаний первичной аминогруппы (3465 , 3340 см^{-1}), циано-группы (2195 см^{-1}), эфирной связи C-O-C (1240 см^{-1}); наличие деформационных колебаний связи C=C-N (983 - 962 см^{-1}) свидетельствует о s-транс-конфигурации. В ЯМР ^1H спектрах имеются сигналы протонов H^4 (с., 3.95 - 4.10 м.д.), аминогруппы (с., 4.60 - 6.00 м.д.), винильного фрагмента (с., 6.75 м.д.).

По сравнению с циклогексановыми аналогами, в меньшей степени в литературе представлены реакции диеноновых производных цикlopentана и циклогептана (1 пример) и малонитрила [1, 4, 9-11, 13-15]. При двухкомпонентной конденсации в условиях основного катализа (получены 2-амино-4,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиран-3-карбонитрилы **33-42** и 2-амино-9-

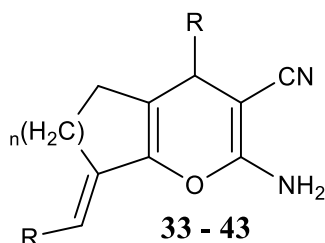
бензилиден-4-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидроциклогепта[b]пиран-3-карбонитрил **43** (табл. 1.1.2). Для диенонов цикlopentanового ряда отмечена несколько возросшая продолжительность реакций и снижение выходов по сравнению с циклогексановыми аналогами, что обусловлено большей делокализацией электронной плоскости из-за плоскостного строения цикlopentanового фрагмента.



n = 1: R = Ph (33), 2-Cl C₆H₄ (34), 4-Cl C₆H₄ (35), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (36),
2-Cl-6-F C₆H₃ (37), 2-CH₃O C₆H₄ (38), 4-CH₃O C₆H₄ (39),
3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (40), 3-NO₂ C₆H₄ (41), 4-NO₂ C₆H₄ (42);
n = 3: R = Ph (43)

Таблица 1.1.2.

Синтез 2-амино-4,5,6,7-циклопента(гепта)пиран-3-карбонитрилов



Продукт [n, R (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
n = 1: R = Ph (33); 2-Cl-6-F C ₆ H ₃ (37); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (38); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (40)	Пиперазин	EtOH, Δ	3 – 6	65 – 78	[1]
n = 1: R = Ph (33); 4-Cl C ₆ H ₄ (35); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (39)	Пиперидин	EtOH, Δ	3	65 – 82	[4, 13, 14]
n = 1: R = Ph (33); 2-Cl C ₆ H ₄ (34)	НТМАВ	H ₂ O, 110 °C	8	78 – 95	[9]
n = 1: R = Ph (33); 2-Cl-6-F C ₆ H ₃ (37); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (38); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (39); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (41); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (42)	MgO _{nano}	EtOH, Δ	4 – 15	50 – 90	[10]
n = 1: R = Ph (33); 2-Cl C ₆ H ₄ (34); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (36)	K ₂ CO ₃	EtOH, Δ	0.10 – 0.75	87 – 93	[11]
n = 3: R = Ph (43)	NaOH	EtOH, RT	—*	73	[15]

* не приводится

Имеются единичные данные о диенонах несимметричного строения. Асимметричность диенонов заключается в наличии терминальных групп с различной электронной природой [2], либо метильной группы в 3 положении

циклогексанонового фрагмента [16], что предполагает возможность атаки по неэквивалентным β и β' электрофильным центрам.

Реакции циклопента(гекса)диенонов, содержащих фурилметиленовый и арилметиленовые заместители с донорной (4-MeO) или акцепторной (3-NO₂) группой в бензольном кольце (кипячение в ДМФА в присутствии пиперидина) привели к образованию 2-амино-4-фенил-8-(фурил-2-метилен)-4,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиран-3-карбонитрила (**44**) и 2-амино-4-арил-8-(2-фурилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов **45-47** с выходами 55-78%. [2]. Конденсации протекают по Михаэлю региоспецифично и их направление зависит от электронной природы заместителей и геометрии. С-нуклеофил атакует β -центр со стороны арильного заместителя, где имеется больший частичный положительный заряд из-за неполного сопряжения бензольного кольца, расположенного под углом в 36.3° (в отличие от фуранового цикла – 2.8°), к плоскости связей C=C-C=O.

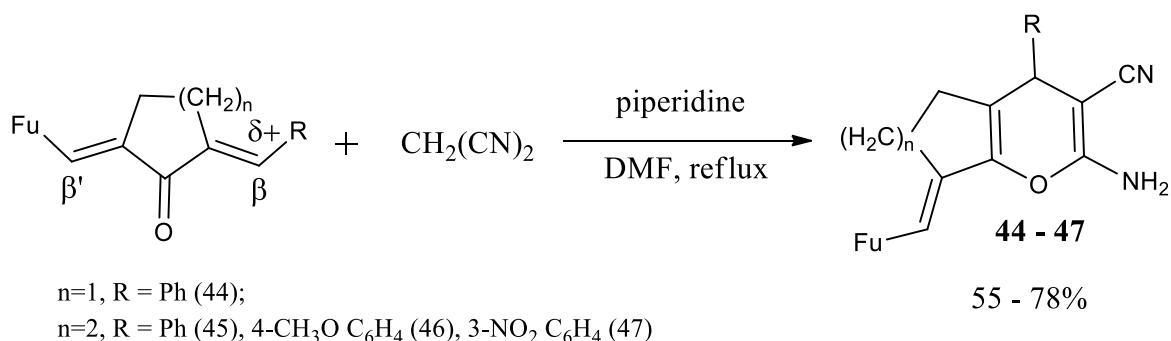
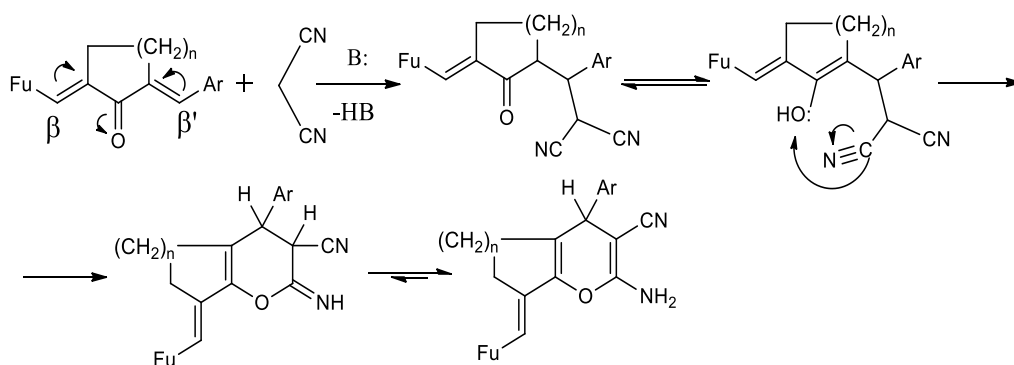
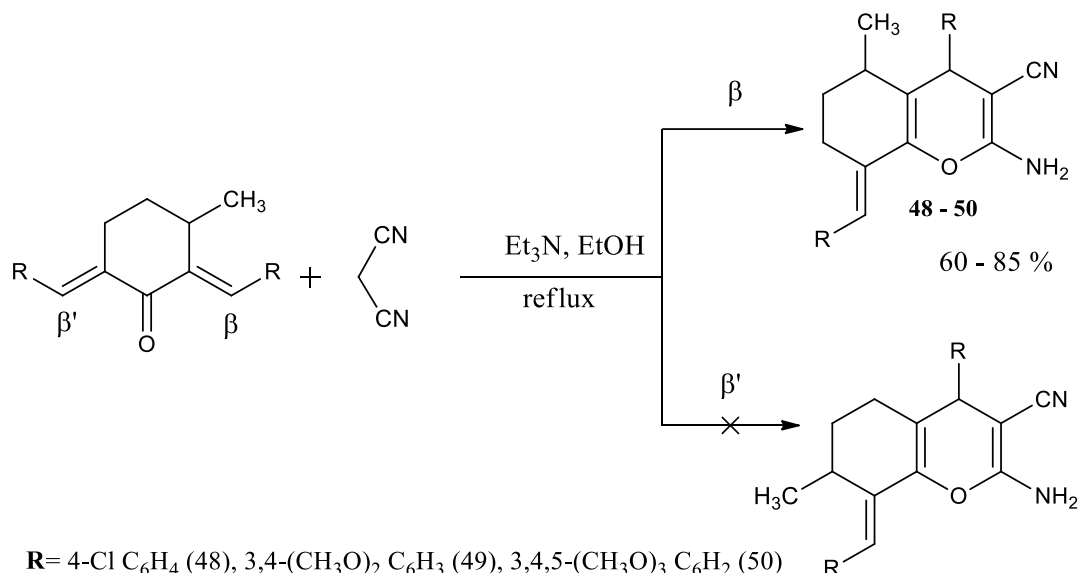


Схема образования продуктов включает конденсацию Михаэля, кето-енольную таутомерию Михаэлевского аддукта, внутримолекулярную О-циклизацию, имино-енаминную таутомерию [2].



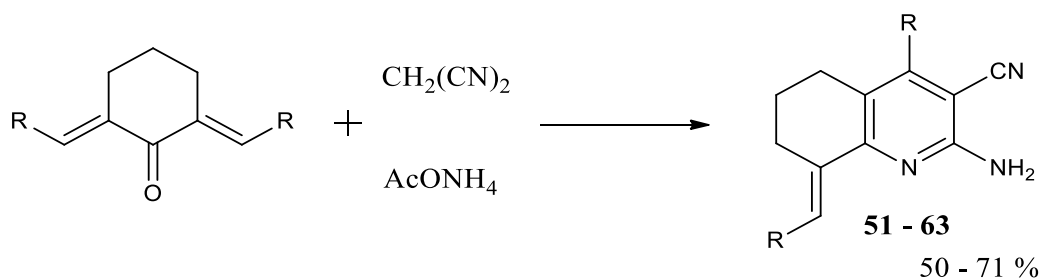
Циклогексадиеноны также изучались в реакциях с другими СН-кислотами – ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром, протекающих с образованием гидроксинафталинонов и, при наличии электроноакцепторной терминальной группы в субстрате, хроменкарбоксилатов [17].

Известен единичный пример использования в синтезе 2-аминохромен-3-карбонитрилов кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана, содержащих метильную группу в 3 положении алицикла [16]. Реакции 2,6-диарилметилен-3-метилциклогексанонов и малононитрила протекали региоспецифично по β -центру с образованием 2-амино-4-арил-8-арилметилен-5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **48-50**.



В ИК-спектрах соединений **48-50** имеются полосы валентных колебаний первичной аминогруппы ($3450, 3300 \text{ см}^{-1}$) и цианогруппы (2200 см^{-1}), а в ЯМР ^1H спектрах – сигналы протонов NH_2 (с, $6.80\text{-}6.73 \text{ м.д.}$), $=\text{C-H}$ (с, $7.34\text{-}6.92 \text{ м.д.}$), H^4 (с, $4.20\text{-}3.98 \text{ м.д.}$) и $\text{CH}_3\text{-C}^5$ (д, $1.22\text{-}1.14 \text{ м.д.}$). Авторы не объясняют влияние метильной группы на региоспецифичность реакции [16].

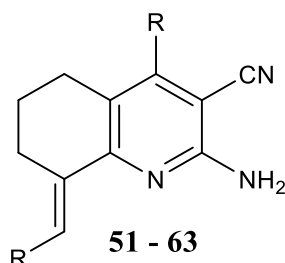
В значительно меньшей степени диеноновые производные циклогексана были использованы в синтезе 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **51-63** (табл. 1.1.3) (2,6-диарил(гетарил)метиленциклогексаноны, малононитрил и ацетат аммония) [18-20].



R = Ph (**51**), 2-Cl C₆H₄ (**52**), 4-Cl C₆H₄ (**53**), 3,4-Cl₂ C₆H₄ (**54**), 4-F C₆H₄ (**55**), 3-NO₂ C₆H₄ (**56**), 4-NO₂ C₆H₄ (**57**), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (**58**), 2,5-(CH₃O)₂ C₆H₃ (**59**), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (**60**), 2-OH C₆H₄ (**61**), 4-OH C₆H₄ (**62**), 5-methyl-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl (**63**)

Таблица 1.1.3.

Синтез 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов



Продукт [R (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (58); 2,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (59); 3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃ (60); 4-OH C ₆ H ₄ (62)	—	н-бутанол, Δ	10	50	[17]
5-methyl-1,3-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl (63)	—	EtOH, Δ	7	71	[18]
Ph (51); 2-Cl C ₆ H ₄ (52); 4-Cl C ₆ H ₄ (53); 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ (54); 4-F C ₆ H ₄ (55); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (56); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (57); 2-OH C ₆ H ₄ (61); 4-OH C ₆ H ₄ (62)	Фуллерова земля (рН 12.5, 10 мас.%)	ПЭГ-400, 70- 80 °С	1	—*	[19]

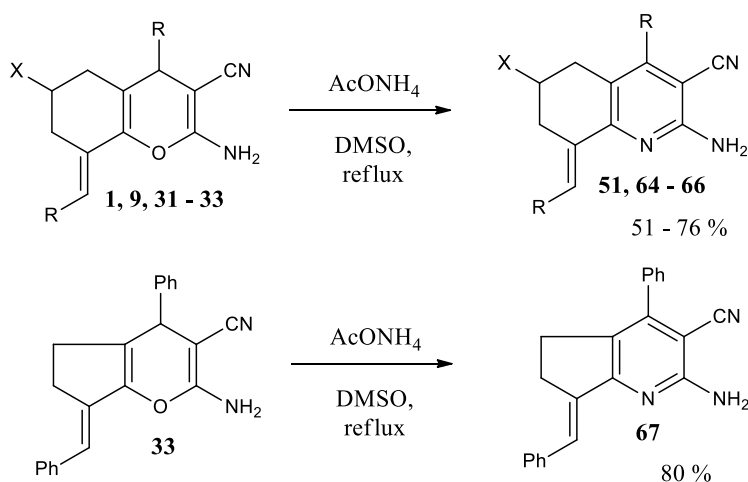
* не приводится

Авторы работы [20] не приводят выходов продуктов **51-57**, **61**, **62**, полученных в присутствии Фуллеровой земли (глина, которая используется в качестве адсорбента, фильтра или отбеливателя), из-за чего невозможно сделать выводы об ее эффективности.

В ИК-спектрах соединений **58-63** характерными являются валентные колебания NH₂ (3410, 3330 см⁻¹), деформационные колебания CN (2210 см⁻¹), колебания пиридинового кольца (1629, 1589 см⁻¹), а в ЯМР ¹H спектрах – синглеты протонов NH₂ (5.90-6.70 м.д.) и =C-H (7.85-8.21 м.д.). Масс-спектры содержат пики

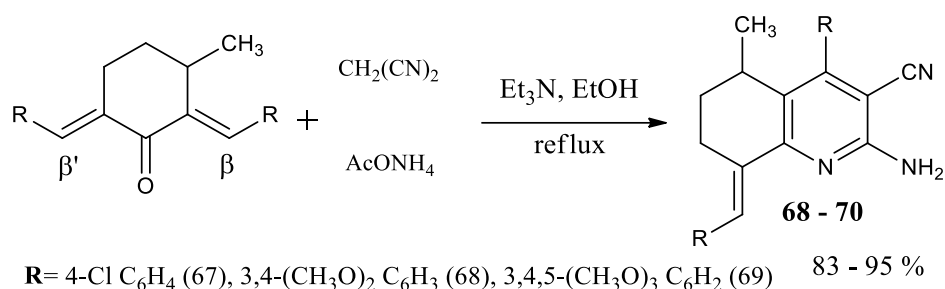
молекулярных ионов M^+ , чьи значения равны молекулярным массам 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **58-63**.

Формирование конечных продуктов протекает через промежуточное образование 2-аминохромен-3-карбонитрилов с последующей рециклизацией, о чем свидетельствует успешное проведение рециклизации 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **1**, **9**, **31**, **32** и 2-амино-4,5,6,7-тетрагидроциклопента[б]пиран-3-карбонитрила **33** в соответствующие 2-аминохинолин(пиридин)-3-карбонитрилы **51**, **64-67** (кипячение в ДМСО, ацетат аммония) [4].

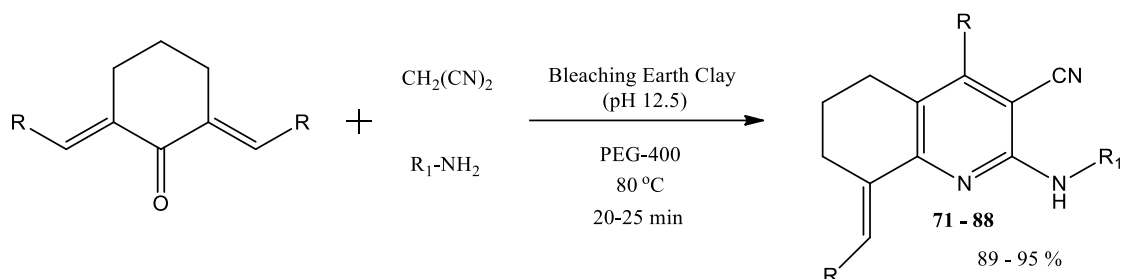


Подтверждением О,N-рециклизации является исчезновение в спектрах ЯМР ^1H сигнала метинового протона H^4 (с, 4.00-4.20 м.д.), в спектрах ЯМР ^{13}C сигнала атома углерода C^4 (44 м.д.).

Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов на основе циклогексадиенонов несимметричного строения и малононитрила описан только в одной работе [16]. Трехкомпонентные one-pot реакции 2,6-диарилметилен-3-метилциклогексанонов, малононитрила и ацетата аммония, как и в случае синтеза 2-аминохромен-3-карбонитрилов **48-50**, протекали региоспецифично по β -центру с образованием 2-амино-4-арил-8-арилметилен-5-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **68-70** с высокими выходами.



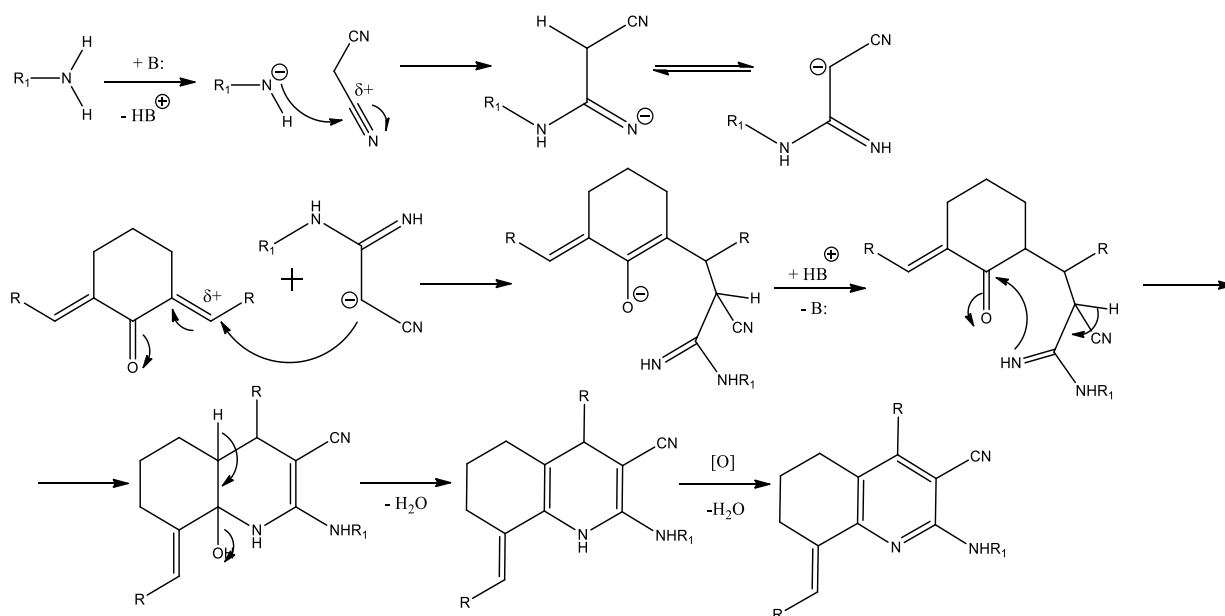
Замена аминирующего реагента на ароматические или гетероциклические амины (замещенные анилины, 2-амино-1,3-тиазол) привела к образованию соответствующих 2-арил(гетарил)аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **71-88** с высокими выходами [21]. Отбеливающая глина, используемая в синтезе, играет роль рециркулируемого (в течение 5 циклов) основного катализатора.



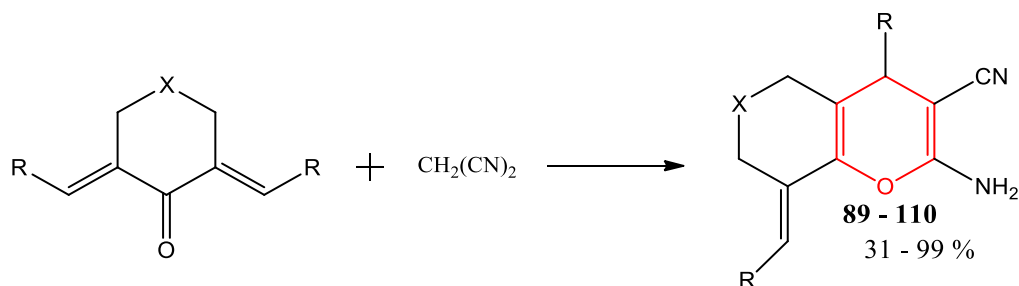
$\text{R} = 4\text{-Cl C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**71**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_3$ (**72**), $3\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_3$ (**73**), $4\text{-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl}$ (**74**);
 $\text{R} = 4\text{-F C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**75**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_3$ (**76**), $3\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_3$ (**77**), $4\text{-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl}$ (**78**);
 $\text{R} = 3\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**79**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_3$ (**80**), $3\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_3$ (**81**), $4\text{-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl}$ (**82**);
 $\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**83**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_3$ (**84**), $3\text{-NO}_2\text{ C}_6\text{H}_3$ (**85**), $4\text{-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl}$ (**86**);
 $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{ C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**87**); $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$; $\text{R}_1 = 3\text{-Cl C}_6\text{H}_3$ (**88**)

В ИК-спектрах соединений **71-88** имеется валентная полоса вторичной аминогруппы ($\sim 3370\text{ см}^{-1}$), а в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах зарегистрирован дополнительный набор протонов и атомов углерода R_1 -заместителей.

Вероятная схема образования 2-арил(гетарил)аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов включает конденсацию Михаэля образовавшегося амидина с енолизированным халконом, внутримолекулярную циклизацию, дегидратацию и окислительную ароматизацию [21].



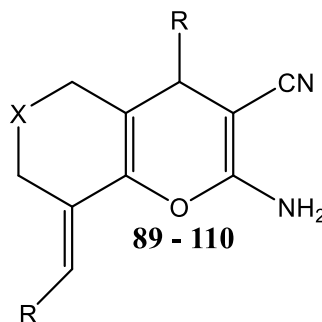
Аналогично циклогексановым аналогам, достаточно хорошо описаны реакции диенонов пиперидинового, (тио)пиранового рядов и малононитрила, которые протекали с образованием 2-амино-4-арил(гетарил)-8-арил(гетарил)-метилиден-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилов **89-108** и 2-амино-8-(4-фторбензилиден)-4-(4-фторфенил)-4,5,7,8-тетрагидро(тио)пирано[4,3-б]пиран-3-карбонитрилов **109, 110** (табл. 1.1.4.) [5, 10, 23-25].



X = N-CH₃: **R** = Ph (89), 2-CH₃ C₆H₄ (90), 4-CH₃ C₆H₄ (91), 4-tert-butyl C₆H₄ (92), 2-CH₃O C₆H₄ (93), 4-CH₃O C₆H₄ (94), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (95), 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ (96), 2-Cl C₆H₄ (97), 3-Cl C₆H₄ (98), 4-Cl C₆H₄ (99), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (100), 3-F C₆H₄ (101), 4-F C₆H₄ (102), 3,4-F₂ C₆H₃ (103), 3-NO₂ C₆H₄ (104), 4-(CH₃)₂N C₆H₄ (105), 2-Fu (106), 2-Th (107), Ph-CH=CH- (108);
X = O: **R** = 4-F C₆H₄ (109); **X = S:** **R** = 4-F C₆H₄ (110)

Таблица 1.1.4.

Синтез 2-амино-4-арил(гетарил)-8-арил(гетарил)-метилен-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилов и 2-амино-8-(4-фторбензилиден)-4-(4-фторфенил)-4,5,7,8-тетрагидро(тио)пирано-[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрилов

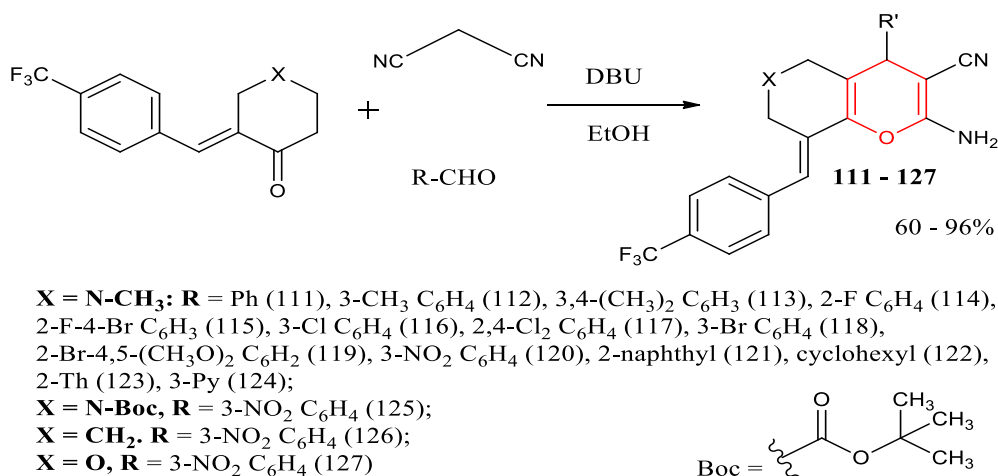


Продукт [X, R (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
X = N-CH₃ ; R = 4-Cl C₆H₄ (99); 3-F C ₆ H ₄ (101); 4-F C ₆ H ₄ (102); 3,4-F ₂ C ₆ H ₃ (103); X = O ; R = 4-F C₆H₄ (109); X = S ; R = 4-F C₆H₄ (110)	Пиперидин	EtOH, RT	12	92 – 98	[5]
X = N-CH₃ ; R = 4-CH₃ C₆H₄ (91); 4-tert-butyl C ₆ H ₄ (92); 4-Cl C ₆ H ₄ (99)	MgO _{nano}	EtOH, Δ	15-17	69 – 75	[10]
X = N-CH₃ ; R = 4-CH₃ C₆H₄ (91); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (94); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (95); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (96); 2-Th (107)	–	н-бутанол, Δ	5 – 6	31 – 97	[21, 22]
X = N-CH₃ ; R = Ph (89), 2-CH ₃ C ₆ H ₄ (90), 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (91), 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (93), 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (94), 2-Cl C ₆ H ₄ (97), 4-Cl C ₆ H ₄ (99), 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (100), 4-F C ₆ H ₄ (102), 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (104), 4-(CH ₃) ₂ N C ₆ H ₄ (105), 2-Fu (106), 2-Th (107), Ph-CH=CH- (108); X = O ; R = 4-F C₆H₄ (109)	EtONa	Затираание, RT	15 – 30 сек	98 – 99	[23]

Реакции диеноновых производных пиперидина и малононитрила не требуют введения основного катализатора (кипячение в н-бутаноле) за счет автокатализирующей функции субстрата [22, 23]. Использование рециркулируемых наночастиц MgO по сравнению с пиперидином оказалось менее эффективным, что выражается в большей продолжительности реакций (15-17 и 12 часов) и меньшими выходами продуктов [5, 10]. При использовании этилата натрия в качестве катализатора (растирание в ступке 15-30 секунд) вне зависимости от природы терминальных заместителей привело к образованию 2-аминопирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилов с количественными выходами (98 – 99 %) [24].

Снижение выходов в ряду моно- и полиметоксифенилсодержащих 2-аминопирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилов **94-96** связано с увеличением числа донорных метоксигрупп, снижающих частичный положительный заряд реакционного центра [23].

Современным подходом к синтезу соединений указанных рядов является методология мультикомпонентных реакций. Примером является трехкомпонентная реакция арилметиленциклогексанона и его гетероаналогов, малононитрила и альдегидов (в присутствии диазадициклоундецена (DBU), комнатная температура) [25]. В течение 1 часа были выделены 2-амино-4-арил-8-(4-трифторметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-3-карбонитрилы **111-125**, 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(4-трифторметилбензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**126**) и 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(4-трифторметилбензилиден)-4,5,7,8-тетрагидропирано[4,3-*b*]пиран-3-карбонитрил (**127**) с выходами 60 – 96%.



Конфигурация соединения **111** установлена рентгеноструктурным анализом (рис. 1.1.1), отмечено сохранение *s*-транс конфигурации 4-трифторметилбензилиденового фрагмента [25].

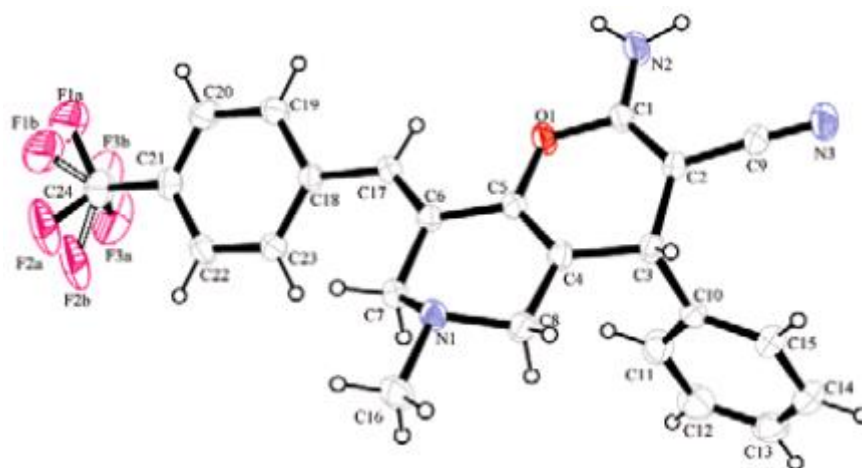
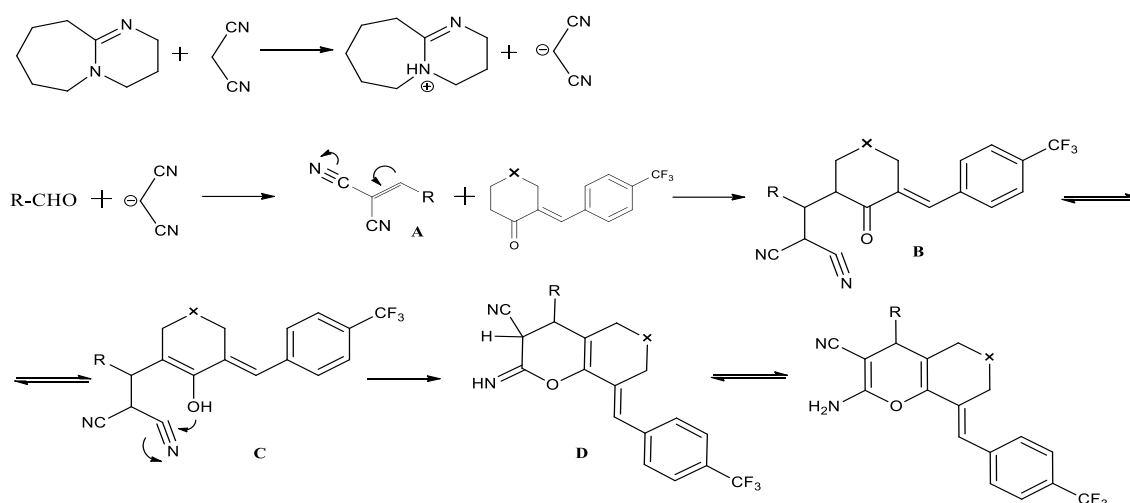


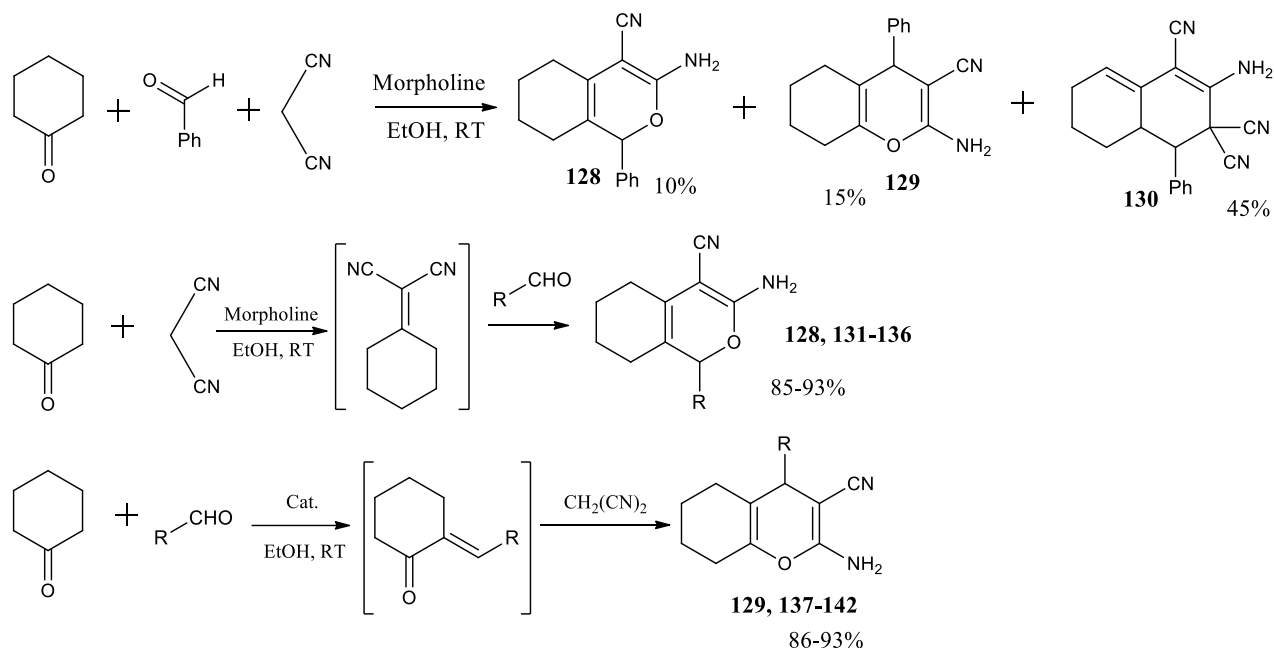
Рис. 1.1.1. Структура *E*-2-амино-6-метил-4-фенил-8-(4-трифторметилбензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрила (111)

Согласно предложенной авторами [25] схеме, реакция протекает через конденсацию Кневенагеля с образованием илиденмалонитрила **A**, последующую альдольно-кетоновую конденсацию (соединение **B**), кето-енольную таутомерию (соединение **C**), внутримолекулярную О-циклизацию (соединение **D**) и имин-енаминную таутомерию.



Известны работы по мультикомпонентному синтезу 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов с применением циклогексанона, ароматических альдегидов и малонитрила в присутствии морфолина и рециркулируемых наночастиц CoFe_2O_4 /силикагель/меламин [26, 27]. Реакции проводились как при одновременном смешении реагентов (бензальдегид, малонитрил и циклогексанон), так и при последовательном. В первом случае наблюдалось образование смеси 3-амино-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-

изохромен-3-карбонитрила (**128**), 2-амино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**129**) и 2-амино-4-фенил-4а,5,6,7-тетрагидронафтален-1,3,3(4Н)-трикарбонитрила (**130**). При последовательном введении реагентов (циклогексанон-малононитрил-альдегид [26] или циклогексанон-альдегид-малононитрил [26, 27]) были получены 3-амино-1-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1Н-изохромен-3-карбонитрилы **128**, **131-136** и 2-амино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы **129**, **137-142** с высокими выходами [27].

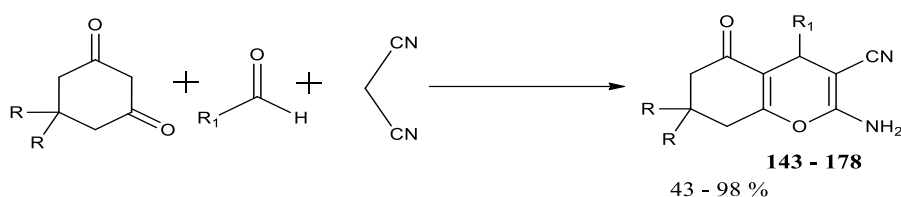


Авторами не указан способ разделения продуктов **128**, **129** и **130**, однако, согласно выходам индивидуальных соединений, мажорным является 2-аминонафтален-1,3,3-трикарбонитрил **130** [26].

Строение полученных 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **129**, **137-142** установлено методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК спектрах содержатся полосы валентных колебаний первичной аминогруппы (3452 , 3317 см^{-1}), CN (2185 см^{-1}), сопряженной C=C (1665 , 1629 см^{-1}) и эфирной связей (1253 см^{-1}). Спектры ЯМР ^1H содержат мультиплеты ароматических протонов (7.20-7.40 м.д.) и алицикла (1.46-2.65 м.д.), синглеты аминогруппы (4.20-4.60 м.д.) и H^4 (3.95 м.д.). Стоит отметить, что в приведенных спектрах ЯМР ^1H

каждого хромен-3-карбонитрила присутствует синглет протона (1H) в области 6.80-7.00 м.д., однако авторы не указывают, чему он соответствует. Мы можем предположить, что этот синглет характеризует метилиденовый фрагмент 2-амино-4-арил-8-арилиден-хромен-3-карбонитрила, образующегося при взаимодействии диарилметилиденциклогексанона и малононитрила.

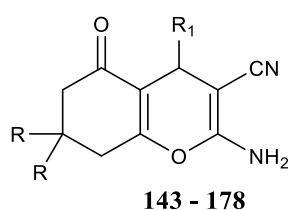
Широко в литературе представлены трехкомпонентные взаимодействия 1,3-циклогександиона/димедона, ароматических альдегидов и малононитрила [28-39]. При варьировании условий с высокими выходами были получены 2-амино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилы **143-178** (табл. 1.1.5).



R = H; R₁ = Ph (143), 4-Cl C₆H₄ (144), 3-NO₂ C₆H₄ (145), 4-NO₂ C₆H₄ (146), 4-CH₃O C₆H₄ (147), 4-CN C₆H₄ (148);
R = CH₃; R₁ = Ph (149), 2-Cl C₆H₄ (150), 3-Cl C₆H₄ (151), 4-Cl C₆H₄ (152), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (153), 3-Br C₆H₄ (154), 4-Br C₆H₄ (155), 4-F C₆H₄ (156), 2-NO₂ C₆H₄ (157), 3-NO₂ C₆H₄ (158), 4-NO₂ C₆H₄ (159), 4-CN C₆H₄ (160), 3-OH C₆H₄ (161), 4-OH C₆H₄ (162), 3,4-(OH)₂ C₆H₃ (163), 2-CH₃ C₆H₄ (164), 4-CH₃ C₆H₄ (165), 2-CH₃O C₆H₄ (166), 3-CH₃O C₆H₄ (167), 4-CH₃O C₆H₄ (168), 2,3-(CH₃O)₂ C₆H₃ (169), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (170), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (171), 3-OH-4-CH₃O C₆H₃ (172), CH₂CH₂Ph (173), 4-(CH₃)N C₆H₄ (174), 2-Th (175), 2-Fu (176), CH₃ (177), Et (178)

Таблица 1.1.5.

Синтез 2-амино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов



Продукт [R, R ₁ (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
R = CH₃; R₁ = Ph (149)	Et ₃ N	EtOH, Δ	3	85	[27]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); CH ₂ CH ₂ Ph (173)	-	Этаноламин, RT	48	81, 88	[28]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 3-Br C ₆ H ₄ (154); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 4-F C ₆ H ₄ (156); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-OH C ₆ H ₄ (162); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 4-(CH ₃)N C ₆ H ₄ (174)	Аспарагин. к-та	H ₂ O, Δ	0.1 – 0.2	89 – 98	[29]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 3-Br C ₆ H ₄ (154); 4-F C ₆ H ₄ (156);	-	Апельсиновый сок, УЗ	0.3 – 0.5	89 – 96	[30]

4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-CN C ₆ H ₄ (160); 4-OH C ₆ H ₄ (162); 3,4-(OH) ₂ C ₆ H ₃ (163); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 2,3-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (169); 3-OH-4-CH ₃ O C ₆ H ₃ (172)					
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 2-Cl C ₆ H ₄ (150); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 3-Br C ₆ H ₄ (154); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 4-F C ₆ H ₄ (156); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 3-OH C ₆ H ₄ (161); 4-OH C ₆ H ₄ (162); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 2-Th (175); CH ₃ (177); Et (178)	CBSA	EtOH, Δ	0.2 – 0.5	53 – 98	[31]
R = H; R₁ = 4-Cl C₆H₄ (144); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (146); 4-CN C ₆ H ₄ (148); R = CH₃; R₁ = Ph (149); 2-Cl C ₆ H ₄ (150); 3-Cl C ₆ H ₄ (151); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (153); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 4-F C ₆ H ₄ (156); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-CN C ₆ H ₄ (160); 3-OH C ₆ H ₄ (161); 2-CH ₃ C ₆ H ₄ (164); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (166); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (167)	NH ₄ H ₂ PO ₄ /Al ₂ O ₃	EtOH, Δ	0.3 – 1	80 – 98	[32]
R = H; R₁ = 4-Cl C₆H₄ (144); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (145); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (146); R = CH₃; R₁ = Ph (149); 3-Cl C ₆ H ₄ (151); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (153); 3-Br C ₆ H ₄ (154); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-CN C ₆ H ₄ (160); 3-OH C ₆ H ₄ (161); 2-CH ₃ C ₆ H ₄ (164); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (166); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (167); 2-Th (175), 2-Fu (176)	NiFe ₂ O ₄ @SiO ₂ -H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ nano	EtOH, Δ	0.1 – 0.5	80 – 95	[33]
R = H; R₁ = Ph (143); 4-Cl C ₆ H ₄ (144); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (145); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (146); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (147); R = CH₃; R₁ = Ph (149); 2-Cl C ₆ H ₄ (150); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 3-Br C ₆ H ₄ (154); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 3-OH C ₆ H ₄ (161); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168)	NiFe ₂ O ₄ @SiO ₂ - H ₁₄ [NaP ₅ W ₃₀ O ₁₁₀] _{nano}	EtOH, γ3, RT	0.1 – 0.3	80 – 92	[34]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 3-Cl C ₆ H ₄ (151); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (153); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-CN C ₆ H ₄ (160); 2-CH ₃ C ₆ H ₄ (164); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (167)	Na ₂ CaP ₂ O ₇ nano	H ₂ O, Δ	0.1 – 0.2	86 – 95	[35]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 2-Cl C ₆ H ₄ (150); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 4-Br C ₆ H ₄ (155); 4-F C ₆ H ₄ (156); 2-NO ₂ C ₆ H ₄ (157); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 3-OH C ₆ H ₄ (161); 4-OH C ₆ H ₄ (162); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (170); 3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃ (171); 2-Th (175)	[Et ₃ NH] ⁺ [HSO ₄] ⁻ , MW		0.1	84 – 94	[36]

R = CH₃; R₁ = Ph (149); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (153); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 4-(CH ₃)N C ₆ H ₄ (174)	[HO-(CH ₂) ₂ -NH ₃] ⁺ [HCOO] ⁻ , RT		0.1 – 0.2	43 – 87	[37]
R = CH₃; R₁ = Ph (149); 4-Cl C ₆ H ₄ (152); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (158); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (159); 4-ОН C ₆ H ₄ (162); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (165); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (168); 4-(CH ₃)N C ₆ H ₄ (174)	Et ₄ NClO ₄ (электролит)	CH ₃ CN, 10 мА, RT	4 – 5	89 - 96	[38]

Использование ароматических альдегидов, содержащих электроноакцепторные группы (нитро, галоген), способствовало образованию продуктов с более высокими выходами, чем содержащие электронодонорные группы (алкил, алкокси, гидроксид, диметиламино). Реакции алифатических альдегидов (муравьиный, уксусный) протекали дольше, чем для ароматических, с образованием хроменкарбонитрилов с умеренными выходами (53, 58 %) [32].

Проведение реакции бензальдегида/фенилпропиональдегида, малонитрила и димедона в этанолаmine (растворитель и катализатор) позволило исключить использование оснований, однако к недостаткам можно отнести продолжительность (48 часов) из-за перемешивания при комнатной температуре и токсичность этаноламина [29]. Использование аспарагиновой кислоты [30] в качестве альтернативы токсичному триэтиламину [28] в водной среде оказалось более эффективным (сокращение времени реакций с 3 часов до 5 – 15 минут), а катализатор был повторно использован без потери активности не менее 5 раз. Необычным и эффективным также было использование в качестве и катализатора, и растворителя свежесжатого апельсинового сока, однако осталась без объяснения роль использованного сока и его состав [31].

Замена гомогенного катализатора (Et₃N) на рециркулируемые гетерогенные промоторы (нерастворимые минералы, нанокмозиты, материалы на основе углерода) в большинстве случаев позволила сократить время реакции до 10-20 минут при сохранении высоких выходов (80 – 95 %) [32-36]. Эффективность катализатора объясняется его дисперсностью и, как следствие, большой площадью поверхности активных центров. Стоит отметить, что магнитные наночастицы могут быть выделены без потерь при помощи обычного магнитного поля, что

является преимуществом над традиционными методами (центрифугирование, фильтрация) [34, 35].

Экологичной альтернативой токсичному катализатору также является использование ионных жидкостей и электролиз. Ионные жидкости играют двойственную роль (растворитель и катализатор), и проведение синтеза 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов в их среде позволило существенно сократить продолжительность реакций (2 – 10 мин) [37, 38]. К преимуществам ионных жидкостей перед традиционными растворителями относятся нелетучесть, негорючесть, малая токсичность или ее полное отсутствие, термическая и химическая стабильность.

Известно, что термический способ активации обладает такими недостатками, как опасность при работе с легковоспламеняющимися растворителями, неравномерное нагревание, частичное осмоление продукта, что в совокупности приводит к увеличению продолжительности реакций и снижению выходов. К исключению этих изъянов приводит использование сонохимической, микроволновой или электрохимической активации. Под действием ультразвука происходит образование внутри реакционной среды пузырьков, чей кавитационный коллапс сопровождается освобождением энергии, инициирующей реакцию. Применение ультразвука способствует сокращению времени реакции димедона, малонитрила и альдегидов до 5 – 30 минут при сохранении высоких выходов продуктов (80 – 96 %) [31, 35].

При микроволновой активации происходит быстрое и равномерное нагревание реакционной смеси без контакта с нагревательным элементом, что приводит к значительному увеличению скорости реакций. Протекание реакций димедона, малонитрила и ароматических альдегидов при микроволновом облучении завершались в течение 5 минут с высокими выходами 2-аминохромен-3-карбонитрилов [37].

Электрохимический синтез является экологически чистой методологией, поскольку токсичные катализаторы заменяются электрическим током, а реакции протекают в мягких условиях. Электросинтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов на

основе димедона, альдегидов и малононитрила при постоянном токе и комнатной температуре проводили в неразделенной ячейке, содержащей Pt-катод и Mg-анод, в ацетонитриле, содержащем перхлорат тетраэтиламмония в качестве электролита, при этом в течение 4 – 5 часов были выделены целевые продукты с высокими выходами [39]. Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью циклической вольтамперометрии, что также дало дополнительные данные о протекаемых процессах. Было установлено, что в среде апротонного растворителя протекает электрогенерация аниона малононитрила, который в дальнейшем вступает в реакцию. В случае использования спирта в качестве растворителя (на примере взаимодействия барбитуровой кислоты, бензальдегида и малононитрила в среде этанола) была зарегистрирована первоначальная электрогенерация этилат-аниона, который вступает в реакцию с малононитрилом с образованием его аниона [40].

Структура 2-аминохромен-3-карбонитрила **173** (рис. 1.1.2) была исследована методом РСА [29].

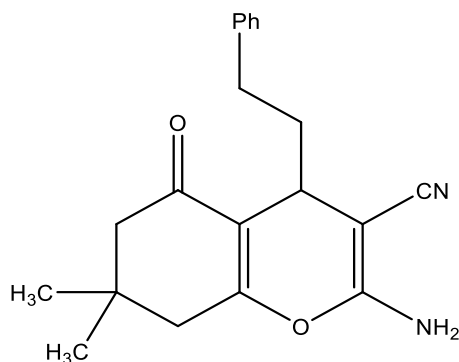


Рис. 1.1.2. 2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенэтил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (173)

Кольцо 4Н-пирана бициклического хроменового фрагмента имеет сильно уплощенную форму лодочки, при этом атомы О-1 и С-4 отклоняются на 0,092 и 0,208 Å соответственно от базальной плоскости, проходящей через другие атомы углерода кольца. Циклогексеновое кольцо хроменового фрагмента имеет несимметричную форму лодочки, при этом атомы С⁷ и С⁸ отклоняются на 0,752 и 0,187 Å соответственно от базальной плоскости, проходящей через другие атомы углерода кольца. Этиленовый мостик, соединяющий бензольное и пирановое кольца, имеет транс-конфигурацию с торсионным углом (С⁴-С⁹-С¹⁰-С¹¹) (рис. 1.1.3,

А), равным $-169,47^\circ$, и он занимает менее стерически благоприятное псевдоосевое положение с двугранным углом $63,41^\circ$ между плоскостью бензольного кольца и базальной плоскостью пиранового кольца. Атом N^2 имеет тригонально–плоскую конфигурацию с суммой углов связи, равной 359° .

Молекула **173** содержит асимметричный атом углерода C^4 , и кристаллизуется в виде рацемата. Молекулы в кристалле связаны довольно прочными межмолекулярными связями $N-H\cdots N\equiv C$ ($2.25 \text{ \AA}$) и $N-H\cdots O=C$ ($1.98 \text{ \AA}$) (рис. 1.1.3, Б). Можно предположить, что межмолекулярные водородные связи между NH_2 и CN могут образовывать и близкие по строению 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилы.

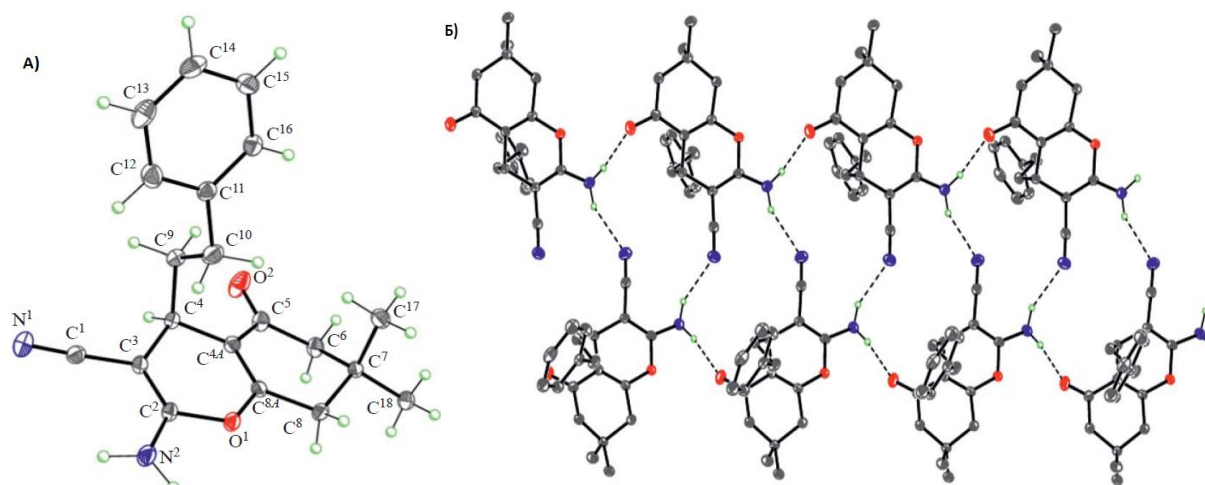
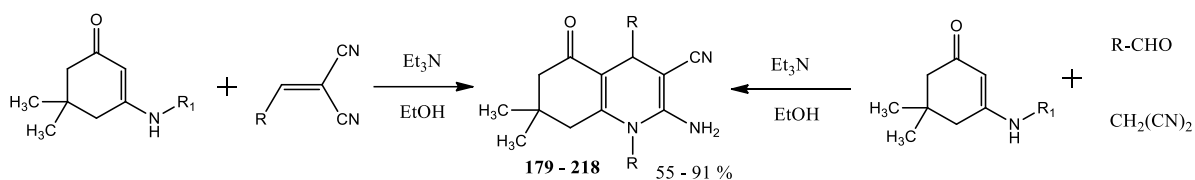


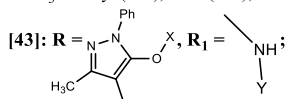
Рис. 1.1.3. Молекулярная структура 2-аминохромен-3-карбонитрила **173** (а) и межмолекулярные водородные связи в кристалле соединения **173** (б)

Синтез 2-аминохинолин-3-карбонитрилов при использовании в качестве субстрата димедона, а также 3,3-диметил-5-(ариламино)цеклогексан-1-онов на его основе, представлен в литературе в меньшей степени по сравнению с хроменовыми аналогами. Двух- (енаминокетон и илиденмалононитрил) и трехкомпонентные (енаминокетон, альдегиды и малондинитрил) реакции, протекающие в условиях основного катализа (триэтиламин / пиперидин), кипячения [41, 42] или УЗ-воздействия [43] в течение 0.5 – 3 часов и 15 – 30 минут соответственно), привели к образованию N-1-замещенных 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-1,4-диарил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов **179-218**.



[41]: $R_1 = 1\text{-naphthyl}$; $R = 2,4\text{-F}_2 \text{ C}_6\text{H}_3$ (**179**), $3\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**180**), $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3 \text{ C}_6\text{H}_2$ (**181**), 2-Py (**182**);

[42]: $R_1 = 1\text{-(3,4,5-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2)$; $R = \text{Ph}$ (**183**), $4\text{-CH}_3 \text{ C}_6\text{H}_4$ (**184**), $2\text{-OH C}_6\text{H}_4$ (**185**), $4\text{-OH C}_6\text{H}_4$ (**186**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$ (**187**), $2\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$ (**188**), $4\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$ (**189**), $2\text{-Cl C}_6\text{H}_4$ (**190**), piperonyl (**191**), $3\text{-NO}_2 \text{ C}_6\text{H}_4$ (**192**), $4\text{-NO}_2 \text{ C}_6\text{H}_4$ (**193**), $3\text{-CH}_3\text{O-4-OH C}_6\text{H}_3$ (**194**), $2,4\text{-Cl}_2 \text{ C}_6\text{H}_3$ (**195**), $3\text{-C}_2\text{H}_5\text{O-4-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_3$ (**196**), $2,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3 \text{ C}_6\text{H}_2$ (**197**), 2-OH naphthyl (**198**), $2\text{-CH}_3\text{O naphthyl}$ (**199**), $4\text{-CH}_3\text{O naphthyl}$ (**200**), $5\text{-CH}_3\text{-Fu-2-yl}$ (**201**), 2-Th (**202**);



$X = 2\text{-F C}_6\text{H}_4$; $Y = \text{Ph}$ (**203**), $4\text{-F C}_6\text{H}_4$ (**204**), $4\text{-Cl C}_6\text{H}_4$ (**205**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**206**), $4\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$ (**207**);

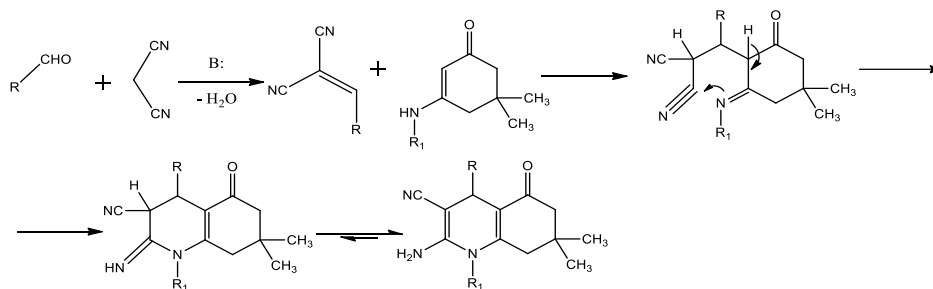
$X = 3\text{-F C}_6\text{H}_4$; $Y = \text{Ph}$ (**208**), $4\text{-F C}_6\text{H}_4$ (**209**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**210**), $4\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$ (**211**);

$X = 4\text{-F C}_6\text{H}_4$; $Y = \text{Ph}$ (**212**), $4\text{-F C}_6\text{H}_4$ (**213**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**214**);

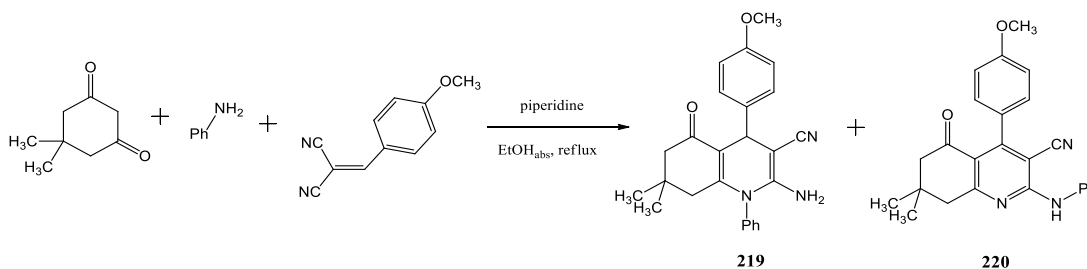
$X = 3\text{-CF}_3 \text{ C}_6\text{H}_4$; $Y = \text{Ph}$ (**215**), $4\text{-F C}_6\text{H}_4$ (**216**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**217**), $4\text{-CH}_3\text{O C}_6\text{H}_4$ (**218**)

Реакции 3,3-диметил-5-(нафтален-1-иламино)циклогексан-1-она и илиденмалононитрила протекают с образованием соединений **179-182** с умеренными выходами (55 – 63 %), что можно связать с пространственной затрудненностью реакционного центра субстрата.

Предложенная схема образования 2-аминохинолин-3-карбонитрилов включает конденсацию Кневенагеля, присоединение Михаэля, внутримолекулярную N-циклизацию и имино-енаминную таутомерию [42].



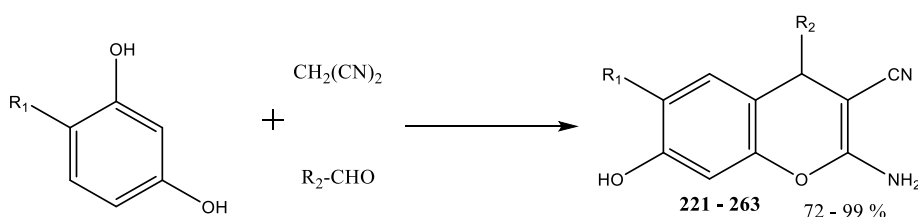
Введение в реакцию с 4-метоксибензилиденмалононитрилом анилина и димедона вместо енаминокетона при кипячении в абсолютном этаноле в присутствии пиперидина привело к образованию двух продуктов – 2-амино-4-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-5-оксо-1-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-хинолин-3-карбонитрила (**219**) и 4-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-5-оксо-2-(фениламино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**220**), соотношение которых не приводится [44].



Мажорным является продукт **219**, согласно спектральным данным (ЯМР ^1H).

Таким образом, диеноновые производные циклоалканов и димедон являются распространенными субстратами в синтезе частично насыщенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов. Для ненасыщенных соединений указанных рядов субстратами для их получения служили резорцин, $\alpha(\beta)$ -гидроксинафтол и их производные, а также замещенные анилины.

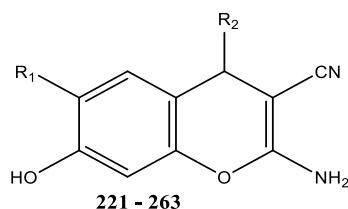
Так, при трехкомпонентной конденсации резорцина или его производных, альдегидов и малононитрила при широком варьировании катализаторов (органические основания, аминокислота, тартрат К-Na, гетерогенные нанокатализаторы), способов активации (термическая, УЗ, MW, электрохимическая) (табл. 1.1.6) получены 2-амино-7-гидрокси-4Н-хромен-3-карбонитрилы **221-263** с выходами 72 – 99 % [28, 47-55].



R₁ = H: **R₂ = Ph** (221), 2-Cl C₆H₄ (222), 3-Cl C₆H₄ (223), 4-Cl C₆H₄ (224), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (225), 2,6-Cl₂ C₆H₃ (226), 3-Br C₆H₄ (227), 4-Br C₆H₄ (228), 2-F C₆H₄ (229), 3-F C₆H₄ (230), 4-F C₆H₄ (231), 2,4-F₂ C₆H₃ (232), 2,3,5,6-F₄ C₆H₂ (233), 3-NO₂ C₆H₄ (234), 4-NO₂ C₆H₄ (235), 4-CN C₆H₄ (236), 4-CH₃OOC C₆H₄ (237), 2-OH C₆H₄ (238), 3-OH C₆H₄ (239), 4-OH C₆H₄ (240), 2-CH₃O C₆H₄ (241), 3-CH₃O C₆H₄ (242), 4-CH₃O C₆H₄ (243), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (244), 3,5-(CH₃O)₂ C₆H₃ (245), 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ (246), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (247), 4-CH₃ C₆H₄ (248), 3,5-(CH₃)₂ C₆H₃ (249), 2-Fu (250), 5-CH₃-Fu-2-yl (251), 2-Th (252), 2-naphthyl (253), quinoline-2-yl (254), C₂H₅ (255), C₃H₇ (256), C₇H₁₅ (257);
R₁ = (CH₂)₅CH₃: **R₂ = 4-Cl C₆H₄** (258), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (259), 4-Br C₆H₄ (260), 4-F C₆H₄ (261), 3-NO₂ C₆H₄ (262), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (263)

Таблица 1.1.6.

Синтез 2-амино-7-гидрокси-4Н-хромен-3-карбонитрилов



Продукт [R ₁ , R ₂ (№)]	Катализатор	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
R₁ = H: R₂ = Ph (221)	Et3N	EtOH, Δ	3	78	[28]
R₁ = (CH₂)₅CH₃: R₂ = 4-Cl C₆H₄ (258); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (259); 4-Br C ₆ H ₄ (260); 4-F C ₆ H ₄ (261); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (262); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (263)	Морфолин	Толуол, Δ	—*	79 – 90	[47]

R₁ = H: R₂ = Ph (221); 4-F C ₆ H ₄ (231); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248)	Пиперидин, MW		0.1	87 – 93	[48]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 2-Cl C ₆ H ₄ (222); 4-Cl C ₆ H ₄ (224); 2-F C ₆ H ₄ (229); 4-F C ₆ H ₄ (231); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (234); 4-OH C ₆ H ₄ (240); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (244); 3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃ (247); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248); 2-Fu (250); 2-Th (252)	Глицин	H ₂ O, УЗ, 30 °С	0.2 – 0.8	88 – 96	[48]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 2-Cl C ₆ H ₄ (222); 4-Cl C ₆ H ₄ (224); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (225); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (234); 2-OH C ₆ H ₄ (238); 4-OH C ₆ H ₄ (240)	Тартрат К- Na	EtOH, MW	0.1	72 – 92	[50]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 4-Cl C ₆ H ₄ (224); 4-Br C ₆ H ₄ (228); 4-F C ₆ H ₄ (231); 2,3,5,6-F ₄ C ₆ H (233); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (235); 4-CN C ₆ H ₄ (236); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (244); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (246); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248); 3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ (249)	GO-PdRu nano	H ₂ O:EtOH, Δ	0.2	88 – 95	[51]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 2,3,5,6-F ₄ C ₆ H (233); 4-CN C ₆ H ₄ (236); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (244); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (246); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248); 3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ (249)	GO-Pd nano	EtOH, Δ	0.1 – 0.2	88 – 94	[52]
R₁ = H: R₂ = Ph (221), 2-Cl C ₆ H ₄ (222), 3-Cl C ₆ H ₄ (223), 4-Cl C ₆ H ₄ (224), 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (225), 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (226), 4-Br C ₆ H ₄ (228); 4-F C ₆ H ₄ (231); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (234), 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (235), 3-OH C ₆ H ₄ (239), 4-OH C ₆ H ₄ (240), 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (241), 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243), 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248), 2-Th (252)	ZnO nano	H ₂ O:EtOH, Δ	1.5	93	[53]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 3-Cl C ₆ H ₄ (223); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (225); 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (226); 2-F C ₆ H ₄ (229); 3-OH C ₆ H ₄ (239); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (241); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 3,5-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (245); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248); 5-CH ₃ -Fu-2-yl (251); 2-Th (252); 2-naphthyl (253); C ₂ H ₅ (255); C ₃ H ₇ (256); C ₇ H ₁₅ (257)	Fe ₃ O ₄ - хитозан nano	H ₂ O, УЗ, 50 °С	0.3 – 0.5	91 – 99	[54]
R₁ = H: R₂ = Ph (221); 4-Cl C ₆ H ₄ (224); 4-Br C ₆ H ₄ (228); 4-F C ₆ H ₄ (231); 4-CH ₃ OOC C ₆ H ₄ (237); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (243); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (248); quinoline-2-yl (254)	NaBr электролит	Пропанол, 50 мА, RT	1.5	80 – 92	[55]

* не приводится

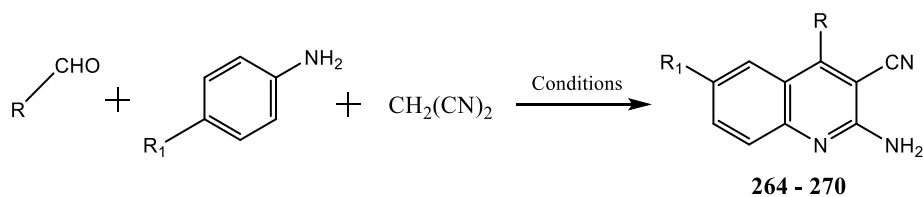
Использование экологически безопасных органокализаторов – глицина и соли Рошеля (тартрата К-Na) позволило исключить токсичные органические основания (ТЭА, пиперидин, морфолин) при сохранении высоких выходов [49, 50].

Отмечена эффективность использования рециркулируемых наночастиц (нанокомпозиты оксида графена, Fe₃O₄-хитозан, ZnO) в синтезе 2-аминохромен-3-

карбонитрилов за счет существенного снижения продолжительности реакций (с 2 – 3 до 0.1 – 1.5 часов), увеличения выходов до 88 – 95 % и возможности повторного применения более трех циклов [43, 44]. Нанесение на поверхность оксида графена наночастиц металлов (палладий и рубидий) и использование наночастиц Fe₃O₄, покрытых оболочкой хитозана за счет парамагнитных свойств позволило быстро и без потерь выделять гетерокатализаторы из реакционной массы после завершения реакции за счет магнитного поля [51-54]. Двойственная катализирующая роль нанокompозита Fe₃O₄-хитозан заключается в активации карбонильной группы альдегида (за счет Fe₃O₄ в качестве кислоты Льюиса и свободных гидроксильных групп на поверхности хитозана) и одновременная активация C-нуклеофила – малононитрила (за счет аминогрупп на поверхности хитозана), и привела к высоким выходам (91 – 99 %).

Трехкомпонентная конденсация при УЗ- или MW-воздействии привело к образованию 2-амино-7-гидроксихромен-3-карбонитрилов с высокими выходами (87 – 99 %) за меньшее время (5-50 минут), чем при кипячении [48-50, 54].

При замене резорцина на замещенные анилины реакции с ароматическими альдегидами и малононитрилом успешно протекали в присутствии кислотных катализаторов: деалюминированного мезолита [56] и L-пролина [57], и при MW-активации, при этом были получены 6-С-замещенные 2-аминохинолин-3-карбонитрилы **264-270**.



R₁ = 4-NO₂; R = 4-NO₂ C₆H₄ (264), 3-CH₃O C₆H₄ (265), 4-OH C₆H₄ (266);

R₁ = 4-CH₃O; R = 3-NO₂ C₆H₄ (267), 4-NO₂ C₆H₄ (268);

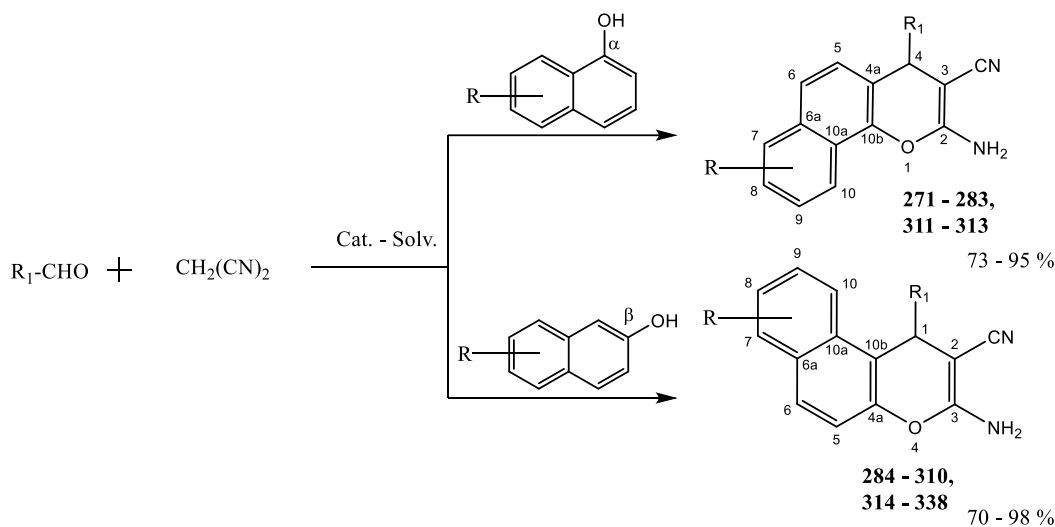
R₁ = 4-CH₃; R = 4-NO₂ C₆H₄ (269); R₁ = 4-Br; R = 4-NO₂ C₆H₄ (270)

Conditions: [56] EtOH, mesolite, reflux, 30 min, 90 - 94 %;

[57] H₂O, L-prolin, MW, 30-45 sec, 95-99 %

Аналогично резорцину протекали реакции с участием α- и β-нафтолов, которые, в зависимости от положения гидроксигруппы, привели к образованию 2-амино-4Н-бензо[*h*]хромен-3-карбонитрилов **271-283, 311-313** или 3-амино-1Н-

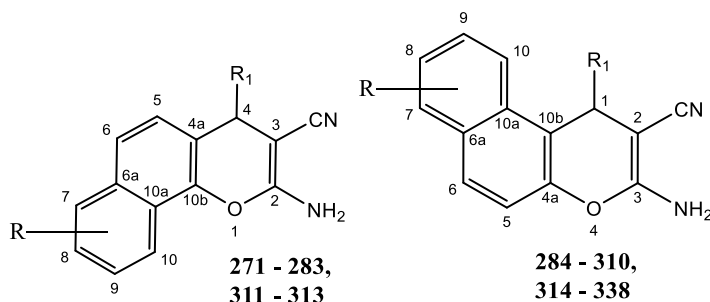
бензо[f]хромен-2-карбонитрилы **284-310, 314-338** (условия приведены в таблице 1.1.7) [28, 45, 46, 48, 58-65].



R = H; R₁ = Ph (271, 284), 2-Cl C₆H₄ (272, 285), 3-Cl C₆H₄ (273, 286), 4-Cl C₆H₄ (274, 287), 4-F C₆H₄ (275, 288), 3-NO₂ C₆H₄ (276, 289), 4-NO₂ C₆H₄ (277, 290), 4-CN C₆H₄ (278, 291), 3-CH₃O C₆H₄ (279, 292), 4-CH₃O C₆H₄ (280, 293), 4-CH₃ C₆H₄ (281, 294), 4-OH C₆H₄ (282, 295), 3-Py (283, 296), 4-Py (297), 4-Br C₆H₄ (298), 4-I C₆H₄ (299), 2-F C₆H₄ (300), 2,4-F₂ C₆H₃ (301), 2,6-F₂ C₆H₃ (302), 2,3-Cl₂ C₆H₃ (303), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (304), 2,5-Cl₂ C₆H₃ (305), 2,6-Cl₂ C₆H₃ (306), 3,4-Cl₂ C₆H₃ (307), 2,3,5-Cl₃ C₆H₂ (308), 3,5-Br₂-2-CH₃O C₆H₂ (309), 2-CH₃O C₆H₄ (310);
R = 6-CH₃O; R₁ = 4-F C₆H₄ (311), 4-Cl C₆H₄ (312), 4-Br C₆H₄ (313);
R = 9-CH₃O; R₁ = 3-Cl C₆H₄ (314), 4-Cl C₆H₄ (315), 3-NO₂ C₆H₄ (316), 4-NO₂ C₆H₄ (317), 3-CH₃O C₆H₄ (318);
R = 9-OH; R₁ = Ph (319), 4-Cl C₆H₄ (320), 3-CH₃O (321);
R = 8-CH₃O; R₁ = 4-F C₆H₄ (322), 2,4-F₂ C₆H₃ (323), 2,6-F₂ C₆H₃ (324), 2-Cl C₆H₄ (325), 3-Cl C₆H₄ (326), 4-Cl C₆H₄ (327), 2,3-Cl₂ C₆H₃ (328), 2,4-Cl₂ C₆H₃ (329), 2,5-Cl₂ C₆H₃ (330), 2,6-Cl₂ C₆H₃ (331), 3,4-Cl₂ C₆H₃ (332), 2,3,5-Cl₃ C₆H₂ (333), 4-Br C₆H₄ (334), 3,5-Br₂-2-CH₃O C₆H₂ (335), 4-I C₆H₄ (336), 2,3,4-(CH₃O)₃ C₆H₂ (337), 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ (338)

Таблица 1.1.7.

Синтез 2-амино-4H-бензо[h]хромен-3-карбонитрилов и 3-амино-1H-бензо[f]хромен-2-карбонитрилов



Продукт [R, R ₁ (№)]	Катализатор	Условие	Время, час	Выход, %	Литература
R = H; R₁ = Ph (284)	Et ₃ N	EtOH, Δ	3	80 (β)	[28]
R = 6-CH₃O; R₁ = 4-F C₆H₄ (311); 4-Cl C ₆ H ₄ (312); 4-Br C ₆ H ₄ (313); R = 8-CH₃O; R₁ = 4-F C₆H₄ (322); 2,4-F ₂ C ₆ H ₃ (323); 2,6-F ₂ C ₆ H ₃ (324); 2-Cl C ₆ H ₄ (325); 3-Cl C ₆ H ₄ (326); 4-Cl C ₆ H ₄ (327); 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ (328); 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (329); 2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ (330); 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ (331); 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (332);	Пиперидин	EtOH, MW, Δ	2	—* (α) 70 – 90 (β)	[45, 46]

2,3,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ (333); 4-Br C ₆ H ₄ (334); 3,5-Br ₂ -2-CH ₃ O C ₆ H ₂ (335); 4-I C ₆ H ₄ (336); 2,3,4-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (337); 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (338)					
R = H; R₁ = Ph (271); 4-Cl C ₆ H ₄ (274); 4-F C ₆ H ₄ (275); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (276); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (277); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (281); 4-OH C ₆ H ₄ (282); 4-Br C ₆ H ₄ (298)	DBU	H ₂ O, Δ	0.1 – 0.2	80 – 96 (β)	[58]
R = H; R₁ = Ph (271, 284);, 2-Cl C ₆ H ₄ (285); 4-Cl C ₆ H ₄ (274); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (277); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (281, 294); 4-Br C ₆ H ₄ (298); R = 9-OH; R₁ = Ph (319); 4-Cl C ₆ H ₄ (320); 3-CH ₃ O (321)	Пиперазин, MW		0.2	80 – 89 (α) 71 – 95 (β)	[48]
R = H; R₁ = Ph (271); 2-Cl C ₆ H ₄ (272); 3-Cl C ₆ H ₄ (273); 4-Cl C ₆ H ₄ (274); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (289); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (290); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293)	Et ₃ N, Δ		0.1 (α) 0.2 (β)	85 – 94 (α) 88 – 92 (β)	[59]
R = H; R₁ = Ph (284); 3-Cl C ₆ H ₄ (286); 4-Cl C ₆ H ₄ (274, 287); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (289); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (290); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (292); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (294); R = 9-CH₃O; R₁ = 3-Cl C₆H₄ (314); 4-Cl C ₆ H ₄ (315); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (316); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (317); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (318)	[bmim]+[PF ₆]-, 80 °C		2	78 – 81 (α) 70 – 89 (β)	[60]
R = H; R₁ = Ph (284); 2-Cl C ₆ H ₄ (285); 4-Cl C ₆ H ₄ (287); 4-F C ₆ H ₄ (288); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (289); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (290); 3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (292); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (294); 4-Br C ₆ H ₄ (298)	[холин]+[FeCl ₄]-, 60 °C		0.5 – 1.2	87 – 96 (β)	[61]
R = H; R₁ = Ph (284); 2-Cl C ₆ H ₄ (285); 4-Cl C ₆ H ₄ (287); 4-F C ₆ H ₄ (288); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (289); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (290); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (294); 4-OH C ₆ H ₄ (295); 4-Br C ₆ H ₄ (298); 2-F C ₆ H ₄ (300); 2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (310)	[H ₂ -DABCO]+[HSO ₄]-, 100 oC		0.1 – 0.3	88 – 96 (β)	[62]
R = H; R₁ = Ph (271, 284); 2-Cl C ₆ H ₄ (272, 285); 4-Cl C ₆ H ₄ (274, 287); 4-F C ₆ H ₄ (288); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (276, 289); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (277, 290); 4-CN C ₆ H ₄ (278, 291); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (280, 293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (281, 294); 4-OH C ₆ H ₄ (282); 4-Br C ₆ H ₄ (298)	[2-HO-C ₂ H ₅ -NH ₃]+[OOCH]- / [2-HO-C ₃ H ₇ -NH ₃]+[OOCCH ₃]-, 70 °C		0.1 – 0.2	81 – 93 (α) 80 – 93 (β)	[63]
R = H; R₁ = Ph (271, 284); 2-Cl C ₆ H ₄ (285); 4-Cl C ₆ H ₄ (274, 287); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (276); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (290); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (293); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (294); 4-OH C ₆ H ₄ (295)	Fe ₃ O ₄ -L-аргинин, УЗ, RT		1	73 – 80 (α) 70 – 98 (β)	[64]
R = H; R₁ = Ph (271); 2-Cl C ₆ H ₄ (272); 4-Cl C ₆ H ₄ (274); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (276); 4-NO ₂ C ₆ H ₄ (277); 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (280); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (281); 4-OH C ₆ H ₄ (282)	I ₂ , K ₂ CO ₃ , KI, H ₂ O, Δ		0.2 – 1.0	85 – 95 (α)	[65]

* не приводится

Таким образом, синтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов и их хинолиновых аналогов описан достаточно хорошо. Представленные подходы включают использование эффективных, безопасных катализаторов (аминокислоты,

наночастицы, ионные жидкости), альтернативных способов активации (УЗ-, MW-, электрохимический), которые практически не использовались в реакциях диарил(гетарил)метиленциклогексанонов и малонитрила, что требует дополнительного изучения.

1.2. Реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов

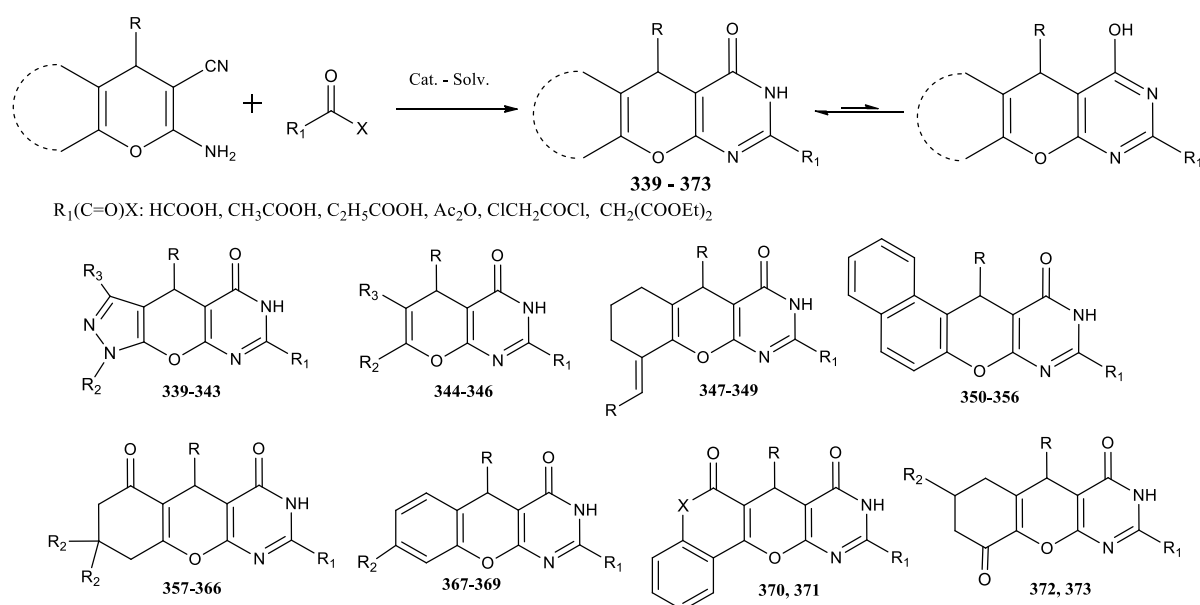
2-Аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилы являются удобными платформами для построения более сложных гетероциклических систем за счет наличия нескольких реакционных центров (вицинальные amino- и цианогруппы, гетероциклический, алициклический фрагменты). Среди имеющихся в литературе данных о способах модификации общими для соединений рассматриваемых рядов являются аннелирование пиримидинового, хинолинового и других гетерофрагментов. Найдены единичные сведения о реакциях гетероаннелирования 4,8-С-замещенных 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и вовсе не изучены их хинолиновые аналоги. К сравнительно малоизученным следует отнести реакции с участием пиранового цикла (рециклизация, окисление, галогенирование) и ароматических заместителей.

1.2.1. Аннелирование гетероциклов к 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам

Концепция «лекарственных гибридных препаратов» является современной стратегией разработки новых фармацевтических средств, которая предполагает объединение нескольких фармакофоров в одной молекуле с целью ослабления или исключения побочных эффектов, усиления действия и расширения диапазона использования. Одним из способов построения гибридных систем к уже имеющемуся биогенному фрагменту является аннелирование дополнительного гетероцикла. Наиболее широко представлено в литературе аннелирование пиримидинового фрагмента к 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам [20, 44, 66-81], что можно связать со значимостью пиримидинового цикла, входящего в

состав многих лекарственных препаратов, природных соединений и других практически значимых соединений.

Так, реакции 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилов с карбоновыми кислотами [66-71] и их функциональными производными (хлорангидриды [67, 72, 73], ангидриды [66, 69, 74, 75], сложные эфиры [74]) приводят к формированию пирано[2,3-d]пиримидин-4-онов 339-346, 370, 371 и хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов 347-369, 372, 373 (табл. 1.2.1.1). При этом хлорангидриды либо образовывались *in situ*, исходя из соответствующей кислоты и хлорокиси фосфора [69, 70], либо вводились непосредственно в реакцию [66, 71, 72].

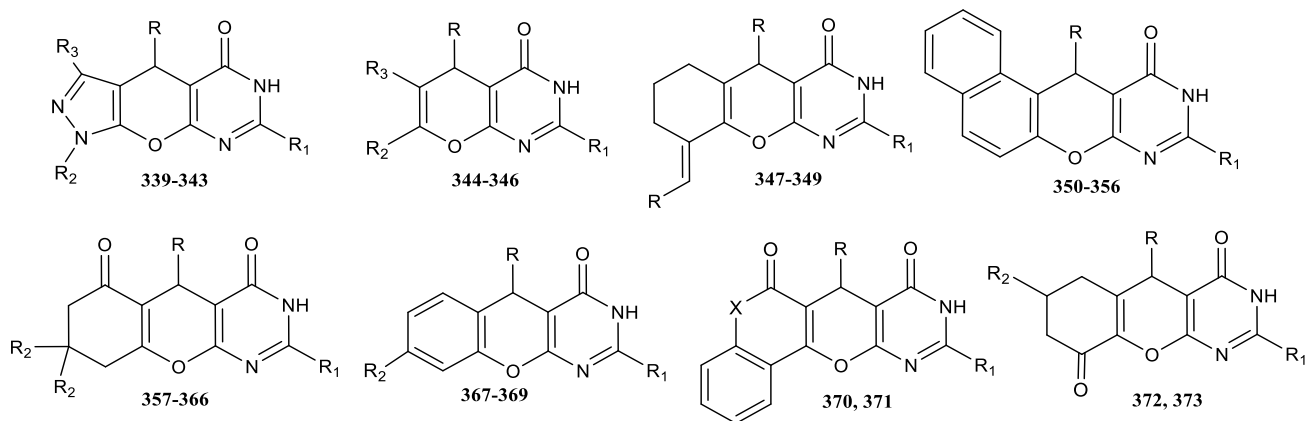


$R_1 = H$: $R_2 = H$, $R_3 = Ph$, $R = 4\text{-oxo-4H-chromen-3-yl}$ (339); $R_2 = Ph$, $R_3 = CH_3$, $R = 2\text{-Th}$ (340); $R_1 = CH_3$: $R_2 = H$, $R_3 = Ph$, $R = 4\text{-oxo-4H-chromen-3-yl}$ (341); $R_2 = Ph$, $R_3 = CH_3$, $R = 4\text{-Cl } C_6H_4$ (342); $R_1 = CH_2Cl$: $R_2 = Ph$, $R_3 = CH_3$, $R = 2\text{-Th}$ (343); $R_1 = H$: $R_2 = 2\text{-oxo-2H-chromen-3-yl}$, $R_3 = H$, $R = 2\text{-Fu}$ (344); $R_1 = CH_3$: $R_2 = CH_3$, $R_3 = COOEt$, $R = Ph$ (345); $R_2 = CH_3$, $R_3 = COCH_3$, $R = 2\text{-Cl } C_6H_4$ (346); $R_1 = H$: $R = 2\text{-Cl } C_6H_4$ (347); $R_1 = CH_3$: $R = 2\text{-Cl } C_6H_4$ (348); $R_1 = CH_2Cl$: $R = Ph$ (349); $R_1 = CH_3$: $R = 2\text{-Cl } C_6H_4$ (350), $4\text{-Cl } C_6H_4$ (351), $3\text{-Br } C_6H_4$ (352), $4\text{-F } C_6H_4$ (353); $R_1 = C_2H_5$: $R = 2\text{-Cl } C_6H_4$ (354), $4\text{-Cl } C_6H_4$ (355), $3\text{-Br } C_6H_4$ (356); $R_1 = H$: $R_2 = H$, $R = 2\text{-Th}$ (357); $R_1 = CH_3$: $R_2 = CH_3$, $R = Ph$ (358), $3\text{-NO}_2 C_6H_4$ (359), $4\text{-Cl } C_6H_4$ (360), $4\text{-CH}_3 C_6H_4$ (361), $1,3\text{-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl}$ (362); $R_1 = C_2H_5$: $R_2 = CH_3$, $R = Ph$ (363), $3\text{-NO}_2 C_6H_4$ (364), $4\text{-Cl } C_6H_4$ (365), $4\text{-CH}_3 C_6H_4$ (366); $R_1 = CH_3$: $R_2 = OCOCH_3$, $R = Ph$ (367); $R_1 = CH_2Cl$: $R_2 = OH$, $R = 4\text{-Cl } C_6H_4$ (368); $R_1 = CH_2COOEt$: $R_2 = OH$, $R = 4\text{-Cl } C_6H_4$ (369); $R_1 = CH_3$: $X = O$, $R = Ph$ (370); $X = S$, $R = 4\text{-CH}_3O C_6H_4$ (371); $R_1 = CH_3$, $R_2 = OCOCH_3$: $R = Ph$ (372), $4\text{-Cl } C_6H_4$ (373)

В ИК-спектрах присутствуют широкая интенсивная полоса поглощения в области 3400-3100 cm^{-1} (NH-амид), 1770-1700 cm^{-1} (C=O) при отсутствии валентных колебаний связи CN (2200 cm^{-1}). В спектрах ЯМР 1H характерными являются синглеты метильной группы (2.25-2.33 м.д.) и группы NH (~12 м.д.), что свидетельствует о лактамной форме образующихся соединений.

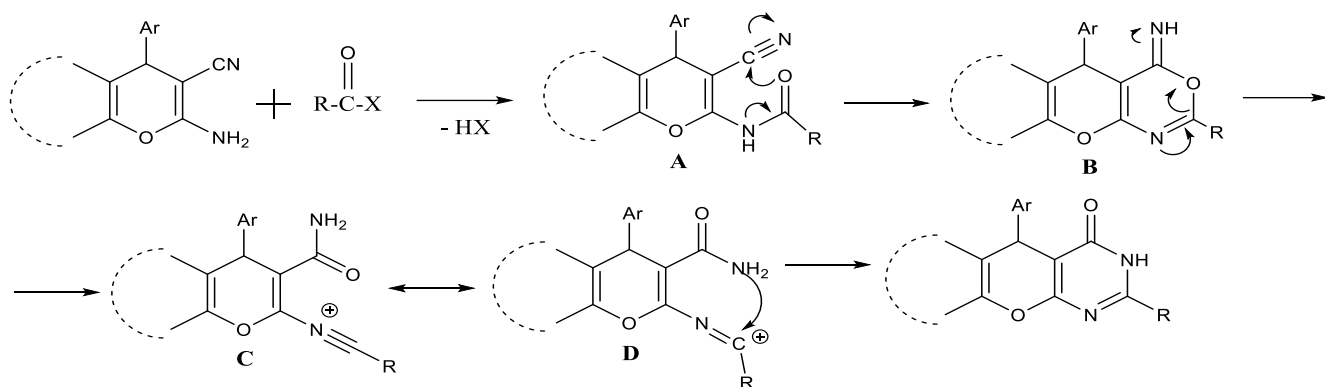
Таблица 1.2.1.1.

Синтез пирано[2,3-d]пиримидин-4-онов и хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов



Продукт [R ₁ , R ₂ , R ₃ , R, X (№)]	Реагент	Условия	Время, час	Выход, %	Литература
R ₁ = H; R ₂ = H, R ₃ = Ph, R = 4-оксо-4H-хромен-3-ил (339); R ₂ = Ph, R ₃ = CH ₃ , R = 2-Th (340); R ₁ = H; R ₂ = 2-оксо-2H-хромен-3-ил, R ₃ = H, R = 2-Fu (344); R ₁ = H; R = 2-Cl C ₆ H ₄ (347)	HCOOH	Δ	8 – 24	58 – 73	[66-69]
R ₁ = CH ₃ ; R = 2-Cl C ₆ H ₄ (350); 4-Cl C ₆ H ₄ (351); 3-Br C ₆ H ₄ (352); 4-F C ₆ H ₄ (353); R ₁ = C ₂ H ₅ ; R = 2-Cl C ₆ H ₄ (354); 4-Cl C ₆ H ₄ (355); 3-Br C ₆ H ₄ (356); R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = CH ₃ , R = Ph (358); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (359); 4-Cl C ₆ H ₄ (360); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (361); R ₁ = C ₂ H ₅ ; R ₂ = CH ₃ , R = Ph (363); 3-NO ₂ C ₆ H ₄ (364); 4-Cl C ₆ H ₄ (365); 4-CH ₃ C ₆ H ₄ (366)	CH ₃ COOH / C ₂ H ₅ COOH	POCl ₃ , Δ	1 – 3	87 – 93	[70, 71]
R ₁ = CH ₂ Cl; R ₂ = Ph, R ₃ = CH ₃ , R = 2-Th (343); R ₁ = CH ₂ Cl; R = Ph (349); R ₁ = CH ₂ Cl; R ₂ = OH, R = 4-Cl C ₆ H ₄ (368)	ClCH ₂ COCl	60-70 °C / Δ	6 – 25	25 – 89	[67, 72, 73]
R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = H, R ₃ = Ph, R = 4-оксо-4H-хромен-3-ил (341); R ₂ = Ph, R ₃ = CH ₃ , R = 4-Cl C ₆ H ₄ (342); R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = CH ₃ , R ₃ = COOEt, R = Ph (345); R ₂ = CH ₃ , R ₃ = COCH ₃ , R = 2-Cl C ₆ H ₄ (346); R ₁ = CH ₃ ; R = 2-Cl C ₆ H ₄ (348); R ₁ = H; R ₂ = H, R = 2-Th (357); R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = CH ₃ , R = Ph (358); 1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl (362); R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = OCOCH ₃ , R = Ph (367); R ₁ = CH ₃ ; X = O, R = Ph (370); X = S, R = 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (371); R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = OCOCH ₃ ; R = Ph (372); 4-Cl C ₆ H ₄ (373)	(CH ₃ CO) ₂ O	– / H ₂ SO ₄ / CH ₃ COOH, Δ	9 – 15	42 – 75	[66, 69, 74, 75]
R ₁ = CH ₂ COOEt; R ₂ = OH, R = 4-Cl C ₆ H ₄ (369)	CH ₂ (COOEt) ₂	сплавление	0.5	36	[74]

Согласно литературным данным, схема образования пиранопиримидин-4-онов включает первоначальное N-ацилирование исходного аминопиранкарбонитрила, формирование интермедиата **A**, его внутримолекулярную перегруппировку Пиннера (соединение **B**), перегруппировку Димрота (**C**, **D**) с образованием пиранопиримидинов [71].



Аналогично протекает аннелирование пиримидин-4-онового фрагмента к 2-аминохиолин(пиридин)-3-карбонитрилам различной степени насыщенности. Так, их реакции с карбоновыми кислотами [75-77], ангидридами [77] или (хлор)ангидридами [44, 78] (табл. 1.2.1.1) привели к образованию пиримидо[4,5-*b*]хиолин-4-онов **374-385** и пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов **386, 387** с выходами 68 – 85 %.

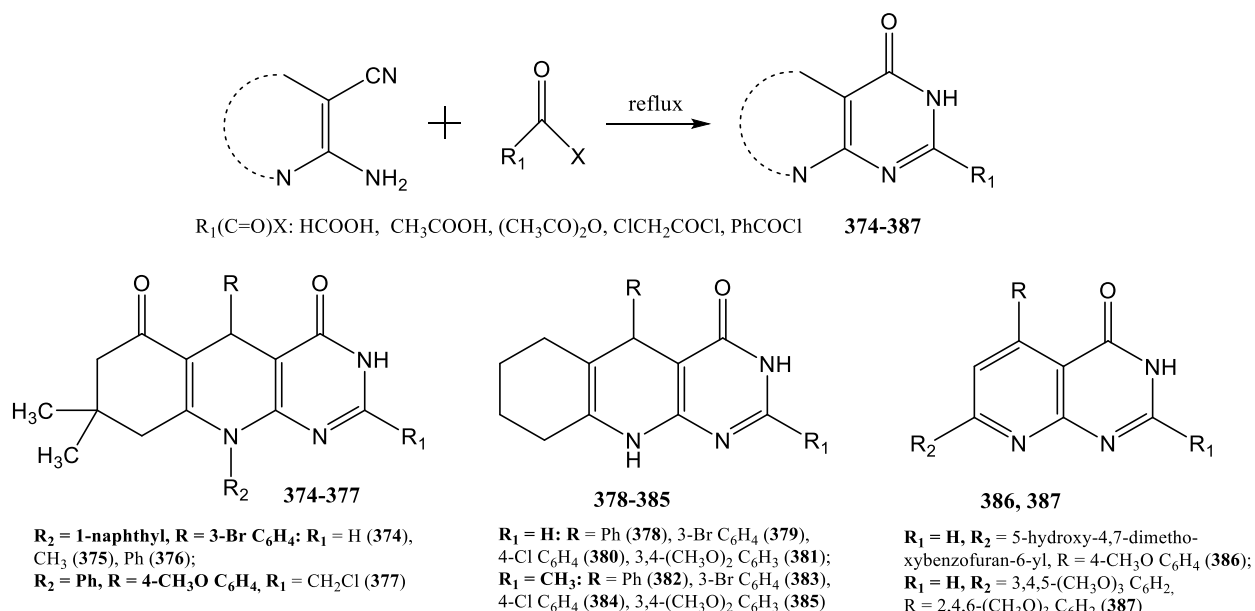
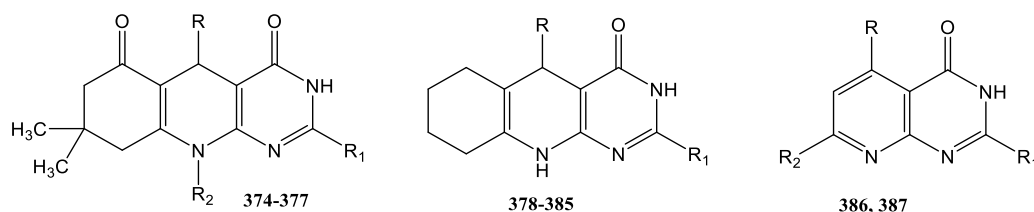


Таблица 1.2.1.2.

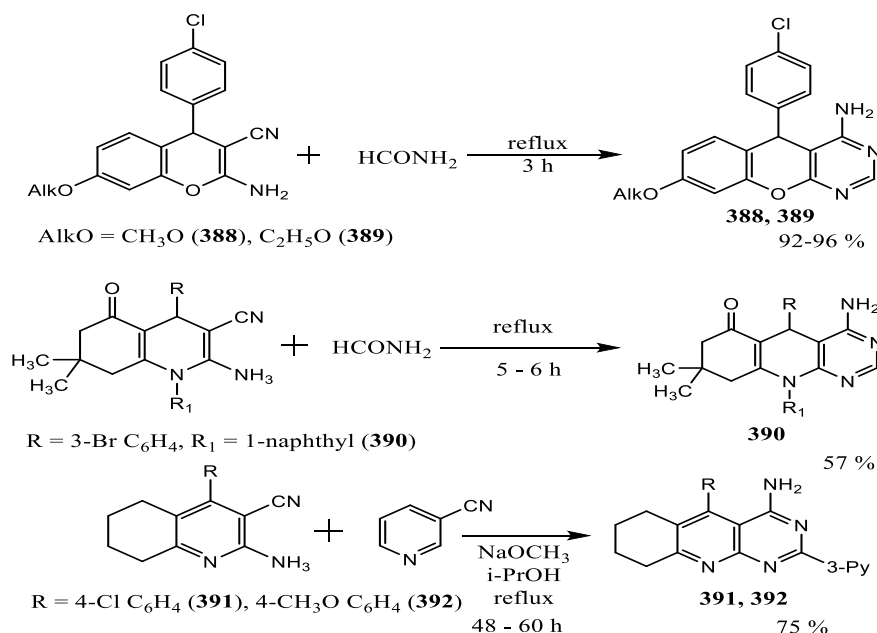
Синтез пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-онов и пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов



Продукт [R ₂ , R, R ₁ , (№)]	Реагент	Катализатор	Время, час	Выход, %	Литература
R ₂ = 1-naphthyl, R = 3-Br C ₆ H ₄ ; R ₁ = H (374)	HCOOH	–	4	76	[78]
R ₁ = H: R = Ph (378); 3-Br C ₆ H ₄ (379); 4-Cl C ₆ H ₄ (380); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (381); R ₁ = CH ₃ : R = Ph (382); 3-Br C ₆ H ₄ (383); 4-Cl C ₆ H ₄ (384); 3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (385); R ₁ = H: R ₂ = 5-hydroxy-4,7-dimethoxy-benzofuran-6-yl, R = 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (386); R ₁ = H: R ₂ = 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ , R = 2,4,6-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ (387)	HCOOH / CH ₃ COOH	HCl	4 – 48	55 – 85	[76-78]
R ₂ = 1-naphthyl, R = 3-Br C ₆ H ₄ ; R ₁ = CH ₃ (375)	Ac ₂ O	–	4	68	[78]
R ₂ = 1-naphthyl, R = 3-Br C ₆ H ₄ ; R ₁ = Ph (376)	PhCOCl	–	12	75	[78]
R ₂ = Ph, R = 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ , R ₁ = CH ₂ Cl (377)	ClCH ₂ COCl	–	11	—*	[44]

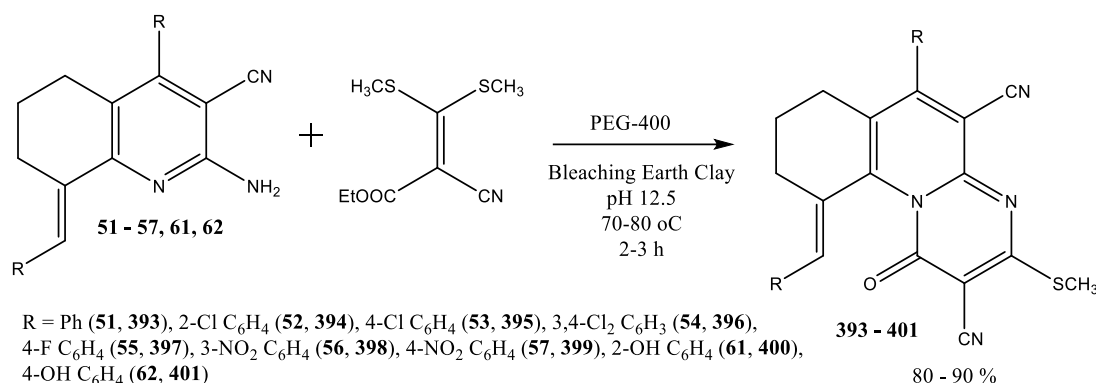
*не приводится

К формированию аминопиримидинового фрагмента приводят реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и формамида (кипячение) [78, 79] или 2-аминохинолин-3-карбонитрила и пиридин-3-карбонитрила (метилат натрия, изопропиловый спирт, кипячение) [80] с образованием хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-аминов **388**, **389** и пиримидо[4,5-*b*]хинолин-4-аминов **390-392**.



Строение соединений **388-392** подтверждено данными ИК- и ЯМР ^1H . В ИК спектрах имеются валентные колебания первичной NH_2 группы ($3380, 3330\text{ см}^{-1}$) и пропадают колебания CN -группы, а в ЯМР ^1H спектрах присутствуют, помимо синглетов протонов NH_2 (~ 6.2 м.д.), сигналы протонов $\text{C}^2_{(\text{sp}^2)}\text{-H}$ пиримидинового цикла (~ 7.2 м.д. для соединений **388-390**) и набор сигналов пиридинового заместителя ($7.5 - 9.0$ м.д. для соединений **391, 392**).

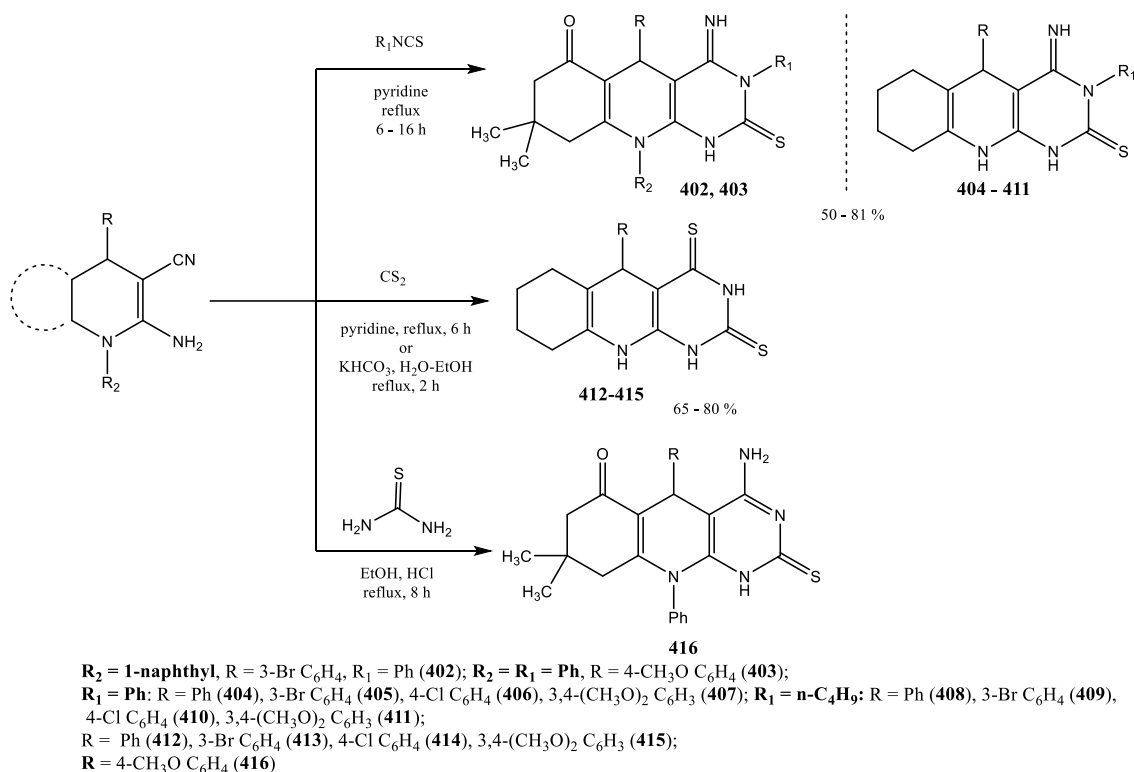
Отличительной чертой 2-аминохинолин-3-карбонитрилов от их хромоновых аналогов является возможность аннелирования пиримидинового фрагмента с участием первичной аминогруппы и атома азота пиридинового фрагмента. Так, 2-аминохинолин-3-карбонитрилы **51-57, 61, 62** реагировали с 2-циано-3,3-ди(метилтиокси)акритом (ПЭГ-400, отбеливающая глина, pH 12.5) с образованием 10-арилметилен-6-арил-3-метилтиокси-1-окси-7,8,9,10-тетрагидро-1H-пиримидо[1,2-a]хинолин-2,5-дикарбонитрилов **393-401** с высокими выходами [20].



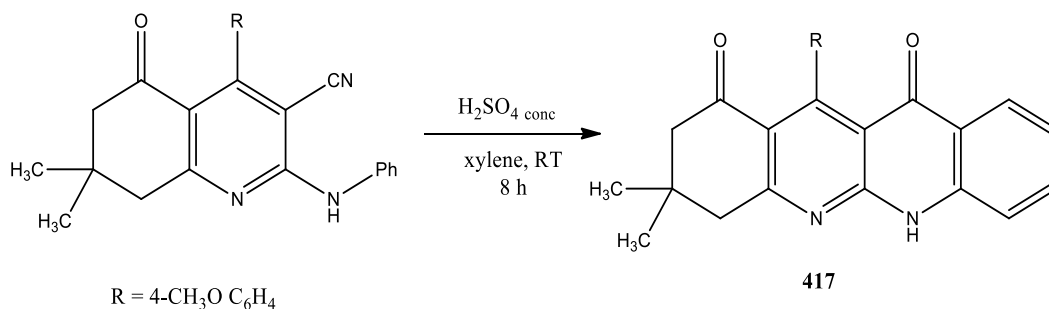
В ИК-спектрах соединений **393-401** отсутствуют характерные для исходных систем полосы валентных колебаний первичной аминогруппы ($3400\text{-}3200\text{ см}^{-1}$) при сохранении цианогруппы. В ЯМР ^1H спектрах характерный синглет отнесен к SCH_3 -группе (3H , ~ 2.50 м.д.). Из масс-спектров соединений **393-401** следует, что превращение 2-аминохинолин-3-карбонитрилов в 3-метилтиокси-1-окситетрагидропиримидо[1,2-a]хинолин-2,5-дикарбонитрилы сопровождается увеличением молекулярной массы на 123 единицы (например, m/z (аминохроменкарбонитрил **51**) = 337; m/z (пиримидохинолиндикарбонитрил **398**) = 460), что свидетельствует об аннелировании гетероцикла.

Пиримидинтионовый фрагмент был аннелирован к 2-аминогексагидрохинолин-3-карбонитрилам под действием изотиоцианатов

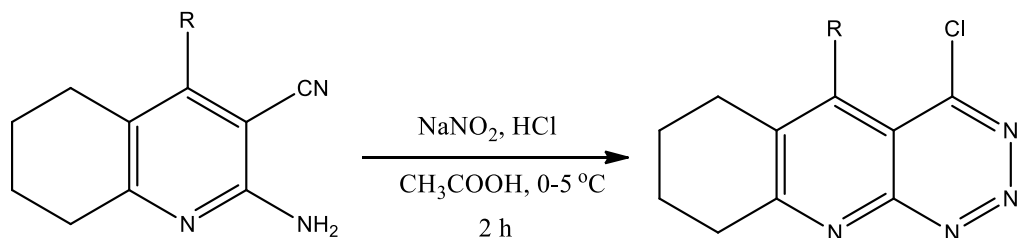
(кипячение в пиридине) [75, 77], сероуглерода (кипячение в пиридине или водно-спиртовом растворе гидрокарбоната калия) [76, 77] и тиомочевины (кипячение в этаноле, HCl) [43]. Продуктами реакций являлись 4-иминогидропиримидо[4,5-b]хинолин-2-тионы **402-411**, гидропиримидо[4,5-b]хинолин-2,4-дитионы **412-415** и 4-аминогидропиримидо[4,5-b]хинолин-2-тион **416** соответственно.



Еще одним примером аннелирования гетероцикла к 2-аминохинолин-3-карбонитрилам, содержащим свободную или замещенную аминогруппу, является присоединение хинолинового фрагмента. Под действием концентрированной серной кислоты (ксилол, RT) 2-фениламино-хинолин-3-карбонитрил претерпевал трансформацию через частичный гидролиз цианогруппы и отщепление аммиака в 7,8-дигидро-4-(4-метоксифенил)-7,7-диметилхинолин-5(6H)-он[2,3-b]-2,3-дигидро-хинолин-4(1H)-он (**417**), выход которого не указан [44].



Единственная работа включает данные об аннелировании триазинового цикла к 2-аминохиолин-3-карбонитрилам [80]. Реакция 2-аминотетрагидрохиолин-3-карбонитрилов и нитрита натрия в кислой среде (AcOH:HCl (1:1), 0-5 °C) привела к образованию 4-хлор-5-арил-6,7,8,9-тетрагидро-[1,2,3]-триазино[4,5-b]хиолинов **418-420**.

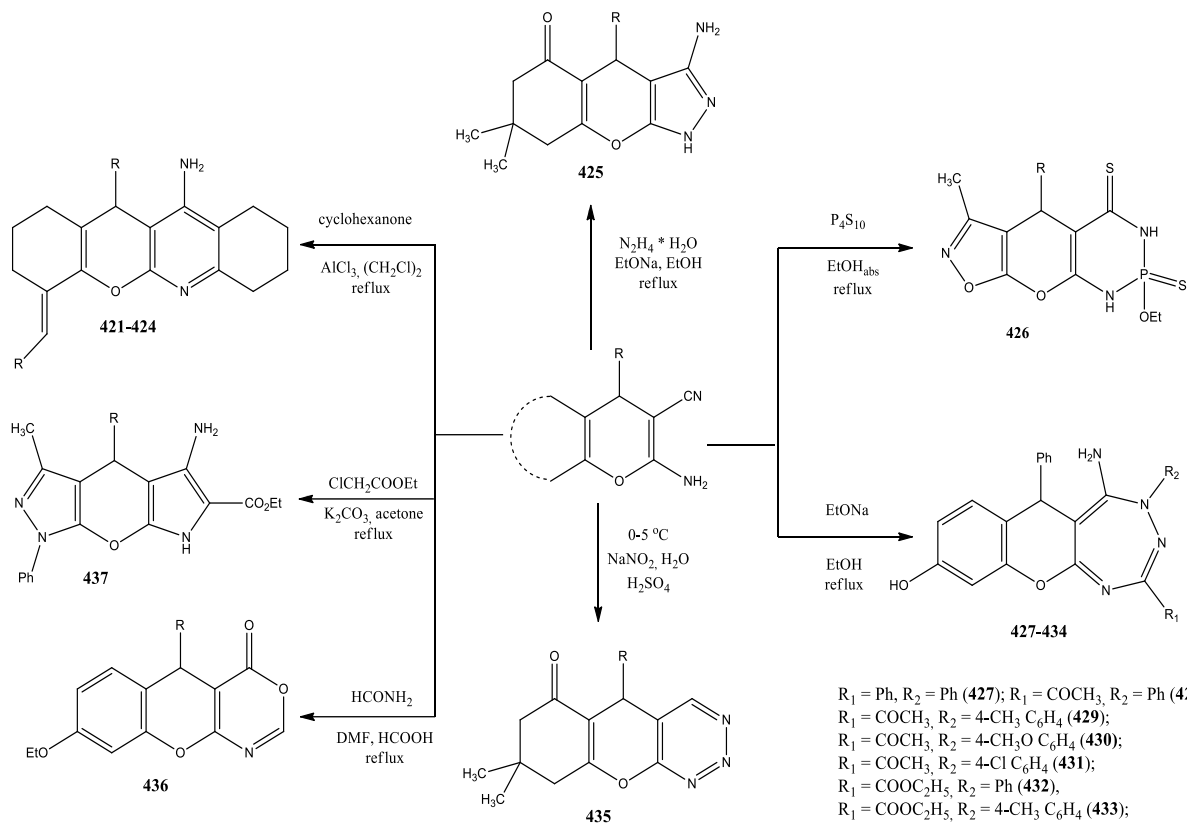


418 - 420

55 - 56 %

R = 4-Cl C₆H₄ (**418**), 4-F C₆H₄ (**419**), 4-CH₃O C₆H₄ (**420**)

Аннелирование к 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилам иных гетероциклов (хиолина **421-424** [81], пиразола **425** [74], диазафосфинина **426** [82], триазепина **427-434** [83], триазина **435** [74], оксазина **436** [84] и пиррола **437** [67]) свидетельствует об универсальности рассматриваемого ряда соединений как молекул-скаффолдов.



R₁ = Ph, R₂ = Ph (**427**); R₁ = COCH₃, R₂ = Ph (**428**);
R₁ = COCH₃, R₂ = 4-CH₃ C₆H₄ (**429**);
R₁ = COCH₃, R₂ = 4-CH₃O C₆H₄ (**430**);
R₁ = COCH₃, R₂ = 4-Cl C₆H₄ (**431**);
R₁ = COOC₂H₅, R₂ = Ph (**432**);
R₁ = COOC₂H₅, R₂ = 4-CH₃ C₆H₄ (**433**);
R₁ = CONHPh, R₂ = Ph (**434**)

R = Ph (**421, 426**), 2-Br C₆H₄ (**422**), 4-F₃C C₆H₄ (**423**), 2-naphthyl (**424**), 1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl (**425, 435**), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₄ (**436**), 2-Th (**437**)

Таким образом, в найденной литературе имеются многочисленные данные об использовании 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов в качестве платформ для построения различных гибридных систем. Наиболее полно представлено аннелирование пиримидинового фрагмента к различнопостроенным 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам под действием доступных реагентов – карбоновых кислот и их функциональных производных. В меньшей степени использованы 2-амино-4-арил-8-арилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы, и вовсе не изучены их хинолиновые аналоги.

1.2.2. Избирательные реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов по аминогруппе (ацилирование, конденсация, алкилирование)

Известны избирательные реакции 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов с участием аминогруппы: ацилирование, конденсация и алкилирование. Полученные при этом N-производные использовались в качестве исходных соединений в синтезе полигетероциклических систем.

В зависимости от количества, природы ацилирующего реагента (ангидриды [75, 79, 84, 85], хлорангидриды [69, 73, 74]), условий реакций (табл. 1.2.2.1) получены N-моно- (441, 443-447) и/или N-диацилпроизводные (438-440, 442) хромен-3-карбонитрилов.

Образование диацетилпроизводных (438, 439, 442) протекает при использовании избытка уксусного ангидрида (кипячение) – сильного ацилирующего реагента [79, 85].

Продуктами реакции 2-амино-7-гидрокси-4-(3,4-диметоксифенил)-4Н-хромен-3-карбонитрила и уксусного ангидрида (избыток) является смесь N-ацетилацетамидо- и N-ацетиламинопроизводных хромен-3-карбонитрилов 440 и 441 [84].

Взаимодействие 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила и уксусного ангидрида в присутствии пиридина (который образует ацилпиридиновую соль, выполняющую роль мягкого ацилирующего агента) привело к формированию N-(3-циано-7,7-диметил-5-оксо-

4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамида (**443**) с низким выходом (25 %) [75]. При контролируемом нагревании [72] использовании эквимольных количеств хлорангидридов хлоруксусной и бензойной кислот [69, 73, 74] образуются продукты моноацилирования **444-447**.

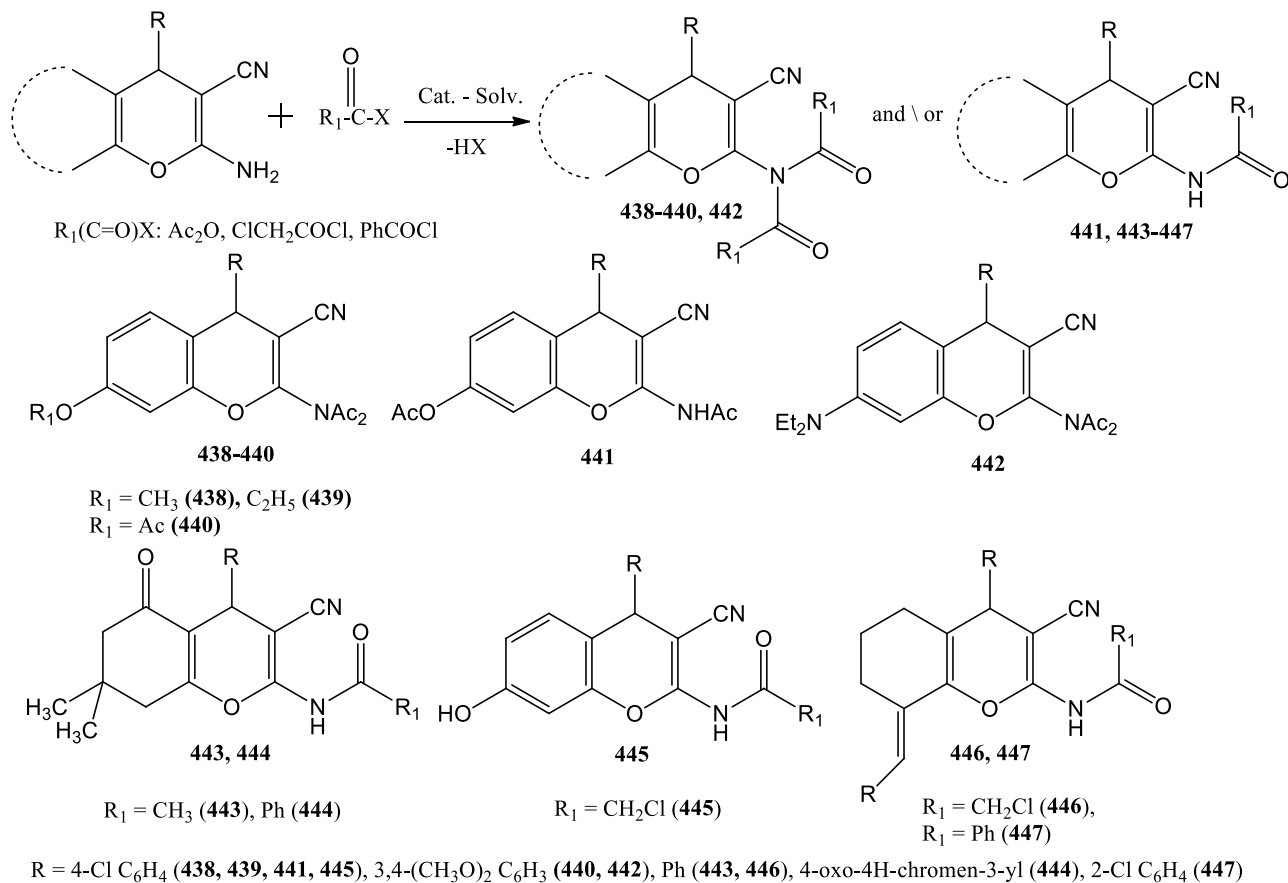
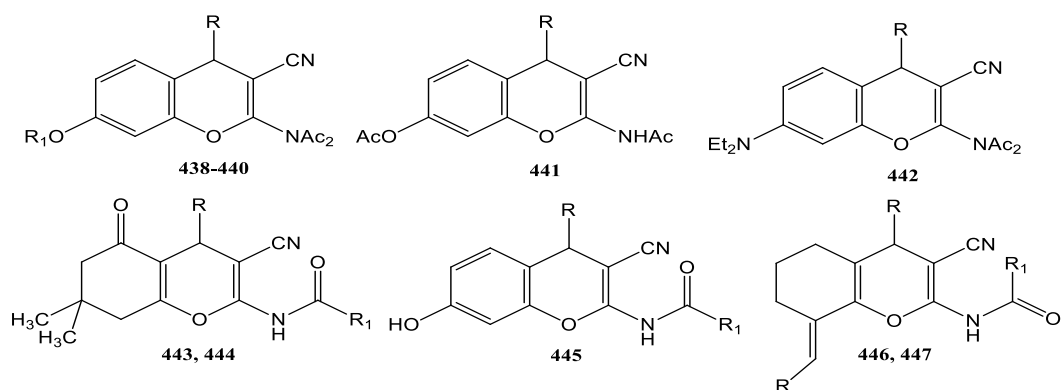


Таблица 1.2.2.1.

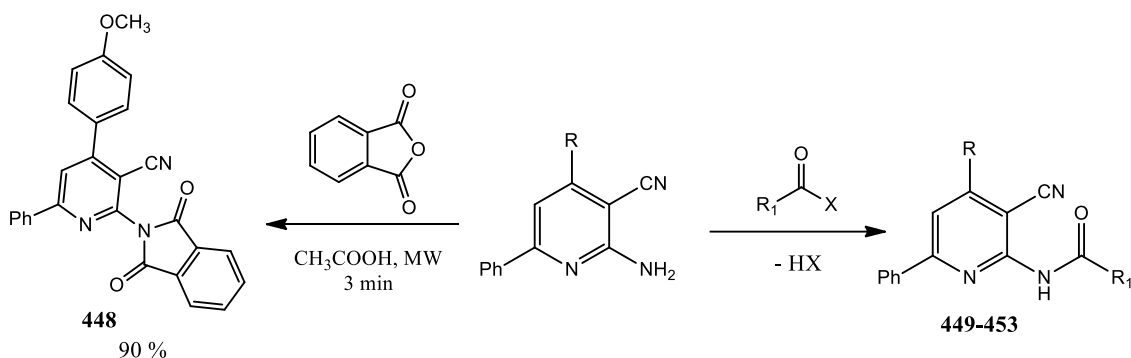
Синтез N-моно- и N-диацилпроизводных хроменкарбонитрилов



Продукт [R, R ₁ (№)]	Реагент	Катализатор	Температура	Время, час	Выход, %	Литература
R = 4-Cl C₆H₄; R₁ = CH₃ (438); C₂H₅ (439) R = 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃; R₁ = Ac (440); R = 4-Cl C₆H₄ (441); 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (442)	Ac ₂ O	—	Δ	0.5 – 5	50 – 78	[79, 84, 85]

R = Ph (443)	Ac ₂ O	Пиридин	Δ	2	28	[75]
R = 4-Cl C ₆ H ₄ (445)	ClCH ₂ COCl	–	60 – 70 °C	6	89	[72]
R = Ph (446)	ClCH ₂ COCl	–	Диоксан, RT	2	75	[73]
R = 4-oxo-4H-chromen-3-yl (444); 2-Cl C ₆ H ₄ (447)	PhCOCl	Пиридин	Δ	4 – 7	50 – 66	[69, 74]

Имеются данные о взаимодействии моноциклической системы – 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-фенилпиридин-3-карбонитрила с циануксусной кислотой, уксусным и фталевым ангидридами, хлорангидридами хлоруксусной и бензойной кислот и диэтилового эфира малоновой кислоты [86], протекающих с образованием 2-(1,3-диоксоиндолин-2-ил)-4-(4-метоксифенил)-6-фенил-пиридин-3-карбонитрила (**448**) и соответствующих 2-ациламинопиридин-3-карбонитрилов **449-453**.



R₁-C(=O)-X : Ac₂O (MW, 3 min, 54 %), ClCH₂C(=O)Cl (Et₃N, n-butanol, MW, 4 min, 79 %), CH₂(COOEt)₂ (Et₃N, MW, 7 min, 43 %), Ph-C(=O)Cl (dioxane, reflux, 22 h, 75 %), CNCH₂COOH (Ac₂O, MW, 3 min, 85 %)

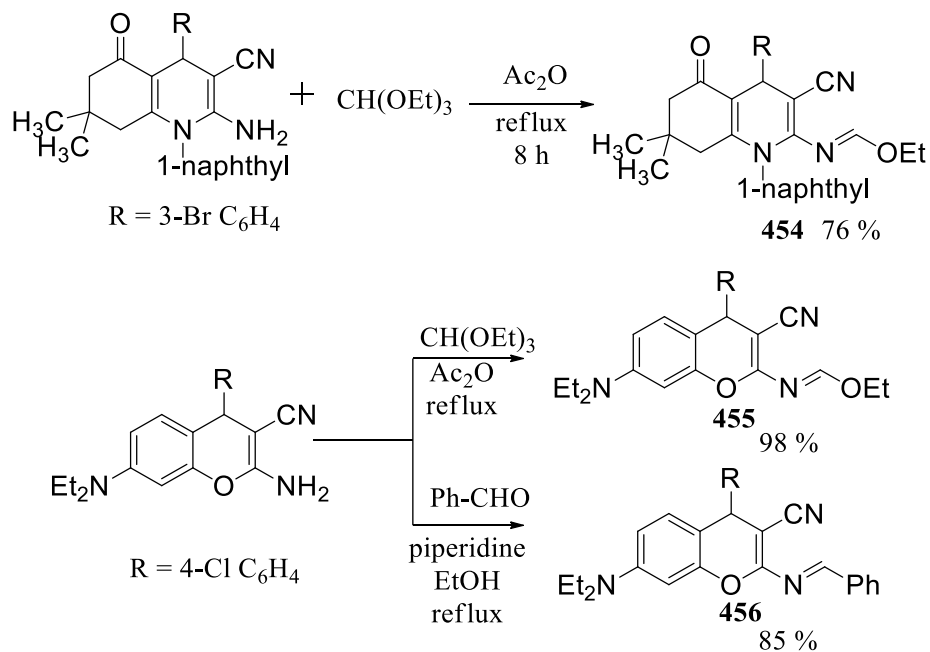
R = 4-CH₃O C₆H₄; **R₁** = CH₃ (**449**), CH₂Cl (**450**), CH₂COOEt (**451**), Ph (**452**), CH₂CN (**453**)

Наличие в ИК-спектре соединения **449** полосы поглощения цианогруппы (~2200 см⁻¹) подтверждает завершение реакций на стадии ацетилирования и исключает дальнейшее аннелирование пиримидинового цикла в случае избытка уксусного ангидрида, что можно связать с проведением реакций в мягких условиях.

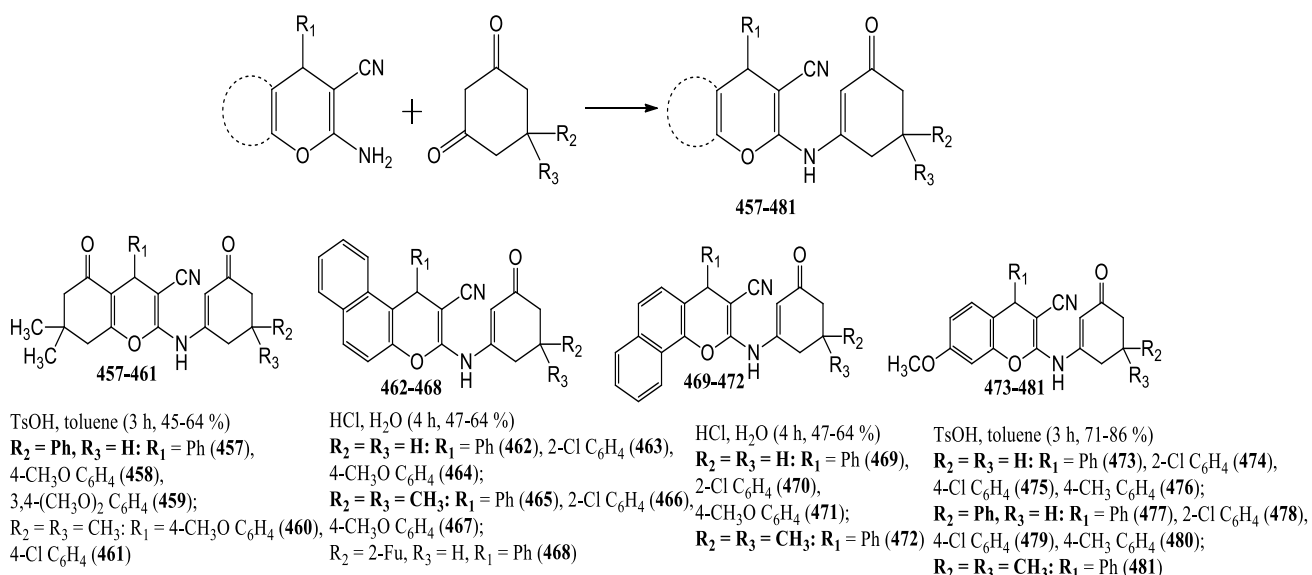
В качестве реагентов в реакциях конденсации с участием 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов использованы ортоэфиры [76, 84, 85]; ароматические альдегиды [85, 87]; циклогексадиенон [88-90] вводился в реакции только с 2-аминохромен-3-карбонитрилами. Так, при взаимодействии 2-аминохинолин(хромен)-3-карбонитрилов и триэтилортоформиатом были выделены этиловые эфиры N-4-(4-хлорфенил)-3-циано-7-диэтиламино-4H-хромен-2-ил)формимидной кислоты (**454**) и этиловый эфир N-[4-(3-бромфенил)-3-

циано-7,7-диметил-1-(нафтален-1-ил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-хинолин-2-ил]-формимидной (**455**) кислоты. Возможно, умеренный выход соединения **455** (76 %) связан с наличием объемного нафтильного заместителя у атома азота дигидропиридинового цикла, стерически препятствующего конденсации.

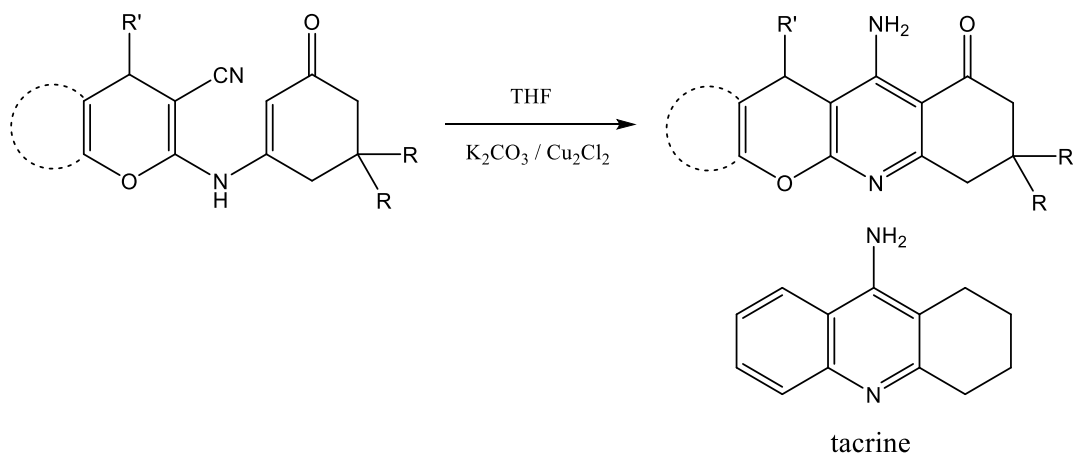
2-Бензилиденамино-4-(4-хлорфенил)-7-диэтиламино-4Н-хромен-3-карбонитрил (**456**) получен при конденсации 2-аминохромен-3-карбонитрила с бензальдегидом (кипятиение в присутствии пиперидина) с выходом 85 % [73]. В ИК-спектрах соединений **454-456** отсутствуют валентные колебания первичной аминогруппы, а в ЯМР ^1H спектрах появляются синглеты протона $\text{N}=\text{CH}$ фрагмента в области ~ 9 м.д.



В работах [88-90] описана конденсация 2-аминохромен-3-карбонитрилов с димедоном и замещенными циклогександионами в условиях кислотного катализа ((пТСК) [88, 90] или соляной кислоты [89]) с образованием 2-N-(3-оксоциклогекс-1-ениламино)хромен-3-карбонитрилов **457-481**.

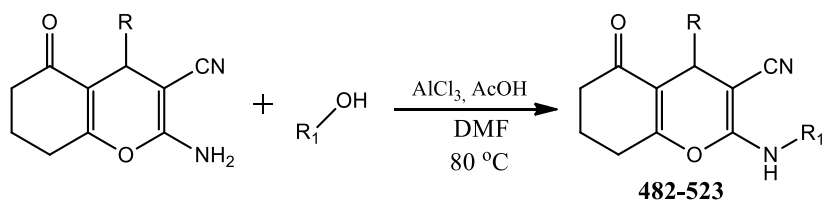


Полученные N-замещенные производные хромен-3-карбонитрилы **458-482** при кипячении в среде тетрагидрофурана ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Cu}_2\text{Cl}_2$) претерпевают внутримолекулярную циклизацию в аминохромено[2,3-b]хинолины, структурно схожими с такрином [88-90]. Такрин – мощный ингибитор холинэстераз, первый лекарственный препарат, который был разрешен к применению в клинической практике для лечения болезни Альцгеймера. Таким образом, 2-аминохромен-3-карбонитрилы могут быть использованы в качестве перспективных молекулярных платформ для синтеза новых ингибиторов холинэстеразы.



О реакциях алкилирования 2-аминохромен-3-карбонитрилов найдены единичные сведения, которые вовсе отсутствуют для хинолиновых аналогов. В реакциях алкилирования 2-аминохромен-3-карбонитрилов использовались алифатические/алициклические спирты [91]. Так, при кипячении реагентов в соотношении 1:2 (10 мол. % AlCl_3 , уксусная кислота, ДМФА) получены 2-

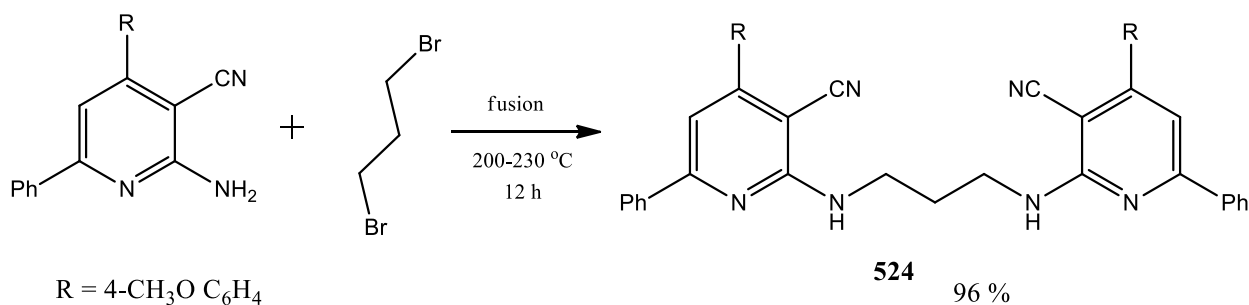
523. Продолжительность реакций (S_N2 замещение) и выходы продуктов зависят от стерической доступности используемого спирта.



R = Ph (482, 488, 494, 500, 506, 512, 518), 4-CH₃ C₆H₄ (483, 489, 495, 501, 507, 513, 519), 4-CH₃O C₆H₄ (484, 490, 496, 502, 508, 514, 520), 4-Cl C₆H₄ (485, 491, 497, 503, 509, 515, 521), 4-NO₂ C₆H₄ (486, 492, 498, 504, 510, 516, 522), 2-NO₂ C₆H₄ (487, 493, 499, 505, 511, 517, 523)

R₁ = (482-487; 60 min, 86-89 %); CH₃- (488-493; 5 min, 92-95 %); C₂H₅- (494-499; 5 min, 91-94 %); n-C₃H₇- (500-505; 10 min, 89-93 %); i-C₃H₇ (506-511; 20 min, 86-90 %); Ph-CH₂- (512-517; 10 min, 89-93 %); n-C₇H₁₅- (518-523; 10 min, 90-93 %)

В рассматриваемом типе реакций вовсе не использовались 2-аминохинолин-3-карбонитрилы, найден единичный пример алкилирования моноциклической системы – 2-аминопиридин-3-карбонитрила 1,3-дибромпропаном. При сплавлении реагентов, взятых в соотношении 2:1, получен 2,2'-(пропан-1,3-диил-ди(азандиил))ди(4-метоксифенил)-6-фенилпиридин-3-карбонитрил (**524**) с высоким выходом (96 %) [86].

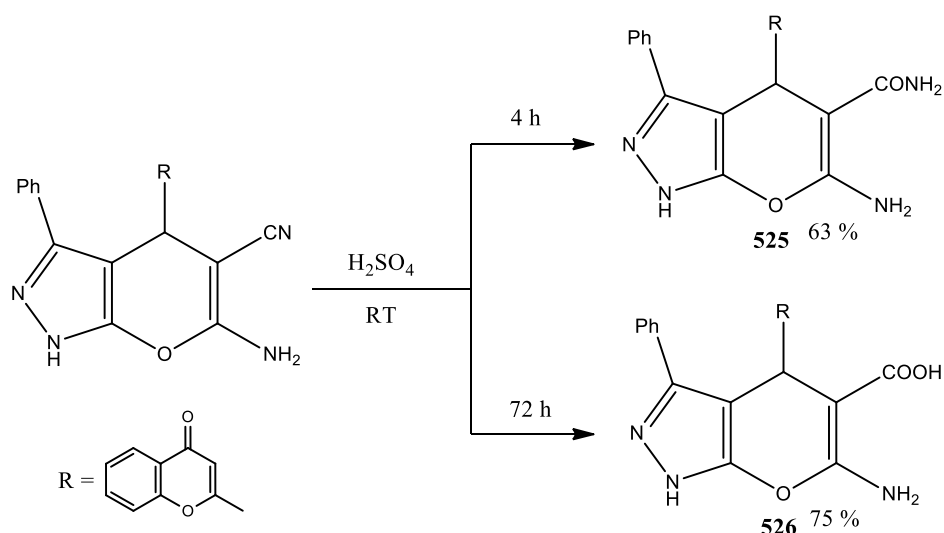


В ИК-спектре продукта **524** имеется полоса валентных колебаний вторичной аминогруппы (3387 см⁻¹), а в ЯМР ¹H спектре присутствуют ключевые мультиплеты пропанового фрагмента (2.31-2.36, 3.07-3.09 м.д.) и синглет протонов вторичных аминогрупп (2H, 8.10 м.д.).

1.2.3. Гидролиз цианогруппы 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов

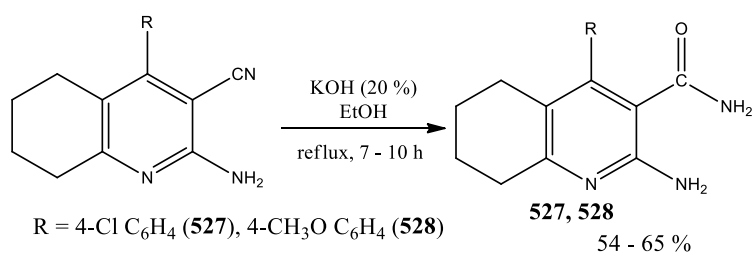
Известны единичные примеры гидролиза цианогруппы 2-аминохинолин-3-карбонитрила и их кислородных аналогов.

Эта реакция, применительно к 6-амино-4-(4-оксо-4Н-хромен-2-ил)-3-фенил-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-5-карбонитрилу (концентрированная H_2SO_4 , комнатная температура), в зависимости от продолжительности, привела к образованию 6-аминопирано[2,3-с]пиразол-5-карбоксамида **525** (4 часа), либо к продукту полного гидролиза цианогруппы – 6-аминопирано[2,3-с]пиразол-5-карбоновой кислоте **526** (72 часа) [66].



В ИК-спектрах карбоксамида **525** появляются полосы валентного (3187 см^{-1}) и деформационного (1685 см^{-1}) колебаний амидной группы, а для кислоты **526** – карбоксильной группы ($3442, 1734\text{ см}^{-1}$) при сохранении двух полос первичной аминогруппы ($3424, 3376\text{ см}^{-1}$) и исчезновении полосы цианогруппы. В ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов NH_2 амида **525** (9.07 м.д.) и OH карбоксигруппы **526** (10.23 м.д.).

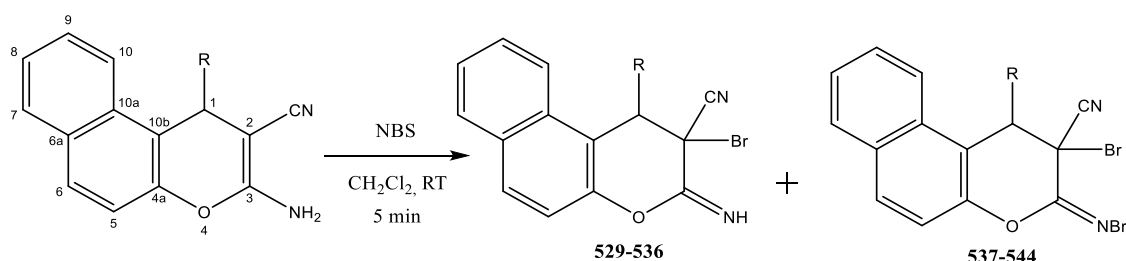
В условиях основного катализ 2-аминохинолин-3-карбонитрилы (кипячение в этаноле, 20% KOH) преобразовывались в 2-аминохинолин(пиридин)-3-ацетамиды **527, 528** [80, 92].



1.2.4. Превращения 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием галогенсодержащих реагентов

Реакции галогенирования позволяют ввести в молекулу дополнительные реакционные центры, усилить биодоступность за счет увеличения липофильности, изменить биоактивность. В зависимости от галогенирующего реагента, протекают реакции 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилов с участием пиранового фрагмента как галогенирование (NBS [93], Br₂ [29]), окисление (под действием I₂O₅ [94], Br₂ [94]), O,N-рециклизация (I₂ [96]).

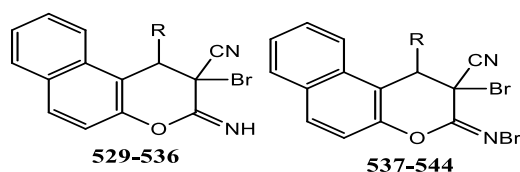
Известно, что реакции 3-амино-1Н-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрилов и N-бромсукцинимид в среде CH₂Cl₂ при комнатной температуре протекают с образованием смеси моно- и дибромзамещенных 3-иминобензо[*f*]хромен-2-карбонитрилов **529-544**, соотношение которых зависит от количества вводимого реагента (табл. 1.2.4.1) [93].



R = Ph (529, 537), 2-CH₃O C₆H₄ (530, 538), 3-CH₃O C₆H₄ (531, 539), 4-CH₃O C₆H₄ (532, 540), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (533, 541), 2-NO₂ C₆H₄ (534, 542), 3-NO₂ C₆H₄ (535, 543), 4-NO₂ C₆H₄ (536, 544)

Таблица 1.2.4.1.

Синтез моно- и дибромзамещенных 3-иминобензо[*f*]хромен-2-карбонитрилов



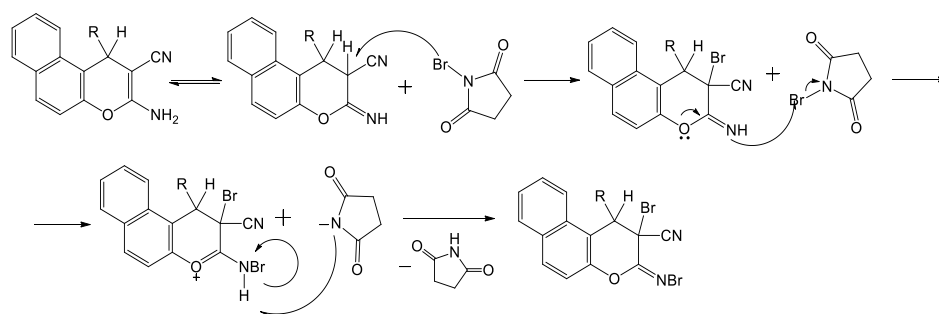
Продукт [R (№)]	NBS (эквив.)	Выход, %	
		Монобром-	Дибром-
Ph (529, 537)	1.0	98	следы
	2.2	26	74
2-CH ₃ O C ₆ H ₄ (530, 538)	1.0	84	2
	2.2	9	90
3-CH ₃ O C ₆ H ₄ (531, 539),	1.0	92	3
	2.2	17	79

4-CH ₃ O C ₆ H ₄ (532, 540)	1.0	91	следы
	2.2	4	96
3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ (533, 541)	1.0	76	8
	2.2	следы	98
2-NO ₂ C ₆ H ₄ (534, 542)	1.0	63	18
	2.2	10	79
3-NO ₂ C ₆ H ₄ (535, 543)	1.0	67	7
	2.2	7	85
4-NO ₂ C ₆ H ₄ (536, 544)	1.0	65	10
	2.2	4	90

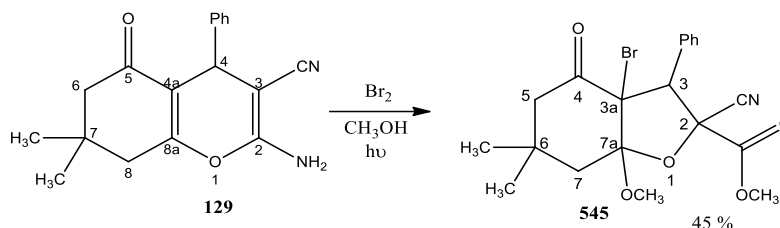
При эквимольных соотношениях реагентов мажорными являются продукты монобромзамещения **529-536**, а с увеличением NBS до 2.2 эквивалента – продукты дибромзамещения **537-544**. Реакции протекают специфично, не затрагивая бензильное положение С-1 пиранового фрагмента.

В ЯМР ¹H спектрах монобромзамещенных соединений **529-536** присутствуют сигналы метиновых протонов пиранового цикла (с., ~5.2 м.д.) и =NH (с., ~8.2 м.д.), а в ЯМР ¹³C идентифицированы атомы углерода С³ (153.8 м.д.) и С¹ (52.2 м.д.). В спектрах ЯМР ¹H дибромзамещенных продуктов **537-544** отсутствуют синглеты протона =NH.

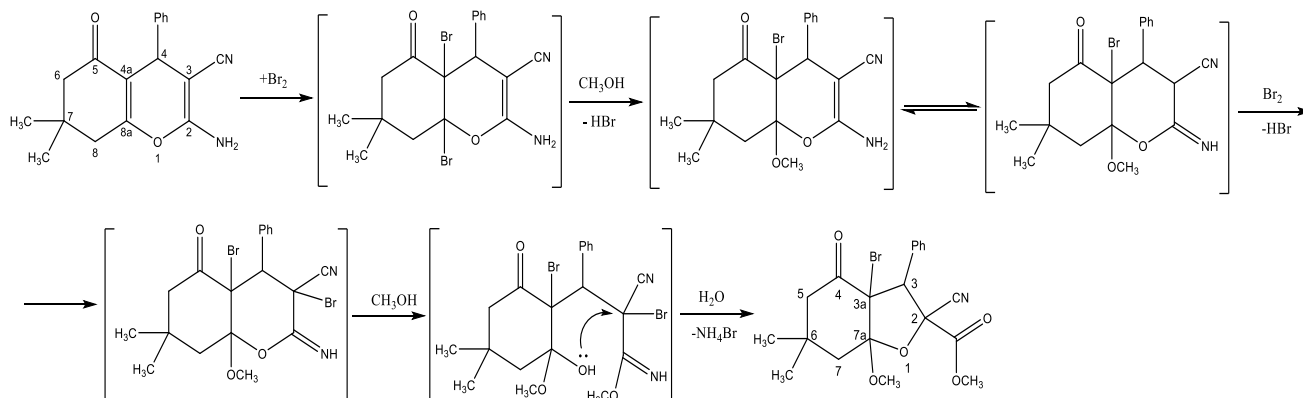
Авторы приводят ионный механизм бромирования, не принимая во внимание радикальный механизм реакции, более свойственный для NBS в среде неполярного растворителя. Предложенная схема галогенирования включает первоначальное бромирование по атому С-3 с менее затрудненной стороны в транс-положение относительно арильного заместителя, что дало продукт монобромзамещения, последующую атаку NBS иминного атома азота с образованием дибромзамещенного хроменкарбонитрила [93].



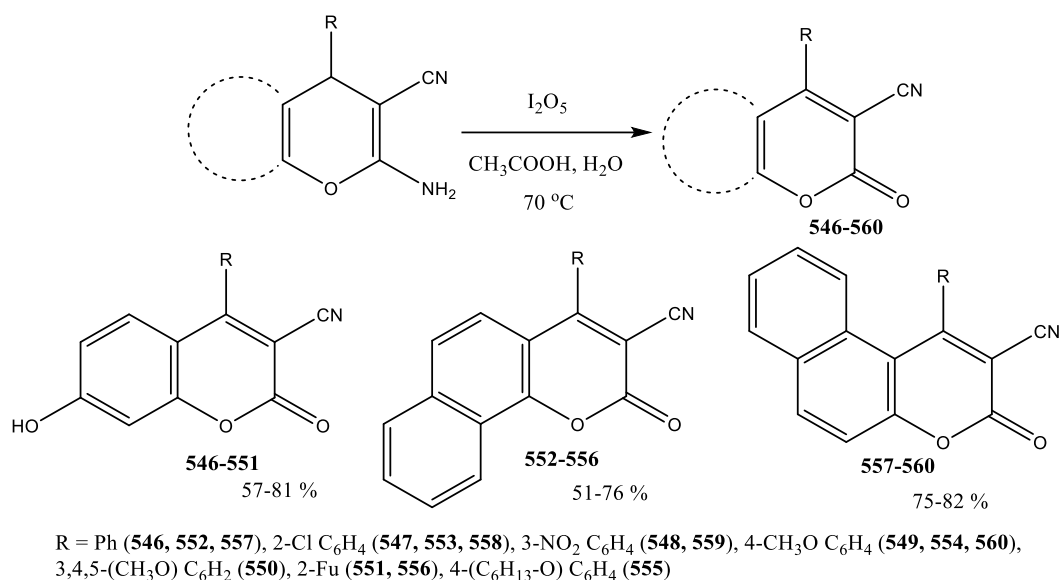
Особенностью взаимодействия 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**129**) и молекулярного брома (метанол, лампа 500 Вт) является сужение пиранового цикла до фуранового [**29**]. Продуктом этой реакции явился метил 3^a-бром-2,7^a-диметокси-6,6-диметил-4-оксо-3-фенилоктагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (**545**).



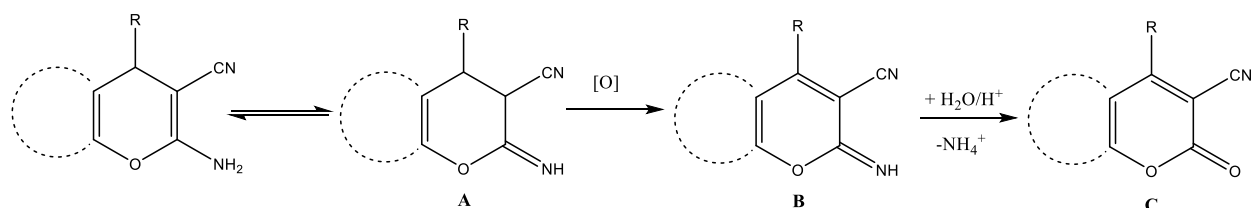
Согласно предложенной схеме образования [**29**], первоначально протекает присоединение брома по двойной связи C^{4a}=C^{8a}, SN замещение атома брома на метоксигруппу в положении 8^a, енамино-иминную таутомерию, SE бромирование атома углерода C³, раскрытие цикла и внутримолекулярную циклизацию.



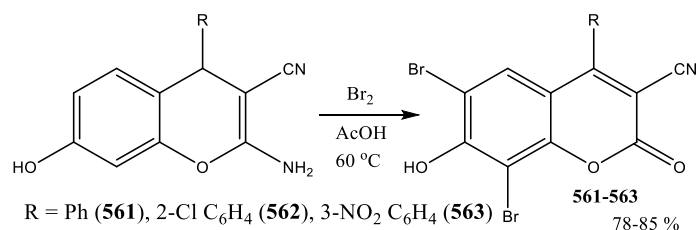
Имеются данные об окислительном дегидрировании 2-аминохромен-4-карбонитрилов под действием оксида иода (V) и молекулярного брома [**94**]. Так, реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов и I₂O₅ (75% CH₃COOH, 70 °C) протекали с образованием 2-оксохромен-3-карбонитрилов **546-560** [**94**]. Авторами также были использованы другие окислители (H₂O₂, SeO₂, CrO₃, O₂, Br₂O₅), но лучшие результаты были отмечены при использовании I₂O₅.



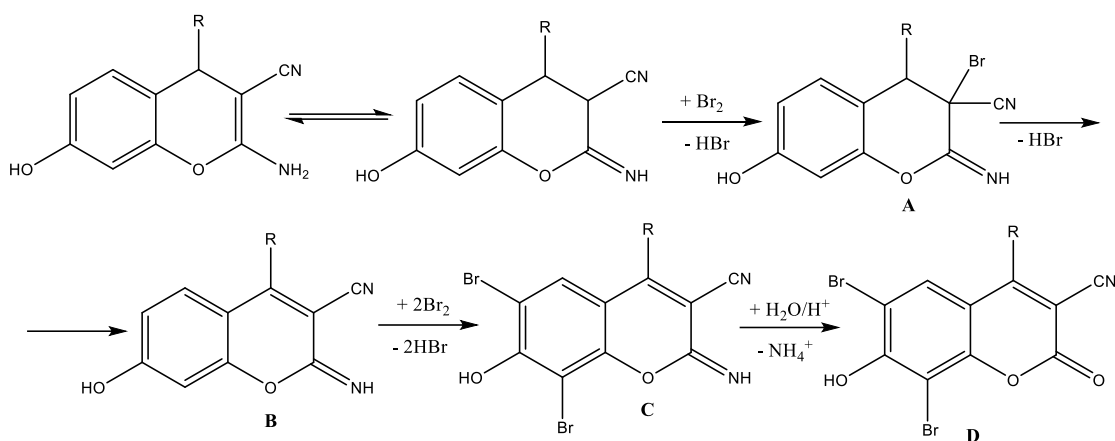
Предположительная схема реакции включает енамино-иминную таутомерию субстрата, окислительное дегидрирование с образованием интермедиата **B**, его кислотный гидролиз с формированием 4-арил-2-оксо-2H-хромен-3-карбонитрилов **C** [94]. Цианогруппа сохраняется, поскольку использовалась слабая кислота – CH₃COOH.



Продуктами взаимодействия 2-амино-4-арил-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрилов и трехкратного избытка молекулярного брома в уксусной кислоте являются дибромсодержащие 3-цианокумарины **561-563** (78-85 %) [94].

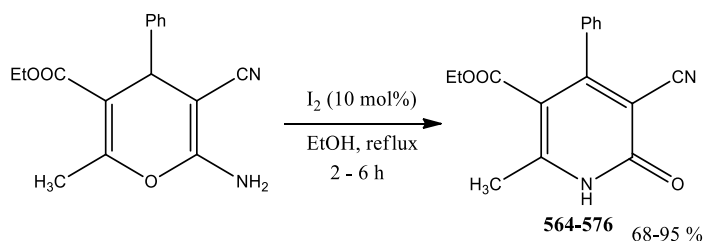


Авторами предложена вероятная схема образования соединений **561-563**, которая включает первоначальную енамино-иминную таутомерию, бромирование по С-3 положению (интермедиат **A**), дегидробромирование (иминохромен **B**), SE-замещение по С-6 и С-8 конденсированного фенольного фрагмента (интермедиат **C**) и кислотный гидролиз.



Строение всех полученных соединений установлено методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах продуктов **561-563** появляется сигнал $\text{C}=\text{O}$ группы при сохранении колебаний цианогруппы (2200 см^{-1}) и исчезновении полос первичной аминогруппы. В ЯМР ^1H спектрах ключевым является синглет протона Н-5 (7.22 м.д.), свидетельствующий о замещении соседнего протона Н-6 на атом брома, а также пропадают сигналы протонов Н-4 и аминогруппы. В спектрах ЯМР ^{13}C имеется пик карбонильного атома углерода С-2 (158.20 м.д.) при отсутствии сигналов sp^3 -гибридного атома углерода С-4. В масс-спектрах наблюдаются пики молекулярных ионов с массами, соответствующими 6,8-дибром-7-гидрокси-2-оксохромен-3-карбонитрилов ($[\text{M}^+]$ (**561**) = 421) [94].

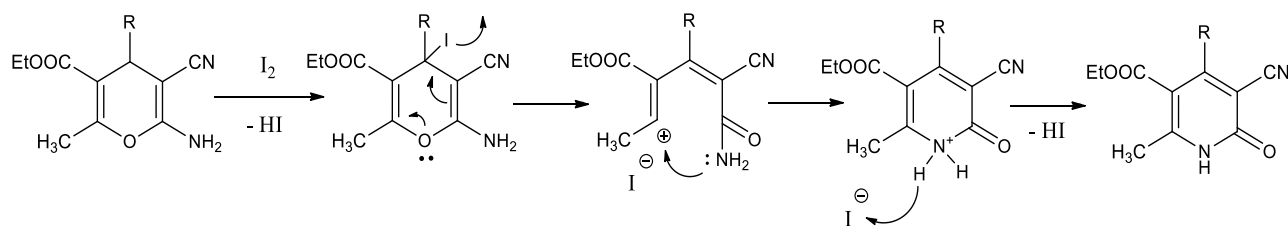
В ином направлении протекают реакции 2-аминопиран-3-карбонитрилов с участием молекулярного иода. В присутствии 10 мол.% I_2 (кипение в этаноле) происходит трансформация этил 6-амино-5-циано-2-метил-4Н-пиран-3-карбоксилатов в этил 5-циано-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилаты **564-576** [95].



R = Ph (**564**), 2-Cl C_6H_4 (**565**), 4-Br C_6H_4 (**566**), 4-F C_6H_4 (**567**), 4-CN C_6H_4 (**568**), 4-NO₂ C_6H_4 (**569**), 4-CH₃ C_6H_4 (**570**), 4-CH₃O C_6H_4 (**571**), 3,4,5-(CH₃O)₃ C_6H_2 (**572**), 2-Fu (**573**), 2-Th (**574**), benzo[d][1,3]dioxol-5-yl (**575**), 1-naphthyl (**576**)

Согласно предложенной схеме, реакции протекают как SE-замещение по метиновому атому 4Н-пирана, образование соли пирилия, раскрытие цикла,

азоциклизацию в соль пиридиния, ее реорганизация в 2-оксопиридин-3-карбонитрил [95]:

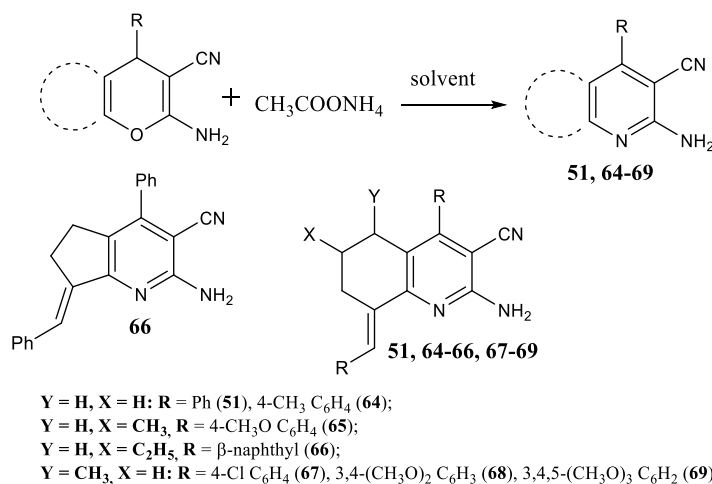


Таким образом, в реакции с галогенами или галогенсодержащими реагентами вводились 2-аминохромен-3-карбонитрилы, содержащие конденсированные ароматические фрагменты, либо только 2-аминопиран-3-карбонитрилы (с молекулярным иодом), и вовсе не использовались частичнонасыщенные представители рассматриваемого нами ряда.

1.2.5. Рециклизация пиранового цикла 2-аминохромен-3-карбонитрилов

Имеются немногочисленные сведения о О,N-рециклизации 2-аминохромен-3-карбонитрилов, 2-аминоциклопентапиран-3-карбонитрилов и их моноциклических аналогов. Трансформации протекали в присутствии ацетата аммония [4, 16] или под действием кислот (пТСК [97], H_2SO_4 [72, 96]).

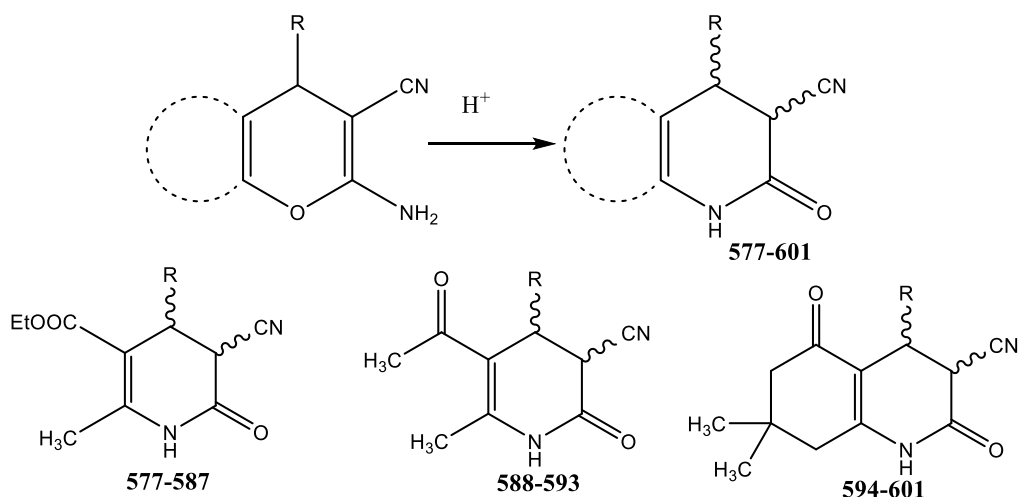
В работах [4, 16] сообщается о превращении 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилов под действием ацетата аммония в соответствующие 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин(пиридин)-3-карбонитрилы 51, 64-69.



В ИК спектрах продуктов наблюдается набор полос, характерных пиридиновому кольцу ($1650 - 1490 \text{ см}^{-1}$) при отсутствии полосы связи C-O-C (1250

см⁻¹), и отсутствии в ЯМР ¹H спектрах синглета метинового протона Н⁴ пиранового фрагмента.

Под действием H₂SO₄ или пТСК (10 мол.%) 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилы трансформировались в соответствующие 2-оксо-3,4-дигидрохинолин(пиридин)-3-карбонитрилы **577-601** [96, 97].



R = Ph (**577**), 3-NO₂ C₆H₄ (**578**), 4-NO₂ C₆H₄ (**579**), 2,4-(NO₂)₂ C₆H₃ (**580**), 3-Cl C₆H₄ (**581**), 4-Cl C₆H₄ (**582**), 4-Py (**583**), 4-CH₃ C₆H₄ (**584**), 4-CH₃O C₆H₄ (**585**), 2-Fu (**586**), 2-Th (**587**)

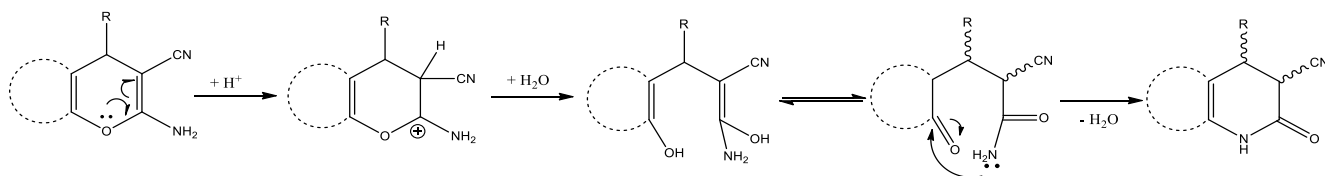
R = Ph (**588**), 3-NO₂ C₆H₄ (**589**), 4-NO₂ C₆H₄ (**590**), 4-Cl C₆H₄ (**591**), 4-F C₆H₄ (**592**), 4-CH₃ C₆H₄ (**593**)

R = Ph (**594**), 3-NO₂ C₆H₄ (**595**), 4-NO₂ C₆H₄ (**596**), 4-F C₆H₄ (**597**), 4-CH₃ C₆H₄ (**598**), 4-CH₃O C₆H₄ (**599**), 4-(CH₃)₂N C₆H₄ (**600**), 2-Fu (**601**)

Conditions: [95] - 10 mol % H₂SO₄, EtOH, MW (5 min, 83-95 %);

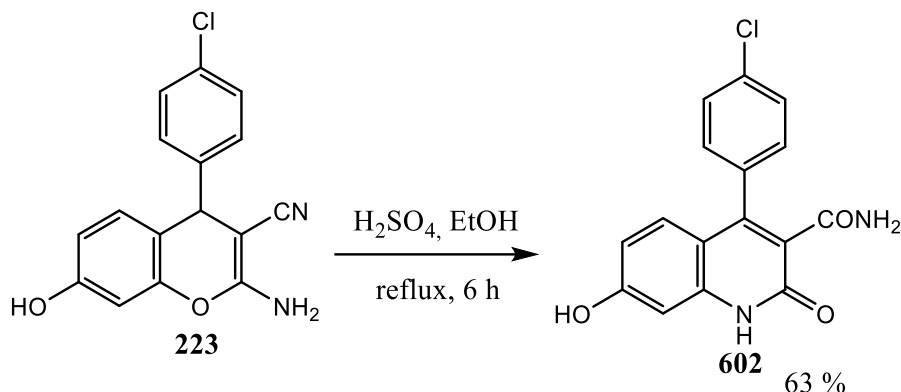
[96] - mol % pTSA, H₂O, 70 oC (for **577-587**: 2-4 h, 82-91 %; for **588-593**: 2,5-3,5 h, 82-88 %; for **594-601**: 5-7 h, 76-86 %)

Авторами [97] предложена вероятная схема образования, включающая протонирование с образованием карбкатиона, гидратацию, раскрытие цикла, кето-енольную таутомерию и азоциклизацию.



Рециклизация 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилов в присутствии каталитических количеств серной кислоты (10 мол. %) в мягких условиях (MW-активация) протекала без гидролиза цианогруппы. Известно, что реакция 2-амино-7-гидрокси-4-(4-хлорфенил)-4Н-хромен-3-карбонитрила (**223**) в иных условиях

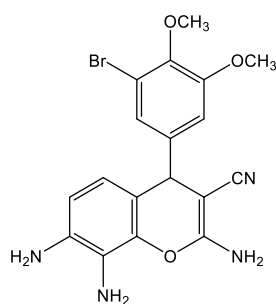
(избыток H_2SO_4 , EtOH, кипячение) привела к 7-гидрокси-2-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиду (**602**) [72].



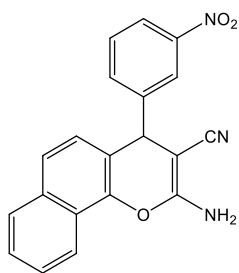
1.3. Биологическая активность аминохромен(хинолин)карбонитрилов

Наличие биогенных хроменового/хинолинового фрагмента, замещающих групп предопределяет изучение биоактивности 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, чему посвящены многочисленные публикации. Так, у 2-амино-4Н-хромен-3-карбонитрилов была выявлена противоопухолевая [3, 21, 22, 24, 44], противораковая [16, 69, 79, 86], антиоксидантная [3, 70], противомикробная [8, 12, 24, 28, 46, 49, 72, 74, 85], противовирусная [22], противогрибковая [8, 85], противовоспалительная [28], антипролиферативная [59], ингибиторная (по отношению к моноаминоксидазе) [82] активность, а 2-аминохинолин-3-карбонитрилы проявили противоопухолевую [18], противораковую [16, 19, 42], антиоксидантную [18], противогрибковую [77], противомикробную [43] активность.

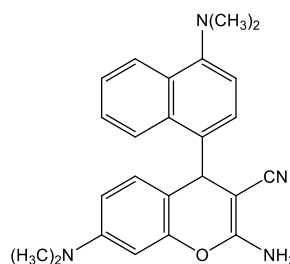
Известно, что некоторые производные 2-аминохромен-3-карбонитрилов в настоящее время применяются в лечении опухолей, в том числе резистентных раковых клеточных линий. К ним относятся кролибулин (EPC2407) [98], LY290181 [99], SP-6-27 [100], MX 58151 [101]. Все названные препараты действуют как ингибиторы тубулина – микротрубок, играющих важную роль в делении клеток.



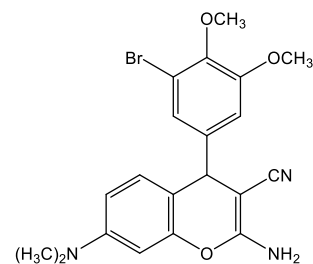
Crolibulin (EPC2407)



LY290181



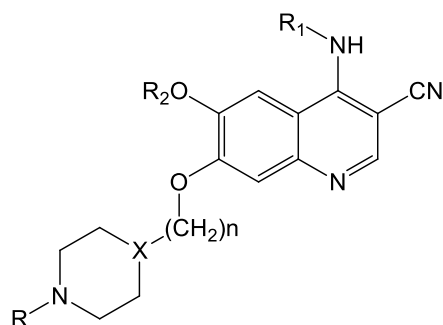
SP-6-27



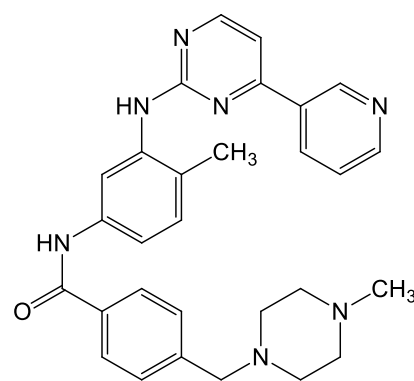
MX 58151

Несмотря на то, что кролибулин успешно прошел клинические испытания, ограничивающим фактором его применения является токсичность по отношению к сердечно-сосудистой и нервной системам.

Имеется патент на лечение VcrAbl-положительной лейкемии, резистентной к иматинибу, при использовании 4-ариламино-6-алкоксихинолин-3-карбонитрилов [102]. Препараты доставлялись в организм перорально или с помощью инъекций в количестве от 0.1 до 1000 мг (при лечении резистентной лейкемии 400-600 мг).



X = N \ CH; n = 1-3; R = CH₃ \ C₂H₅ \ C₃H₇; R₂ = CH₃ \ C₂H₅;
R₁ = 2,4-Cl₂-5-CH₃O C₆H₂ \ 2,4-Cl₂ C₆H₃ \ 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ \
2-Cl-5-CH₃O C₆H₃ \ 2,4-(CH₃)₂ C₆H₃ \ 2,4-(CH₃)₂-5-CH₃O C₆H₂ \
2,4-Cl₂-5-C₂H₅O C₆H₂

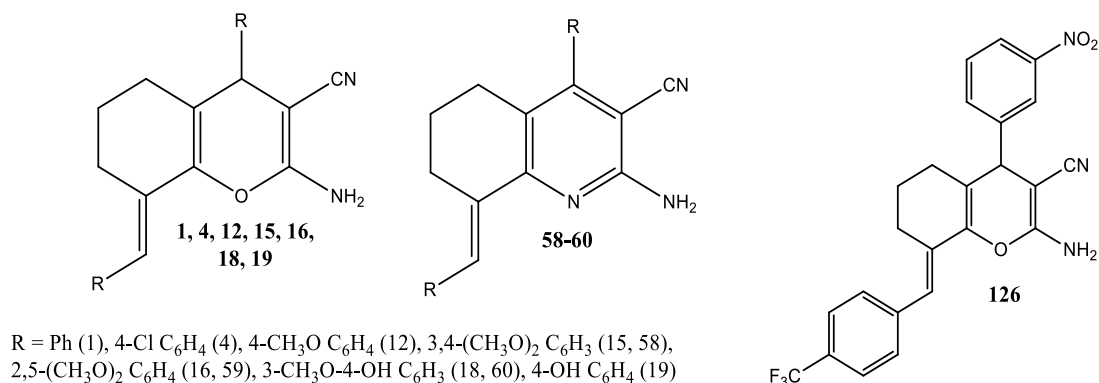


Imatinib

В структуре 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов, применяемых в лечении онкозаболеваний содержатся конденсированные ароматические фрагменты (фенильный, нафтильный). Можно предположить, что замена плоского кольца конформационно гибким алициклическим может повысить липофильность и тем самым улучшить биодоступность препаратов [103], что обуславливает поиск биоактивных соединений среди частично насыщенных представителей этого ряда.

Анализ антиоксидантной активности позволил выявить среди 2-аминохромен-3-карбонитрилов **1**, **4**, **12**, **15**, **16**, **18**, **19** и их хинолиновых аналогов **58-60** соединения-лидеры **18** и **60**, чья способность ингибировать свободные

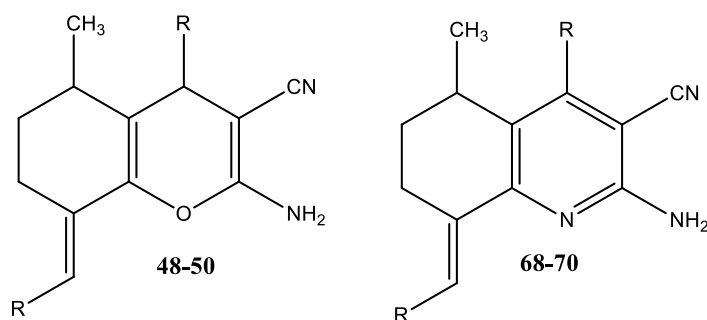
радикалы составила 57.75 % и 46.60 % соответственно (препарат сравнения – куркумин, 86.60 %) [3, 18].



Противоопухолевая активность 2-аминохромен-3-карбонитрилов **1, 4, 12, 15, 16, 18, 19** оценена на клеточных линиях Нер G2, WT38, VERO и MCF-7 [3], а активность 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **58-60** измерена в отношении асцитной асциомы Эрлиха [18]. При этом наибольшее ингибирование роста опухоли наблюдалось у соединений **16, 17** (78-84 %) и **59** (80 %). Таким образом, наличие метокси-группы в пара-положении бензольного цикла приводит к выраженным показаниям антиоксидантных и противоопухолевых свойств.

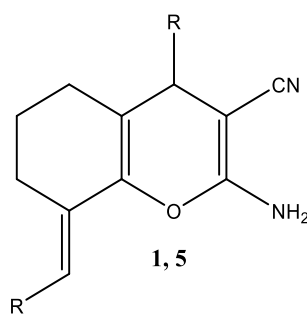
Аминохроменкарбонитрил **126** при концентрации 20 мкрмоль/л проявил заметную ингибирующую активность по отношению к раку толстой кишки (HCT116), раку шейки матки (HeLa) и немелкоклеточному раку легкого (H1975) (43.7 %, 78.6 %, 77.5 % соответственно), исчезающего при снижении концентрации до 10 мкрмоль/л [25].

Скрининг противораковой активности 2-амино-5-метил-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов **48-50** и 2-амино-5-метил-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **68-70** в отношении 59 различных линий раковых клеток человека (лейкемия, меланом, рак легких, толстой кишки, головного мозга, яичников, молочной железы, предстательной железы, почек) показал для всех соединений ингибирование роста (GI₅₀) на 50% для большинства клеточных линий, причем производные хинолина проявили наибольшую активность [16]. Наличие метоксигрупп у хроменов и хинолинов также привело к усилению противораковой активности.



R = 4-Cl C₆H₄ (48, 68), 3,4-(CH₃O)₂ C₆H₃ (49, 69), 3,4,5-(CH₃O)₃ C₆H₂ (50, 70)

Антимикробная активность серии 2-аминохромен-3-карбонитрилов была оценена в отношении грамположительных (*Bacillus subtilis* (MTCC 121), *Bacillus subtilis* (MTCC 441), *Bacillus pumilus* (MTCC 1607), *Staphylococcus aureus* (MTCC 96), *Staphylococcus aureus* (MTCC 902), грамотрицательных (*Proteus vulgaris* (MTCC 426), *Salmonella typhi* (MTCC 537), синегнойная палочка (MTCC 741), *E. coli* (MTCC 1304) бактерий и грибов (*Candida tropicalis* (MTCC 184), *Candida albicans* (MTCC 3017), *Aspergillus niger* (MTCC 1344), *Penicillium chrysogenum* (MTCC 2725)). Было обнаружено, что соединения **1**, **5** обладают выраженной антимикробной активностью в отношении всех штаммов бактерий и грибов (МИК соединения **1** для штаммов *Bacillus subtilis* (MTCC 441) и *Staphylococcus aureus* (MTCC 96) равен 1.56 мкг/мл; МИК соединения **5** для штаммов *Staphylococcus aureus* (MTCC 96) и *Candida albicans* (MTCC 3017) равен 1.56 и 3.25 мкг/мл соответственно).



R = Ph (**1**), 4-Br C₆H₄ (**5**),

Таким образом, частично насыщенные 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилы и их хинолиновые аналоги относятся к фармакологически активным соединениям, что создает перспективу синтеза новых представителей этих рядов, соединений на их основе и изучения их биологической активности.

Глава 2. Синтез, строение и модификация частично насыщенных 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов (обсуждение результатов)

2.1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен(хиолин)-3-карбонитрилов

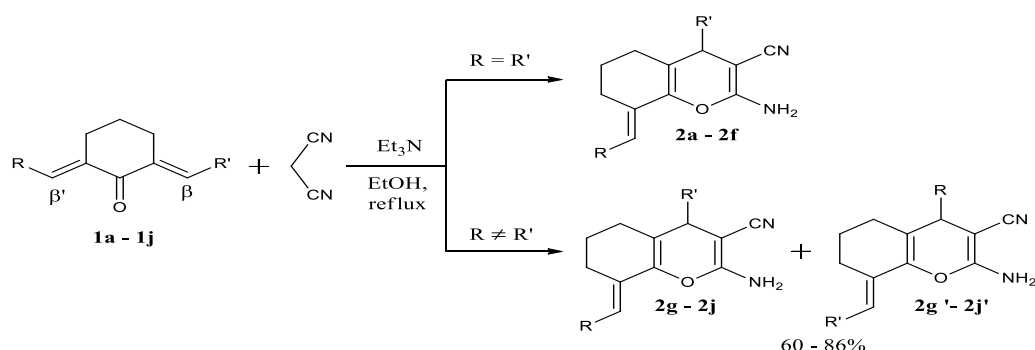
Исходя из литературных данных, распространенным субстратом к построению 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и их хиолиновых аналогов в реакциях с С- (малононитрил) и N- (ацетат аммония) нуклеофилами, являются 2,6-диарил(гетарил)метиленциклогексаноны. Это связано с препаративной доступностью субстратов и проявлением биоактивности. Так, 2,6-ди(4-гидрокси-3-метоксибензилиден) циклогексанон входит в состав препарата «Циквалон» и проявляет противовоспалительное, жаропонижающее, противораковое, мочегонное действия [3], а 2,6-ди(пиридин-3-илметилен)циклогексанон и 2-бензилиден-6-(3-нитробензилиден)-циклогексанон проявляют цитотоксическую активность в отношении клеточных линий опухолей нейробластомы SH-SY5Y [104], лимфобластом Molt 4/C8, СЕМ и мышинового лимфоцитарного лейкоза [105]. В литературе широко описаны реакции циклогексадиенонов симметричного строения, содержащих электронодонорные (метилфенил, диметиламинофенил, метоксифенил, гидроксифенил), электроноакцепторные (нитрофенил, хлор/бром/фторфенил), гетарильные (фуран-2-ил, тиафен-2-ил) терминальные группы, и малононитрила. Ранее на кафедре органической и биорганической химии СГУ изучались реакции циклогексадиенонов несимметричного строения с малононитрилом в условиях основного катализа [2].

В продолжение этих исследований с целью расширения рядов 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов и соединений на их основе, в том числе биоактивных, нами осуществлен синтез 4,8-С-замещенных 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохромен(хиолин)-3-карбонитрилов при использовании бинарных (диеноны и малононитрил) и многокомпонентных реакций при варьировании подходов (термическая, УЗ-, электрохимическая активация), изучены пути их образования, осуществлена их модификация с участием различных реакционных центров.

2.1.1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

2.1.1.1. Двух- и трехкомпонентный синтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов при термической и УЗ-активации

В качестве субстратов в синтезе аминохроменкарбонитрилов были использованы диеноны **1a-1f**, включающие фенильные, электронодонорные (4-метоксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил), электроноакцепторные (3- и 4-нитрофенил, 3-пиридил) заместители и впервые несимметричного строения **1g-1j**, содержащие фенильный заместитель при варьировании второй терминальной группы (3- и 4-нитрофенил, 4-метоксифенил, 3-пиридил). Реакции диенонов **1a-1j** и малононитрила проводились по модифицированной методике (замена пиперидина, являющегося прекурсором, на ТЭА; кипячение в этаноле). При этом синтезированы неизвестные (**2b**, **2g:2g'-2j:2j'**) и ранее описанные в литературе (**2a**, **2c-2f**) 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы с выходами 60-86 % [106, 107].



$R = R' = \text{Ph}$ (**1a**, **2a**), 3-Py (**1b**, **2b**), 4-CH₃O C₆H₄ (**1c**, **2c**), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (**1d**, **2d**), 3-NO₂ C₆H₄ (**1e**, **2e**), 4-NO₂ C₆H₄ (**1f**, **2f**);

$R = \text{Ph}$; $R' = 3\text{-NO}_2 \text{ C}_6\text{H}_4$ (**1g**, **2g**, **2g'**), 4-NO₂ C₆H₄ (**1h**, **2h**, **2h'**), 4-CH₃O C₆H₄ (**1i**, **2i**, **2i'**), 3-Py (**1j**, **2j**, **2j'**);

При использовании несимметричных субстратов с небольшой предпочтительностью реакции протекают с образованием региоизомеров **2g:2g' - 2j:2j'** с суммарными выходами 71-76 % (**2g:2g'** = 1.1 : 1.0, **2h:2h'** = 1.1 : 1.0, **2i:2i'** = 1.0 : 1.5, **2j:2j'** = 1.1 : 1.0). Согласно значениям углов отклонения (ϕ) (гет)арильных заместителей от плоскости C=C-C=O (литературные данные РСА диенонов **1g**, **1h**), составляют 51.56° ($R' = 3\text{-NO}_2 \text{ C}_6\text{H}_4$) и 51.27° ($R = \text{Ph}$) для диенона **1g**, 51.14° ($R' = 4\text{-NO}_2 \text{ C}_6\text{H}_4$) и 51.56° ($R = \text{Ph}$) для диенона **1h**, арильные заместители имеют

практически одинаковый вклад в систему сопряжения $\text{Ar-C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ [104] и их влияние обусловлено -I-эффектом.

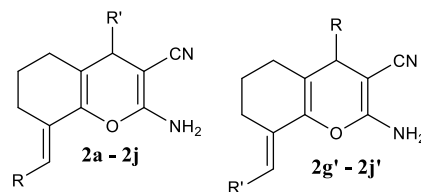
Сонохимический синтез является одной из распространенных альтернатив традиционному, однако в литературе отсутствуют данные о проведении изучаемых нами реакций в условиях УЗ-воздействия. Реакции диенонов **1a-1j** и малононитрила в ультразвуковой ванне при 55 °С позволили сократить время с 1-6 часов до 25-60 минут (для циквалона (**1d**) с 7 до 4 часов) при некотором увеличении выходов и способствовали образованию мелкодисперсных продуктов (из-за ультразвукового диспергирования), не нуждающихся в дополнительной очистке.

С наибольшими выходами (75-79 %) были получены 2-аминохромен-3-карбонитрилы, содержащие электроноакцепторные группы (3- и 4-нитрофенил, 3-пиридил).

Характеристики полученных веществ представлены в таблице 2.1.1.1.1.

Таблица 2.1.1.1.1.

Синтез и характеристики 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	R'	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Термическая активация (EtOH, Et ₃ N, 78 °C)		УЗ-активация (EtOH, Et ₃ N, 55 °C)		Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено ^a %		
				Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %			C	H	N
2a	Ph	Ph	0.74	170	76	50	83	227-230	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O	$\frac{80.55}{81.15}$	$\frac{5.62}{5.92}$	$\frac{8.27}{8.23}$
2b	3-Py	3-Py	0.34	180	78	60	85	222-224	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O	$\frac{73.97}{73.67}$	$\frac{5.41}{5.30}$	$\frac{16.27}{16.36}$
2c	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	0.50	250	60	40	89	196-199	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃	$\frac{75.27}{74.98}$	$\frac{5.61}{6.04}$	$\frac{6.77}{7.00}$
2d	3-CH ₃ O-4- OH C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4- OH C ₆ H ₃	0.58	420	70	240	80	169-171	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₅	$\frac{69.57}{69.43}$	$\frac{5.41}{5.59}$	$\frac{6.07}{6.46}$
2e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.68	300	75	25	83	232-235	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₅	$\frac{64.01}{64.18}$	$\frac{4.10}{4.22}$	$\frac{13.70}{13.02}$
2f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.75	240	79	40	86	212-214	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₅	$\frac{63.82}{64.18}$	$\frac{4.41}{4.22}$	$\frac{13.27}{13.02}$
2g, 2g'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.74, 0.71	120	74 (1.1 : 1)	30	83 (1.1 : 1)	214-217	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	$\frac{72.19}{71.67}$	$\frac{4.62}{4.97}$	$\frac{11.25}{10.90}$
2h, 2h'	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.51, 0.45	150	76 (1.1 : 1)	30	81 (1.1 : 1)	159-162	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	$\frac{71.85}{71.67}$	$\frac{4.52}{4.97}$	$\frac{11.30}{10.90}$
2i, 2i'	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	0.80, 0.81	180	71 (1 : 1.5)	40	86 (1 : 1.5)	198-200	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	$\frac{77.63}{77.80}$	$\frac{5.56}{5.94}$	$\frac{7.74}{7.56}$
2j, 2j'	Ph	3-Py	0.21, 0.13	60	76 (1.1 : 1)	30	80 (1.1 : 1)	232-235	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O	$\frac{76.93}{77.40}$	$\frac{5.50}{5.61}$	$\frac{12.67}{12.31}$

Строение вновь синтезированных соединений установлены с привлечением ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC спектроскопии (таблица 2.1.1.1.2).

В ИК-спектрах ключевыми сигналами являются валентные колебания амина- (~3430, 3350 cm^{-1}), $\text{C}\equiv\text{N}$ (2190 cm^{-1}) групп, сопряженной эфирной связи $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (1270-1252 cm^{-1}). Наличие внеплоскостных деформационных колебаний связи $=\text{CH}$ (984-967 cm^{-1}) свидетельствует о s-транс-конфигурации (Приложение, рис. № 1).

В спектрах ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов аминогруппы (с., 4.50-4.65 м.д.), метилиденового фрагмента (с., 6.80-7.10 м.д.) и H^4 (с., 3.95-4.15 м.д.) (Приложение, рис. № 2), удвоение которых свидетельствует об образовании региоизомов (рис. 2.1.1.1.1).

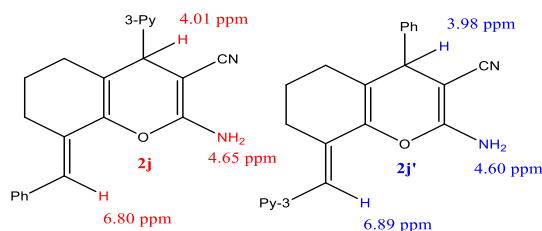


Рис. 2.1.1.1.1. Ключевые сигналы в ЯМР ^1H спектре 2-амино-8-бензилиден-4-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (**2j**) и 2-амино-8-(пиридин-3-илметилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (**2j'**)

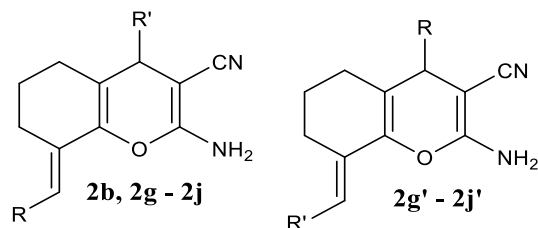
По интегральной интенсивности сигналов H^4 , NH_2 и $=\text{C}-\text{H}$ протонов в ЯМР ^1H спектрах установлены соотношения изомеров 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2g:2g'-2j:2j'** (табл. 2.1.1.1.1).

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют ключевые сигналы атомов углерода C^4 (41.32-43.63 м.д.) и CN группы (113.45-117.22 м.д.) (Приложение, рис. № 3).

В двумерных спектрах HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) региоизомеров имеются удвоенные корреляции метиновых протонов H^4 с sp^3 гибридным атомом углерода (H^4/C^4) и илиденового протона с sp^2 гибридным атомом углерода ($\text{C}=\text{Csp}^2-\text{H}$) для каждого изомера (Приложение, рис. № 4). Отсутствие корреляции протонов, имеющих пики в ЯМР ^1H при ~4.50 м.д. (CDCl_3) с атомом углерода, позволяет отнести эти сигналы к аминогруппе.

Таблица 2.1.1.1.2.

Спектральные характеристики 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	R'	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.	ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д./м.д.
2b	3-Py	3-Py	3359, 3293 (NH_2), 2948, 2860 (CH_2 алиц), 2186 (CN), 1648, 1576, 1478 (колебания пиридин. кольца), 1270 (C-O-C), 976 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.62-1.70 (м., H^5), 1.95-2.06 (м. H^7), 2.52-2.75 (м., H^6), 4.03 (с., H^4), 4.70 (с., NH_2), 6.83 (с., =C-H), 6.98-8.55 (м., 2 x 3-Py)	-	1.66/22.06 (H^5/C^5), 2.04/27.24 (H^7/C^7), 2.55/26.91 (H^6/C^6), 4.02/41.40 (H^4/C^4), 6.82/119.41 (=C-H/=C-H)
2g	Ph	3- NO_2 C_6H_4	3431, 3340 (NH_2), 2941, 2867 (CH_2 алиц), 2191 (CN), 1525 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1350 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 1254 (C-O-C), 979 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.62-1.68 (м., H^5), 1.85-2.06 (м. H^7), 2.54-2.76 (м., H^6), 4.13 (с., H^4) , 4.62 (с., NH_2) , 6.88 (с., =C-H) , 7.23-8.16 (м., Ar)	22.14 (C^5), 26.95 (C^6), 27.47 (C^7), 43.53 (C^4), 59.43 (C^3), 113.45 (CN), 120.21 (=C-H), 122.66-145.15 (Ar)	1.65/22.22 (H^5/C^5), 1.95/27.17 (H^7/C^7), 2.64/27.02 (H^6/C^6), 4.13/43.53 (H^4/C^4), 6.89/120.21 (=C-H/=C-H)
2g'				1.62-1.68 (м., H^5), 1.85-2.06 (м. H^7), 2.54-2.76 (м., H^6), 3.99 (с., H^4), 4.52 (с., NH_2), 6.92 (с., =C-H), 7.23-8.16 (м., Ar)	22.09 (C^5), 27.00 (C^6), 27.42 (C^7), 43.63 (C^4), 60.87 (C^3), 117.25 (CN), 123.82 (=C-H), 122.66-145.15 (Ar)	1.64/22.20 (H^5/C^5), 1.94/27.19 (H^7/C^7), 2.65/27.00 (H^6/C^6), 3.99/43.59 (H^4/C^4), 6.92/123.67 (=C-H/=C-H)
2h	Ph	4- NO_2 C_6H_4	3448, 3342 (NH_2), 2946, 2864 (CH_2 алиц), 2187 (CN), 1515 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1339 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 1268 (C-O-C), 969 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.62-1.68 (м., H^5), 2.00-2.06 (м. H^7), 2.55-2.75 (м., H^6), 4.10 (с., H^4), 4.64 (с., NH_2), 6.89 (с., =C-H), 7.22-8.22 (м., Ar)	22.11 (C^5), 27.22 (C^6), 27.44 (C^7), 43.66 (C^4), 59.30 (C^3), 113.50 (CN), 120.63 (=C-H), 124.20-150.20 (Ar)	1.65/22.16 (H^5/C^5), 2.02/27.25 (H^7/C^7), 2.65/27.15 (H^6/C^6), 4.10/43.53 (H^4/C^4), 6.89/120.62 (=C-H/=C-H)
2h'				1.62-1.68 (м., H^5), 2.00-2.06 (м. H^7), 2.55-2.75 (м., H^6), 3.98 (с., H^4), 4.55 (с., NH_2), 6.92 (с., =C-H), 7.22-8.22 (м., Ar)	22.16 (C^5), 26.96 (C^6), 27.50 (C^7), 43.54 (C^4), 60.70 (C^3), 117.88 (CN), 123.55 (=C-H), 124.20-150.20 (Ar)	1.65/22.16 (H^5/C^5), 2.02/27.25 (H^7/C^7), 2.65/27.15 (H^6/C^6), 3.99/43.65 (H^4/C^4), 6.91/123.57 (=C-H/=C-H)

2i	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	3399, 3326 (NH ₂), 2940, 2856 (CH ₂ алиц), 2833, 1445 (O-CH ₃), 2190 (CN), 1254 (C-O-C), 986 (δ =CH _{транс})	(C ₃ D ₆ O): 1.56-1.66 (м., H ⁵), 1.88-2.10 (м. H ⁷), 2.54-2.76 (м., H ⁶), 3.78 (с., OCH ₃), 3.93 (с., H ⁴), 6.11 (с., NH ₂), 6.95 (с., =C-H), 7.17-7.37 (м., Ar)	22.21 (C ⁵), 26.86 (C ⁶), 27.12 (C ⁷), 43.04 (C ⁴), 54.59 (OCH ₃), 58.52 (C ³), 113.90 (CN), 122.11 (=C-H), 126.66-159.56 (Ar)	1.66/22.23 (H ⁵ /C ⁵), 1.98/27.50 (H ⁷ /C ⁷), 2.66/27.10 (H ⁶ /C ⁶), 3.79/54.81 (OCH ₃ /OCH ₃), 3.93/43.05 (H ⁴ /C ⁴), 6.95/122.11 (=C-H/ <u>=C</u> -H)
2i'				(C ₃ D ₆ O): 1.62-1.68 (м., H ⁵), 2.00-2.06 (м. H ⁷), 2.55-2.75 (м., H ⁶), 3.80 (с., OCH ₃), 3.97 (с., H ⁴), 6.14 (с., NH ₂), 6.99 (с., =C-H), 7.17-7.37 (м., Ar)	22.21 (C ⁵), 26.86 (C ⁶), 27.11 (C ⁷), 43.54 (C ⁴), 54.64 (OCH ₃), 58.49 (C ³), 113.64 (CN), 122.30 (=C-H), 126.66-159.56 (Ar)	1.66/22.23 (H ⁵ /C ⁵), 1.98/27.50 (H ⁷ /C ⁷), 2.66/27.10 (H ⁶ /C ⁶), 3.79/54.81 (OCH ₃ /OCH ₃), 3.97/43.72 (H ⁴ /C ⁴), 7.00/122.37 (=C-H/ <u>=C</u> -H)
2j	Ph	3-Py	3366, 3307 (NH ₂), 2941, 2866 (CH ₂ алиц), 2185 (CN), 1646, 1577, 1476 (колебания пиридин.кольца), 1267 (C-O-C), 976 (δ =CH _{транс})	1.61-1.67 (м., H ⁵), 1.90-2.07 (м., H ⁷), 2.53-2.77 (м., H ⁶), 4.01 (с., H ⁴), 4.65 (с., NH ₂), 6.80 (с., =C-H), 7.24-8.56 (м., Ar)	22.14 (C ⁵), 27.01 (C ⁶), 27.45 (C ⁷), 41.32 (C ⁴), 59.52 (C ³), 113.97 (CN), 118.81 (=C-H), 126.96-159.24 (Ar)	1.63/22.11 (H ⁵ /C ⁵), 2.00/27.46 (H ⁷ /C ⁷), 2.67/27.01 (H ⁶ /C ⁶), 4.00/41.34 (H ⁴ /C ⁴), 6.80/118.80 (=C-H/ <u>=C</u> -H)
2j'				1.61-1.67 (м., H ⁶), 1.90-2.07 (м., H ⁵), 2.53-2.77 (м., H ⁷), 3.98 (с., H ⁴), 4.60 (с., NH ₂), 6.89 (с., =C-H), 7.24-8.56 (м., Ar)	22.14 (C ⁵), 26.97 (C ⁶), 27.42 (C ⁷), 43.62 (C ⁴), 60.74 (C ³), 116.57 (CN), 123.27 (=C-H), 126.96-159.24 (Ar)	1.63/22.11 (H ⁵ /C ⁵), 2.00/27.46 (H ⁷ /C ⁷), 2.67/27.01 (H ⁶ /C ⁶), 3.98/43.60 (H ⁴ /C ⁴), 6.89/123.29 (=C-H/ <u>=C</u> -H)

Разделение региоизомеров **2j**, **2j'** осуществили с помощью колоночной хроматографии, что было проведено с использованием хроматографической колонки (колонка диаметром колонки 32 мм и длиной 457 мм, активированный силикагель 0.2-0.5 мм, элюент хлороформ : этилацетат = 1 : 1), определены их т.пл., спектральные характеристики (рис. 2.1.1.1.2 а-в; табл. 2.1.1.1.3.)

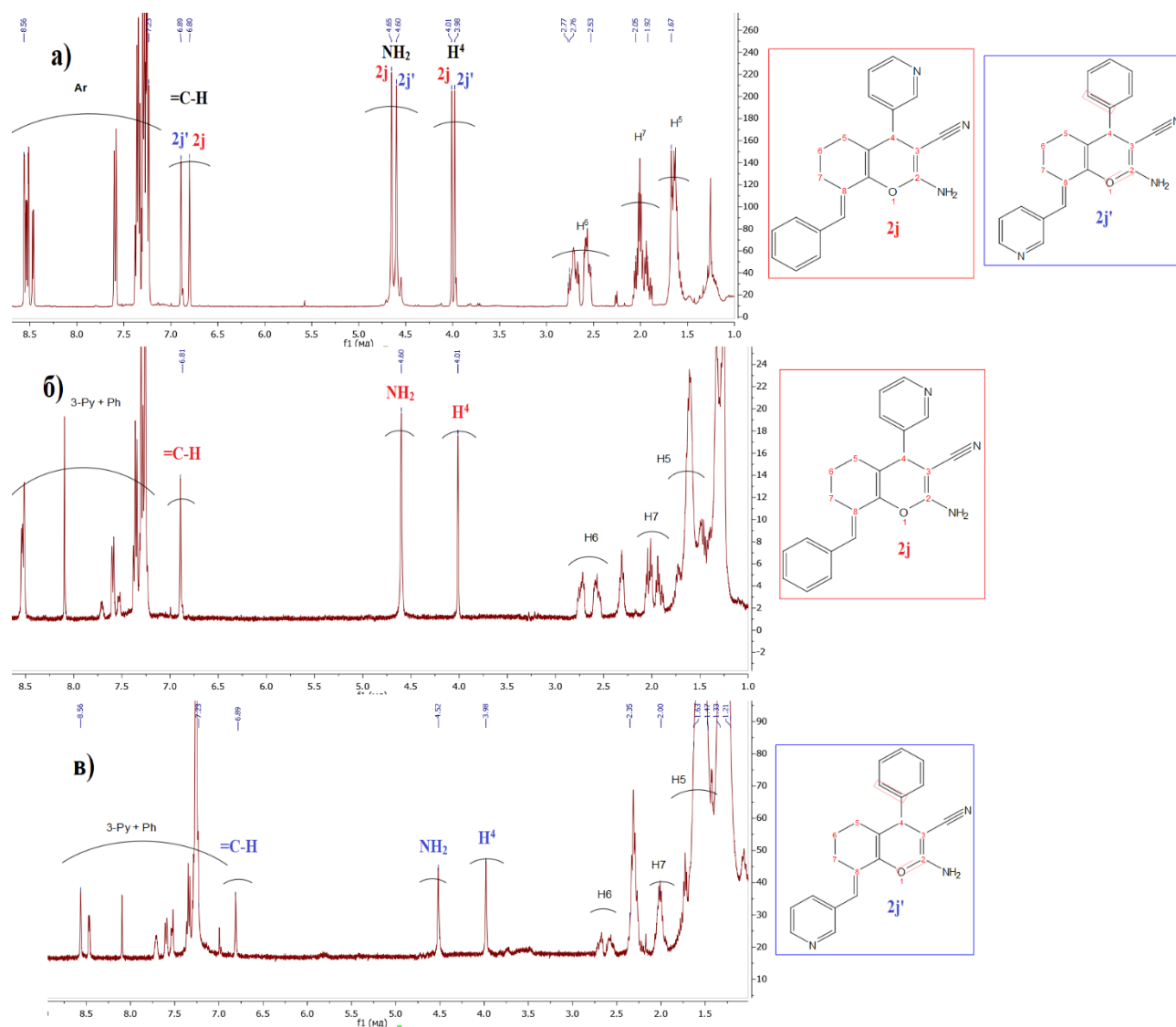
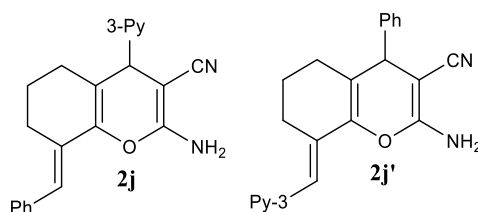


Рис. 2.1.1.1.2. ЯМР ^1H спектры: а) смеси 2-амино-8-бензилиден-4-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2j**) и 2-амино-8-(пиридин-3-илметилен)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2j'**); б) 2-аминохромен-3-карбонитрила **2j**; в) 2-аминохромен-3-карбонитрила **2j'**

Таблица 2.1.1.1.3.

Характеристики индивидуальных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов и их смеси



№ соединения	Rf (этилацетат-хлороформ 1:1)	Т пл. °С	ЯМР ¹ Н		
			=C-H	NH ₂	H ⁴
2j, 2j'	0.50, 0.36	232-235	6.80, 6.89	4.60, 4.65	4.01, 3.97
2j	0.50	239-241	6.80	4.65	4.01
2j'	0.36	243-245	6.89	4.60	3.97

Учитывая литературные аналогии [1, 2, 11], вероятная схема образования аминохроменкарбонитрилов включает конденсацию Михаэля (интермедиат **A**), кето-енольную таутомерию (интермедиат **B**), внутримолекулярную О-циклизацию (интермедиат **C**) и имин-енаминную таутомерию:

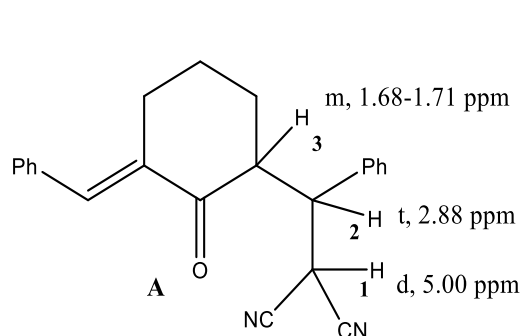
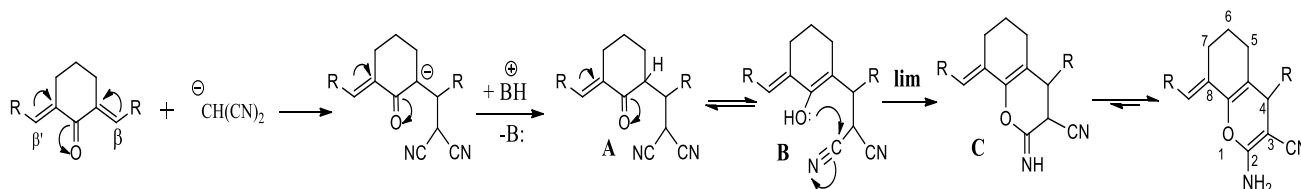
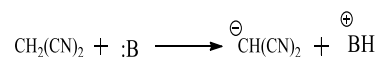


Рис. 2.1.1.1.3. Спектральные характеристики аддукта Михаэля **A**

На примере 2,6-дибензилиденциклогексанона **1a** и малонитрила проведена реакция в ампуле ЯМР спектрометра (ТЭА, 20 °С, d₆-DMSO). При внесении всех реагентов в ампулу наблюдалось моментальное образование аддукта Михаэля **A** (рис. 2.1.1.1.3) по наличию ключевых сигналов протонов H¹ (д.

5.00 м.д.), H² (т. 2.88 м.д.) и H³ (м. 1.68-1.71 м.д.), и следовых количеств 2-аминохромн-3-карбонитрила **2a** (малоинтенсивный синглет H⁴ при 3.95 м.д.)

метинового протона H^4 (3.95 м.д.) (рис. 2.1.1.1.4, а). По интегральной интенсивности протонов H^2 (т. 2.88 м.д) интермедиата **A** и H^4 (с. 3.95 м.д.) продукта **2a** их соотношение в начале реакции составляет 4 : 1, а спустя час составило 1.0 : 1.5, что свидетельствует о накоплении в реакционной массе 2-аминохромен-3-карбонитрила **2a** (рис. 2.1.1.1.4, б). Спустя двое суток аддукт Михаэля **A** полностью трансформировался в конечный продукт. Таким образом, установлено, что лимитирующей стадией реакции является внутримолекулярная О-циклизация аддукта Михаэля.

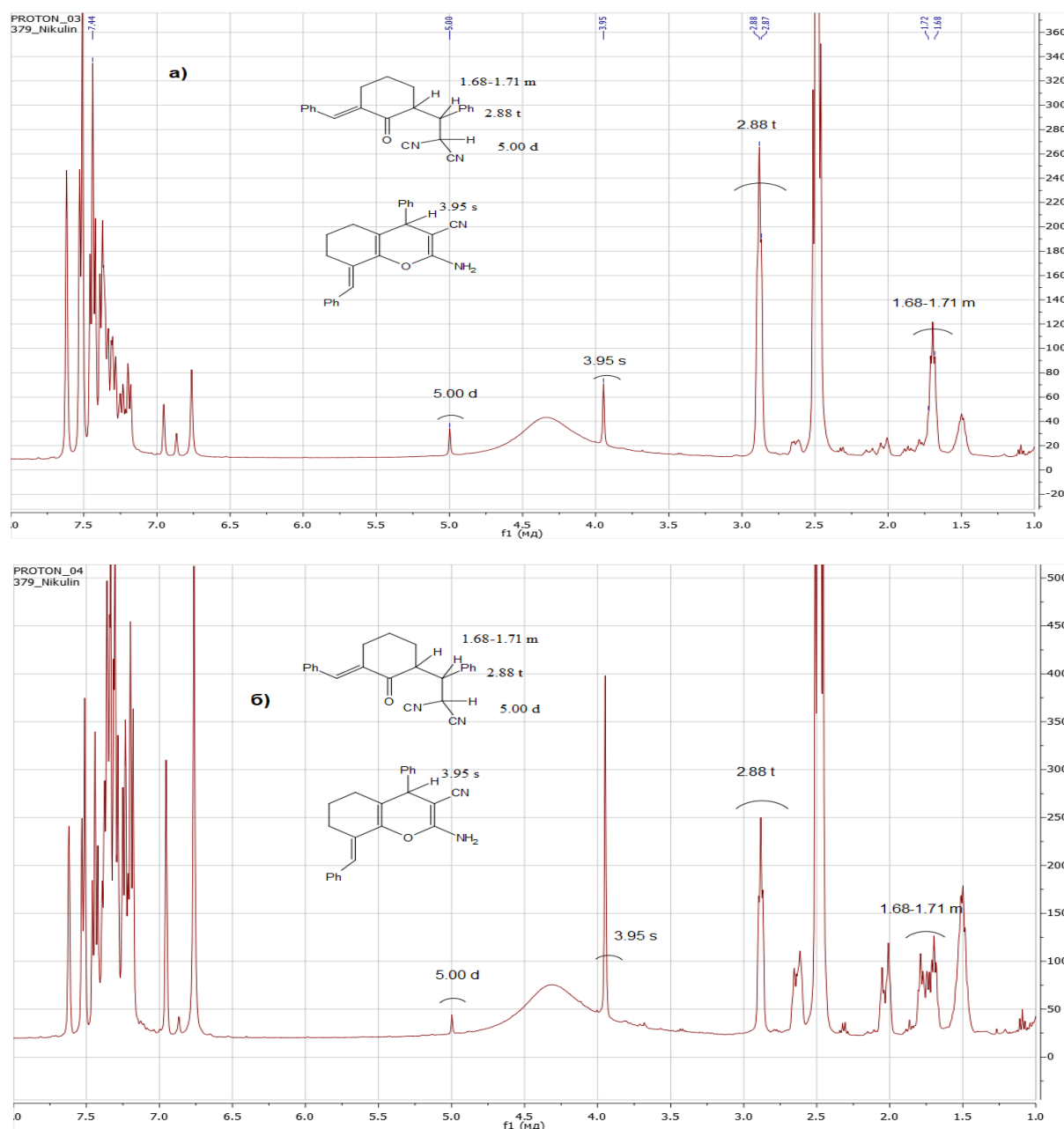
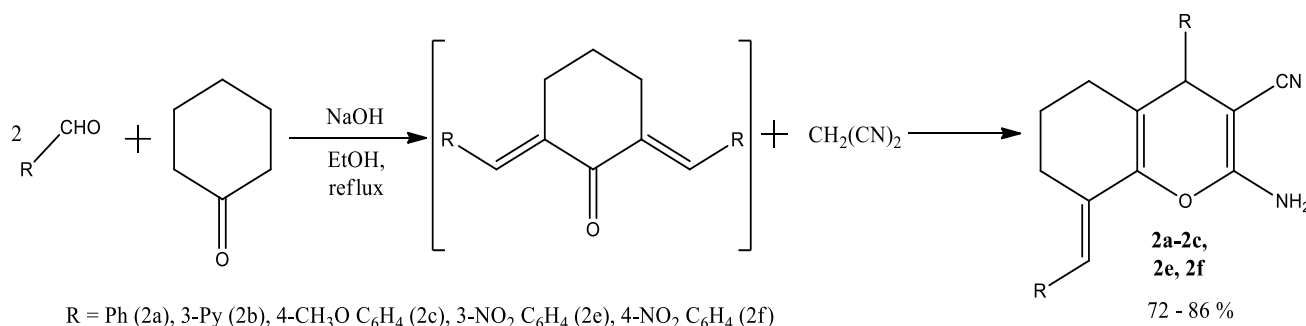


Рис. 2.1.1.1.4. ЯМР 1H спектр 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила **2a**: а) начало опыта (20 °C); б) через час (20 °C)

С целью исключения предварительного получения исходных диенонов нами применена методология мультикомпонентных реакций при использовании альдегидов, циклогексанона и малононитрила. Для избежания образования нежелательных побочных продуктов реагенты вводились в реакцию последовательно (альдегид - циклогексанон - малононитрил) при соотношении 2:1:1. Реакции протекали при перемешивании (кипячение в EtOH, NaOH) в течение 3.5 – 7.5 часов с образованием целевых 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a-2c**, **2e**, **2f** с хорошими выходами (72-86 %). Температуры плавления продуктов соответствуют таковым для 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a-2c**, **2e**, **2f**, полученных двухкомпонентным способом.



Трехкомпонентный синтез, по сравнению с двухкомпонентным на основе симметричных диенонов и малононитрила, позволил несколько увеличить выходы продуктов **2a-2c**, **2e**, **2f**, однако эта методика неприменима к несимметричным халконам.

Оставался открытым вопрос исключения токсичного (триэтиламин) и агрессивного (гидроксид натрия) катализатора из сферы реакции. Для этого впервые исследована возможность электросинтеза 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов на основе циклогексадиенонов и малононитрила.

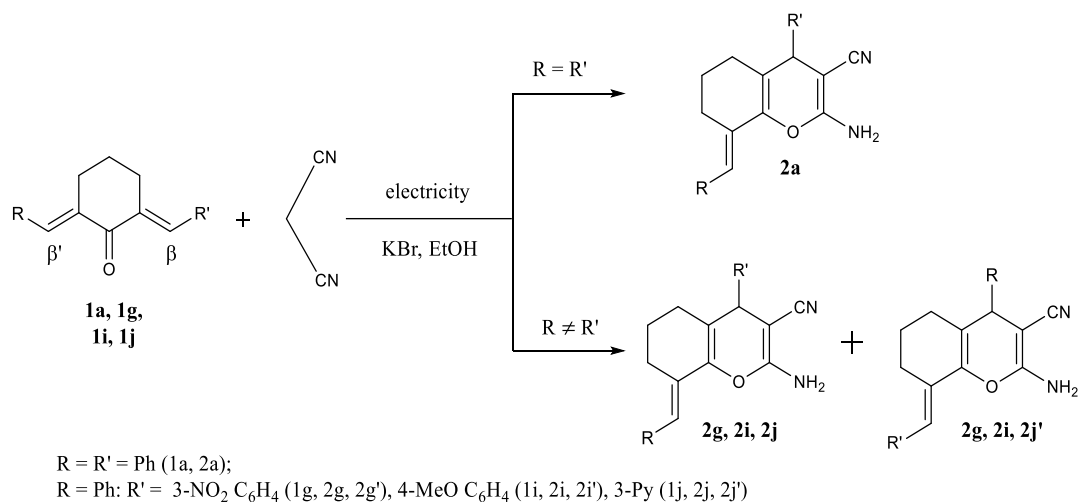
2.1.1.2. Электрохимический синтез 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов

За последние двадцать лет накопилось достаточно сведений об электрохимическом синтезе 2-аминохромен-3-карбонитрилов, который

справедливо относится к «зеленым» подходам, поскольку токсичные токсичные органические катализаторы заменены электрическим током [108].

Нами впервые на примере 2,6-дибензилиденциклогексанона **1a** и несимметричных диенонов **1g**, **1i**, **1j**, содержащих бензилиденовый фрагмент при варьировании второй терминальной группы (3-нитрофенил, 3-пиридил, 4-метоксифенил) и малонитрила проведена их трансформация в 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы*. Синтез проводился гальваностатическим способом в ячейке с неразделенным катодным и анодным пространством. Катодом служила платиновая спираль ($S=8.3\text{см}^2$), анодом – графитовая пластина ($S=21.1\text{см}^2$). В качестве растворителя использовался водно-спиртовой раствор (80 об.% этилового спирта), содержащий KBr (электролит). При этом были получены продукт **2a** и региоизомеры **2g**, **2i**, **2j**, **2g'**, **2i'**, **2j'** с выходами 60-79 %, характеристики которых полностью совпали с данными, полученными в реакциях при термическом и УЗ-воздействии [109].

В процессе реакции наблюдалось окрашивание раствора в желтый цвет за счет окисления иона Br^- на аноде $\text{A}(+)$: $2\text{Br}^- - 2\bar{e} \rightarrow \text{Br}_2$, а на катоде – выделение пузырьков водорода $\text{K}(-)$: $2\text{CH}_2(\text{CN})_2 + 2\bar{e} \rightarrow 2^-\text{CH}(\text{CN})_2 + \text{H}_2\uparrow$.



На примере аминохроменкарбонитрила **2a** установлены оптимальные параметры реакции – плотность тока 16 мА/см^2 , температуре 45°C , время 16 минут, позволяющие получить целевой продукт с выходом 70 % (табл. 2.1.1.2.1.).

* При научном консультировании д.х.н., проф. кафедры физической химии СГУ Бурашниковой Марины Михайловны

Таблица 2.1.1.2.1

Влияние условий на выходы 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (2a)

i , мА/см ²	t , мин	T , °С	Выход. %
7	17	45	40
9	17	45	42
11	23	45	54
13	12	45	60
16	16	45	70
16	60	45	-
16	38	60	-
24	255	45	-

Контроль за ходом реакций и электрохимическим поведением компонентов проводился с использованием циклической хроновольтамперометрии. Вольтамперограммы регистрировались с помощью потенциостата-гальваностата IPC-Pro с использованием стандартной трехэлектродной ячейки, рабочий электрод – платиновая пластина ($S = 1.125 \text{ см}^2$), вспомогательный электрод – графит ГМЗ (ТУ 48-20-86-81; $S = 16.15 \text{ см}^2$), электрод сравнения – хлорсеребряный электрод (ХСЭ) в насыщенном растворе KCl (рис. 2.1.1.2.1).

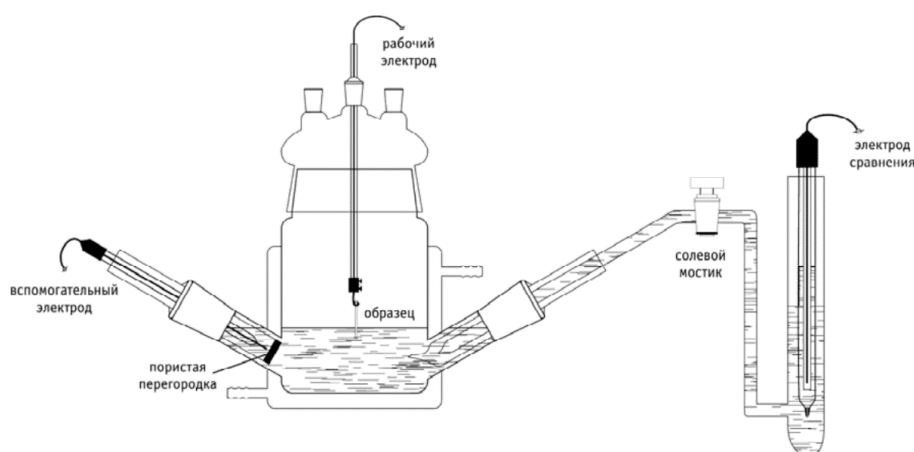


Рис. 2.1.1.2.1. Схематическое изображение электрохимической ячейки

На первом этапе отдельно регистрировались циклические хроновольтамперограммы водного раствора KBr, водно-спиртового раствора KBr, водно-спиртового раствора KBr и малонитрила (рис. 2.1.1.2.2 и 2.1.1.2.3).

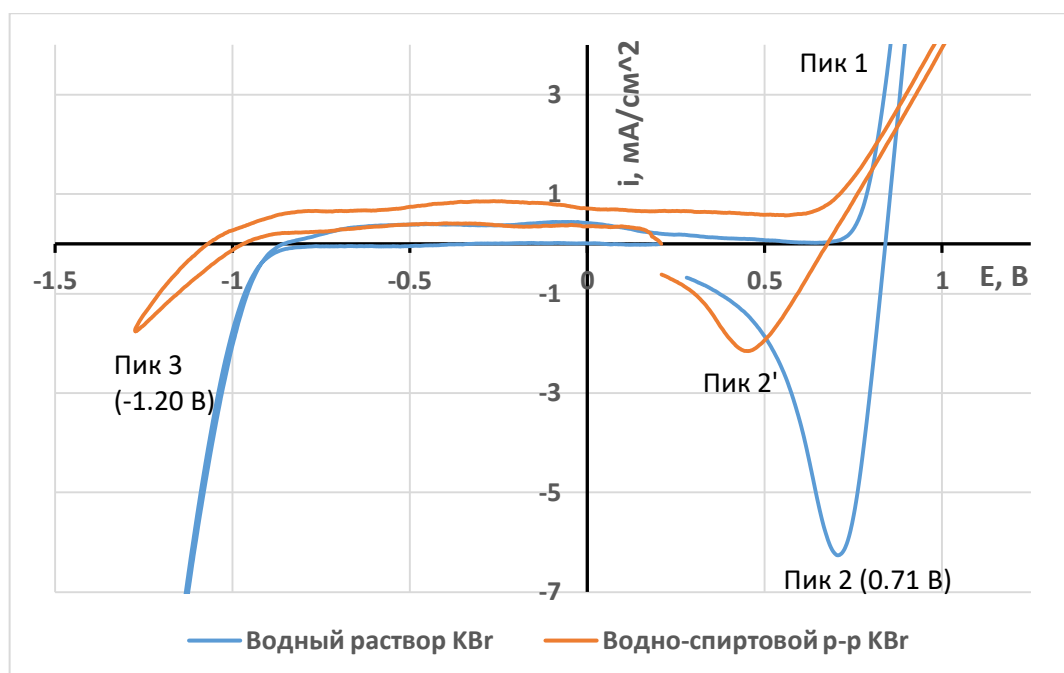


Рис. 2.1.1.2.2. Циклические вольтамперограммы водного раствора KBr, 80 об.% спиртового раствора KBr. Скорость сканирования потенциала 10 мВ/с

При анодной поляризации в исследуемых растворах на платиновом электроде при потенциале 0.8 В (отн. ХСЭ) (пик 1) наблюдается резкий подъем тока, связанный с процессом выделения кислорода ($2\text{H}_2\text{O} = \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^-$) и брома ($2\text{Br}^- = \text{Br}_2 + 2\text{e}^-$). На обратном ходе потенциодинамической кривой в области потенциала 0.71 В (отн. ХСЭ) для водного раствора KBr и в области потенциала 0.45 В (отн. ХСЭ) для водно-спиртового раствора KBr наблюдаются максимумы тока (пики 2 и 2'), соответствующий процессу восстановления брома, который образовался совместно с выделением кислорода, до бромид-аниона ($\text{Br}_2 + 2\text{e}^- = 2\text{Br}^-$). Дальнейшее снижение потенциала в катодной области (-1.20 В) приводит к выделению водорода (пик 3) ($2\text{H}_3\text{O}^+ + 2\text{e}^- = \text{H}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$).

В водно-спиртовом растворе KBr и малонитрила (рис. 2.1.1.2.3) на прямом ходе циклической вольтамперометрической кривой наблюдался пик окисления (пик 4) в области 0.51 В, а на обратном ходе - пик восстановления (пик 5) в области потенциала 0.09 В, свидетельствующий об обратимом процессе прямой активации на катоде метиленовой компоненты с образованием аниона малонитрила ($\text{CH}_2(\text{CN})_2 + \text{e}^- \rightleftharpoons ^-\text{CH}(\text{CN})_2 + \frac{1}{2}\text{H}_2$), что исключает образование последнего через возможного предшественника – алколят-аниона, обсуждаемое в литературе [39]:

На катоде: $\text{AlkOH} + e \rightarrow \text{AlkO}^- + \frac{1}{2}\text{H}_2$

В растворе: $\text{CH}_2(\text{CN})_2 + \text{AlkO}^- \rightarrow ^-\text{CH}(\text{CN})_2 + \text{AlkOH}$

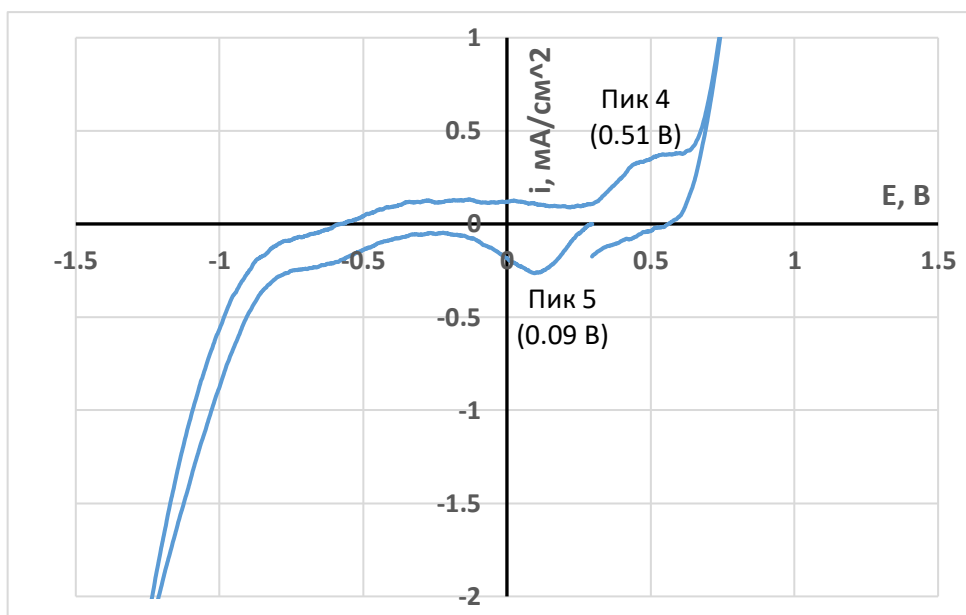


Рис. 2.1.1.2.3. Циклическая вольтамперограмма 80 об.% спиртового раствора KBr и малонитрила. Скорость сканирования потенциала 10 мВ/с

Отсутствие скачков тока на кривых вольтамперограмм халкона **1a** и продукта **2a** свидетельствует об отсутствии передачи электронов с их участием.

Завершение реакции определялось по исчезновению на кривой вольтамперограммы скачка тока, характеризующего анион малонитрила (рис. 2.1.1.2.4).

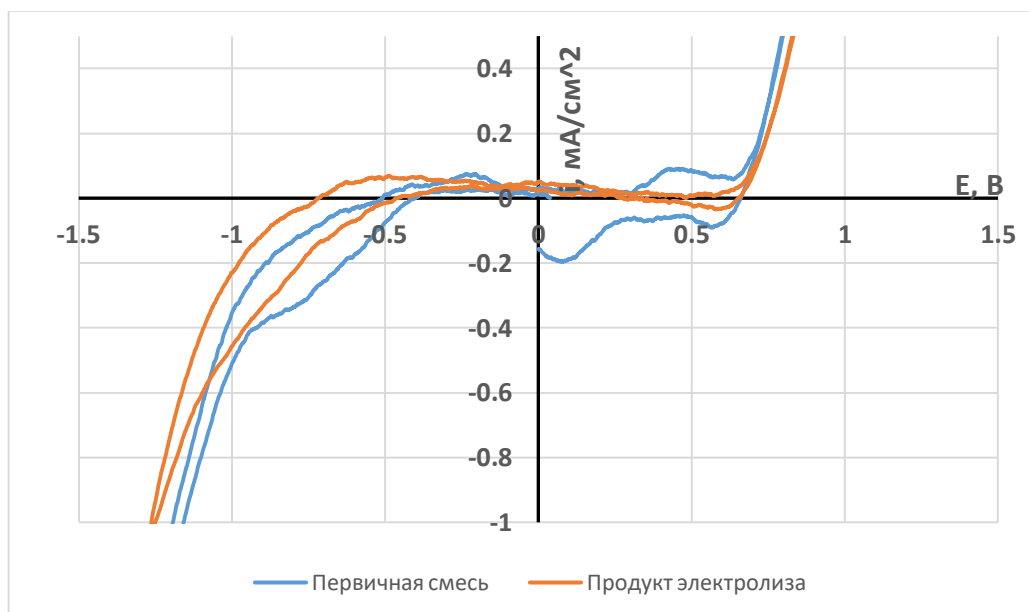


Рис. 2.1.1.2.4. Циклические вольтамперограммы первичной смеси реагентов, реакционной смеси через 16 минут. Скорость сканирования потенциала 10 мВ/с

Следует отметить различную морфологию продуктов, полученных различными методами. Так, аминокроменкарбонитрил **2a**, синтезированный в классическом варианте, после перекристаллизации представляет собой визуально наблюдаемые переплетающиеся игольчатые кристаллы (рис. 2.1.1.2.6, А), а в условиях электролиза имеет вид мелкодисперсного порошка. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) последнего констатирует образование цилиндрических наночастиц в размерном диапазоне 29-59 нм (рис. 2.1.1.2.5, Б), чему способствует электрическое диспергирование и может иметь значение в прикладном аспекте (способствует растворимости, усвояемости лекарственных препаратов) [40].

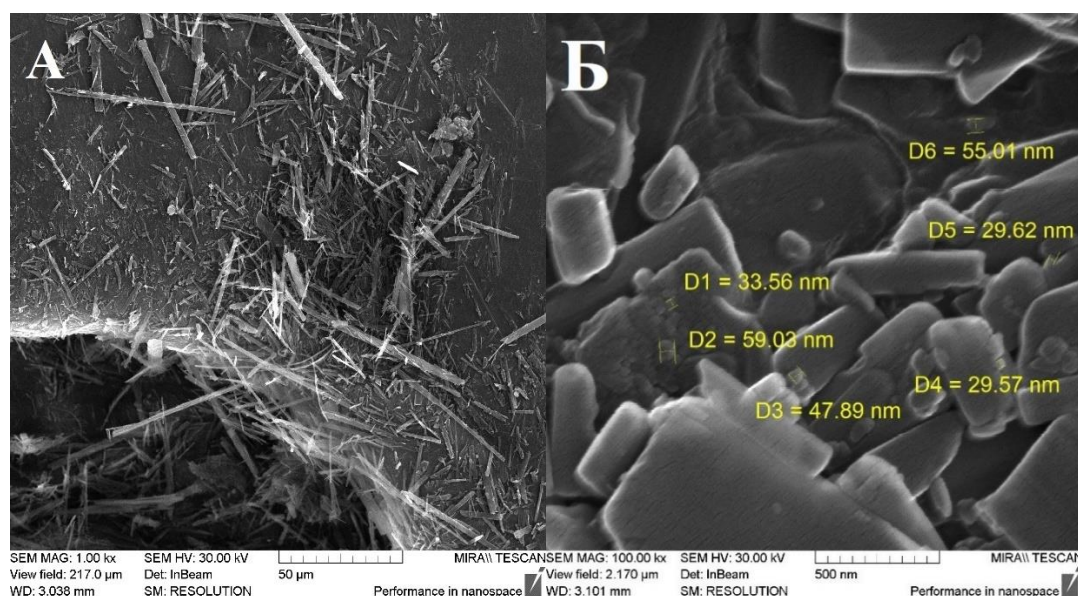
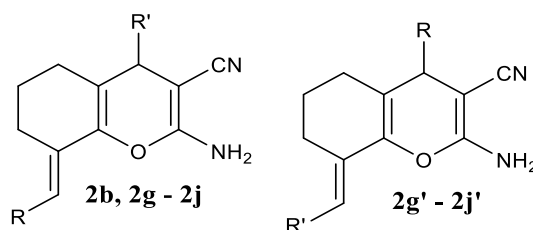


Рис. 2.1.1.2.6. СЭМ-снимки 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (**2a**), полученного в классическом варианте (А) и при электросинтезе (Б)

В таблице 2.1.1.2.2. приведены сравнительные данные об условиях синтеза и выходах 2-аминокромен-3-карбонитрилов при термической, УЗ- и электрохимической активации.

Условия и выходы 2-аминохромен-3-карбонитрилов



Соединение	R	R'	Термическая активация (EtOH, Et ₃ N, 78 °C)		УЗ-активация (EtOH, Et ₃ N, 50 °C)		Электрохимическая активация (80% EtOH, KBr, 16 мА/см ² , 40 °C)	
			Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
2a	Ph	Ph	170	76	50	83	16	70
2b	3-Py	3-Py	180	78	60	85	-*	-
2c	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	250	60	40	89	-	-
2d	3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃	420	70	240	80	-	-
2e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	300	75	25	83	-	-
2f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	240	79	40	86	-	-
2g, 2g'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	120	74	30	83	16	79
2h, 2h'	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	150	76	30	81	-	-
2i, 2i'	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	180	71	40	86	38	60
2j, 2j'	Ph	3-Py	60	76	30	80	21	72

* реакция в данных условиях не проводилась

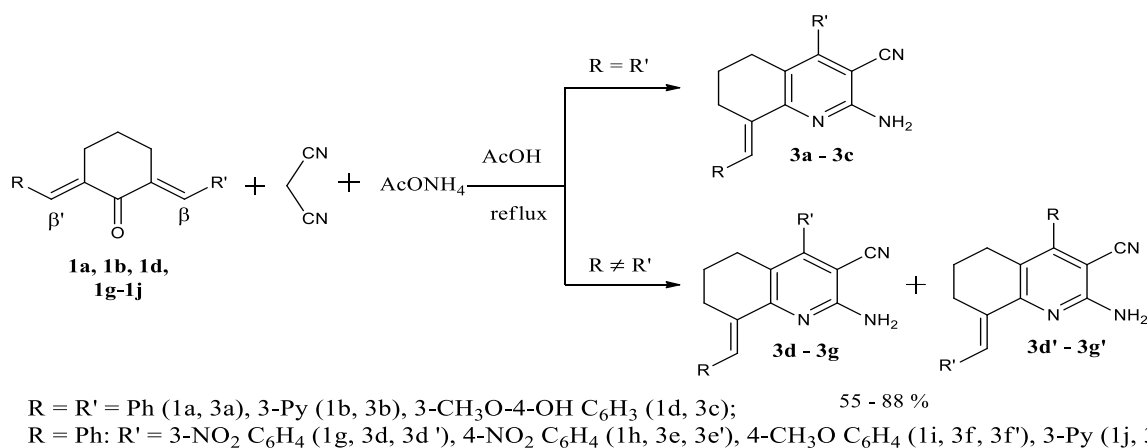
Электрохимическая активация по сравнению с термической и сонохимической является более эффективной и перспективной из-за значительного сокращения времени, исключения токсичного катализатора, возможности мониторинга в реальном времени с помощью циклической вольтамперометрии и высокой дисперсности продукта (наноразмерный диапазон).

2.1.2. Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов

В литературе имеются сведения о синтезе 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе диарилиденциклоалканонов симметричного строения [18-20], малононитрила и ацетата аммония, и совсем не использовались халконы несимметричного строения.

В качестве субстратов для синтеза 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов нами выбраны циклогексадиеноны симметричного строения (2,6-

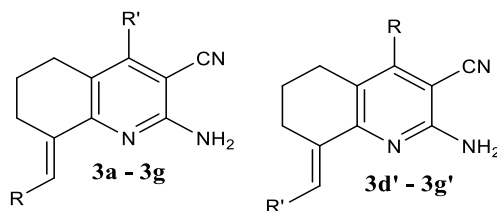
дибензилиденциклогексанон (**1a**), 2,6-ди(пиридин-3-илметилен)циклогексанон (**1b**), циквалон (**1c**) и несимметричные **1g-1j**, содержащие фенильный заместитель при варьировании второй терминальной группы (3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 3-пиридил, 4-метоксифенил). Реакции проводились при использовании эквимольных количеств илиденциклогексанонов, малононитрила, избытке ацетата аммония, при перемешивании и нагревании в ледяной уксусной кислоте в течение 6-8 часов и привели к образованию новых **3b**, **3d:3d'-3g:3g'** и описанных в литературе **3a**, **3c** [18, 20] 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов с выходами 55-88 % [110].



Реакции несимметричных диенонов **1g-1j**, малононитрила и ацетата аммония также протекали с некоторой предпочтительностью со стороны более электроноакцепторного заместителя с образованием смесей региоизомеров **3d:3d' - 3g:3g'** (табл. 2.1.2.1).

Таблица 2.1.2.1.

Характеристики 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	R'	R _f (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Время, мин	Выход, %	Т пл. °С	Брутто-формула	Найдено / Вычислено, %		
								C	H	N
3a	Ph	Ph	0.62	360	55	205-207	C ₂₃ H ₁₉ N ₃	81.74 81.87	5.30 5.68	13.13 12.45
3b	3-Py	3-Py	0.23	380	73	184-186	C ₂₁ H ₁₇ N ₅	73.98 74.32	4.93 5.05	20.87 20.63

3c	3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-OH C ₆ H ₃	0.85	480	69	247-249	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄	$\frac{69.48}{69.92}$	$\frac{5.51}{5.40}$	$\frac{9.36}{9.78}$
3d, 3d'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.78, 0.76	370	$\frac{86}{(1.3 : 1.0)}$	171-174	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂	$\frac{71.86}{72.25}$	$\frac{4.74}{4.71}$	$\frac{14.12}{14.66}$
3e, 3e'	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0.81, 0.79	390	$\frac{88}{(1.4 : 1.0)}$	183-185	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂	$\frac{71.82}{72.25}$	$\frac{4.55}{4.71}$	$\frac{14.05}{14.66}$
3f, 3f'	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	0.58, 0.56	450	$\frac{88}{(1.0 : 1.4)}$	195-197	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	$\frac{78.66}{78.45}$	$\frac{5.54}{5.76}$	$\frac{11.12}{11.44}$
3g, 3g'	Ph	3-Py	0.87, 0.84	400	$\frac{64}{(1.2 : 1.0)}$	204-207	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	$\frac{77.75}{78.10}$	$\frac{5.52}{5.33}$	$\frac{16.20}{16.57}$

Строение полученных веществ установлены при помощи ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C и HSQC спектров (табл. 2.1.2.2). В ИК-спектрах присутствуют валентные колебания первичной аминогруппы (3400, 3300 см⁻¹), связи C≡N (2200 см⁻¹) и набор частот пиридинового кольца (1630, 1540 и 1480 см⁻¹) (Приложение, рис. № 5).

В спектрах ЯМР ¹H смесей региоизомеров **3d-3g**, **3d'-3g'** присутствуют удвоенные синглеты протонов NH₂ группы (с., ~5.10 м.д.) и винильного протона (с., ~8.00-7.00 м.д.) (рис. 2.1.2.1) (Приложение, рис. № 6), по интегральной интенсивности которых установлены соотношения региоизомеров (**3d:3d'** = 1.3 : 1.0, **3e:3e'** = 1.4 : 1.0, **3f:3f'** = 1.0 : 1.4, **3g:3g'** = 1.2 : 1.0). Реакции диенонов, содержащих электроноакцепторные заместители (3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 3-пиридил), как и в синтезе аминокроменкарбонитрилов **2g:2g'-2j:2j'**, протекали с некоторой предпочтительностью с участием наиболее электронодефицитных реакционных центров, а 4-метоксифенильная группа халкона **1i** за счет электронодонорной природы привела к обратному эффекту.

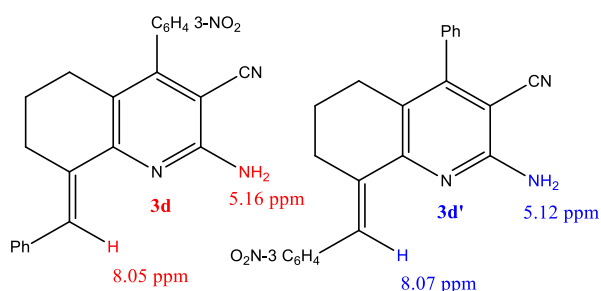


Рис. 2.1.2.1. Ключевые сигналы в ЯМР ¹H спектре 2-амино-8-бензилиден-4-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (**2j**) и 2-амино-8-(пиридин-3-илметилен)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила (**2j'**)

В спектрах ЯМР ^{13}C 2-аминохинолин-3-карбонитрилов присутствуют характерные сигналы атомов углерода CN (116 м.д.) и $=\text{C}-\text{H}$ (127 м.д.) групп. В двумерном спектре HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) смесей региоизомеров наблюдаются удвоенные корреляции илденевого протона с sp^2 гибридным атомом углерода $\text{C}=\text{Csp}^2-\text{H}$ (8.00 м.д./127.00 м.д.) (Приложение, рис. № 7).

Вероятный путь образования 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов включает первоначальную конденсацию Михаэля, внутримолекулярную О-циклизацию (образование 2-аминохромен-3-карбонитрилов), рециклизацию по механизму ANRORC и ароматизацию:

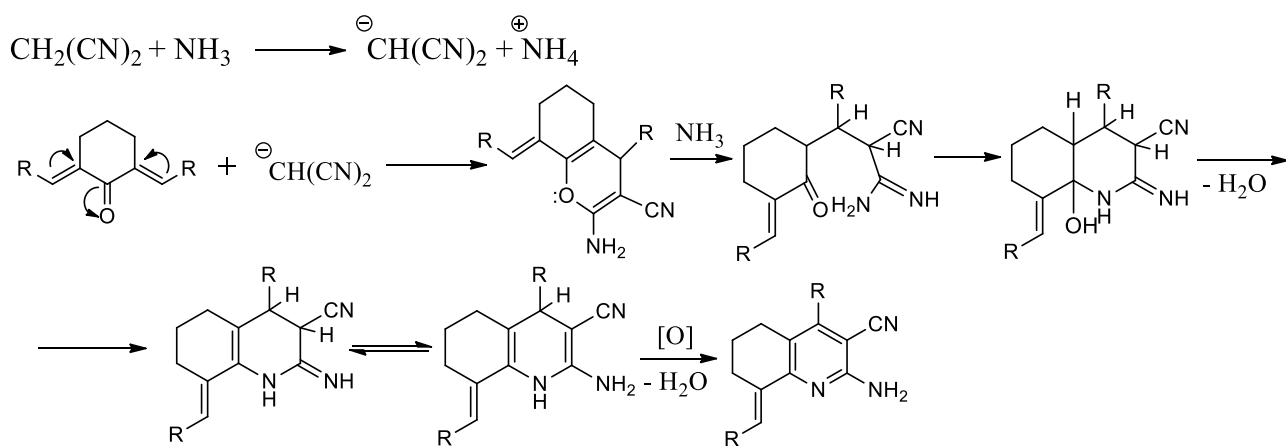
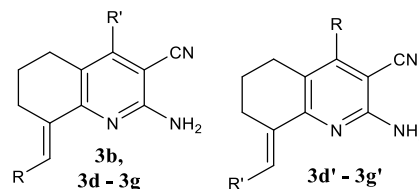


Таблица 2.1.2.2.

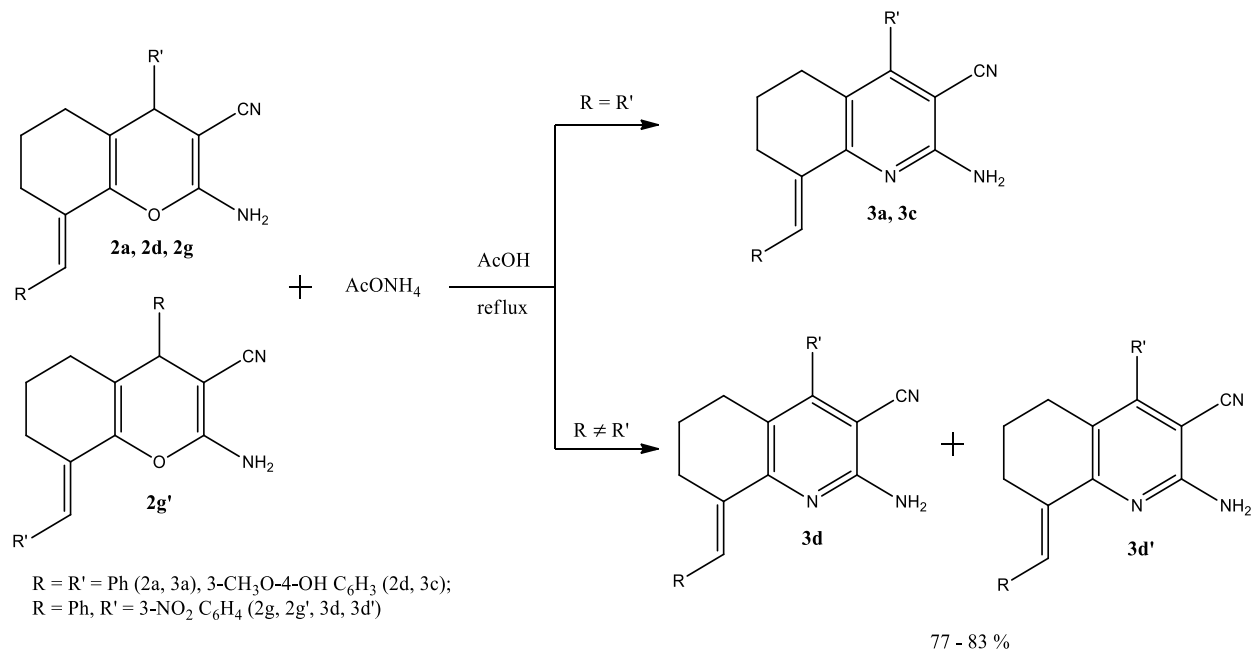
Спектральные характеристики 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	R'	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
3b	3-Рy	3-Рy	3401, 3326 (NH_2), 2948, 2860 (CH_2 алиц), 2208 (CN), 1618, 1557, 1476 (колебания пиридин. кольца), 986 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.73-1.81 (м., H^5), 2.41-2.48 (м. H^7), 2.80-2.89 (м., H^6), 5.15 (с., NH_2), 7.04 (с., $=\text{C-H}$), 7.29-8.74 (м., 2 x 3-Рy)	22.76 (C^5), 27.70 (C^6), 28.21 (C^7), 113.81 (CN), 118.56 ($=\text{C-H}$), 123.10-150.71 (2 x 3-Рy)	1.79/22.74 (H^5/C^5), 2.41/28.20 (H^7/C^7), 2.82/27.61 (H^6/C^6), 7.04/118.68 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
3d	Ph	3- NO_2 C_6H_4	3471, 3382 (NH_2), 2941, 2862 (CH_2 алиц), 2209 (CN), 1613, 1555, 1492 (колебания пиридин. кольца), 1528 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1348 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 982 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.64-1.85 (м., H^5), 2.32-2.48 (м. H^7), 2.78-2.90 (м., H^6), 5.16 (с., NH_2), 8.05 (с., $=\text{C-H}$), 7.23-8.29 (м., Ar)	-	1.73/22.64 (H^5/C^5), 2.44/27.69 (H^7/C^7), 2.83/27.42 (H^6/C^6), 8.05/127.87 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
3d'				1.64-1.85 (м., H^5), 2.32-2.48 (м. H^7), 2.78-2.90 (м., H^6), 5.12 (с., NH_2), 8.07 (с., $=\text{C-H}$), 7.23-8.29 (м., Ar)	-	1.73/22.64 (H^5/C^5), 2.44/27.69 (H^7/C^7), 2.83/27.42 (H^6/C^6), 8.06/131.71 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
3e	Ph	4- NO_2 C_6H_4	3451, 3373 (NH_2), 2934, 2860 (CH_2 алиц), 2209 (CN), 1590, 1552, 1493 (колебания пиридин. кольца), 1516 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1342 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 969 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.70-1.85 (м., H^5), 2.37-2.50 (м. H^7), 2.78-2.96 (м., H^6), 5.14 (с., NH_2), 7.78 (с., $=\text{C-H}$), 7.29-8.38 (м., Ar)	22.77 (C^5), 26.98 (C^7), 28.47 (C^6), 116.80 (CN), 133.81 ($=\text{C-H}$), 123.60-156.69 (Ar)	1.78/22.68 (H^5/C^5), 2.42/26.73 (H^7/C^7), 2.89/28.13 (H^6/C^6), 7.78/133.82 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
3e'				1.70-1.85 (м., H^5), 2.37-2.50 (м. H^7), 2.78-2.96 (м., H^6), 5.11 (с., NH_2), 7.82 (с., $=\text{C-H}$), 7.29-8.38 (м., Ar)	22.73 (C^5), 27.08 (C^7), 28.32 (C^6), 120.81 (CN), 138.08 ($=\text{C-H}$), 123.60-156.69 (Ar)	1.78/22.68 (H^5/C^5), 2.42/26.73 (H^7/C^7), 2.89/28.13 (H^6/C^6), 7.82/138.07 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)

3f	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	3448, 3353 (NH ₂), 2925, 2856 (CH ₂ алиц), 2833, 1443 (O-CH ₃), 2212 (CN), 1603, 1551, 1492 (колебания пиридин. кольца), 982 (δ =CH _{транс})	1.56-1.88 (м., H ⁵), 2.31-2.49 (м. H ⁷), 2.80-2.96 (м., H ⁶), 3.86 (с., OCH ₃), 5.10 (с., NH ₂), 7.98 (с., =C-H), 6.92-7.47 (м., Ar)	22.92 (C ⁵), 27.21 (C ⁷), 27.79 (C ⁶), 55.29 (OCH ₃), 114.10 (CN), 130.69 (=C-H), 127.28-160.01 (Ar)	1.74/22.59 (H ⁵ /C ⁵), 2.42/27.17 (H ⁷ /C ⁷), 2.86/27.87 (H ⁶ /C ⁶), 3.85/55.34 (OCH ₃ /OCH ₃), 7.98/130.53 (=C-H/ <u>=C-H</u>)
3f'				1.56-1.88 (м., H ⁵), 2.31-2.49 (м. H ⁷), 2.80-2.96 (м., H ⁶), 3.84 (с., OCH ₃), 5.10 (с., NH ₂), 8.02 (с., =C-H), 6.92-7.47 (м., Ar)	22.82 (C ⁵), 27.05 (C ⁷), 27.86 (C ⁶), 55.29 (OCH ₃), 113.72 (CN), 130.59 (=C-H), 127.28-160.01 (Ar)	1.74/22.59 (H ⁶ /C ⁶), 2.42/27.17 (H ⁵ /C ⁵), 2.86/27.87 (H ⁷ /C ⁷), 3.85/55.34 (OCH ₃ /OCH ₃), 8.02/130.72 (=C-H/ <u>=C-H</u>)
3g	Ph	3-Py	3409, 3307 (NH ₂), 2934, 2853 (CH ₂ алиц), 2209 (CN), 1643, 1551, 1480 (колебания пиридин.кольца), 983 (δ =CH _{транс})	1.70-1.83 (м., H ⁵), 2.44-2.49 (м., H ⁷), 2.78-2.97 (м., H ⁶), 5.15 (с., NH ₂), 7.98 (с., =C-H), 7.29-8.71 (м., Ar)	22.73 (C ⁵), 26.99 (C ⁷), 27.71 (C ⁶), 118.40 (CN), 126.63 (=C-H), 121.82- 156.79 (Ar)	1.77/22.69 (H ⁵ /C ⁵), 2.46/26.99 (H ⁷ /C ⁷), 2.88/27.92 (H ⁶ /C ⁶), 7.96/126.84 (=C-H/ <u>=C-H</u>)
3g'				1.70-1.83 (м., H ⁵), 2.44-2.49 (м., H ⁷), 2.78-2.97 (м., H ⁶), 5.12 (с., NH ₂), 8.05 (с., =C-H), 7.29-8.71 (м., Ar)	22.82 (C ⁵), 27.05 (C ⁷), 27.86 (C ⁶), 116.50 (CN), 131.44 (=C-H), 121.82- 156.79 (Ar + Csp ² хиолин.цикла)	1.77/22.69 (H ⁶ /C ⁶), 2.46/26.99 (H ⁵ /C ⁵), 2.88/27.92 (H ⁷ /C ⁷), 8.05/131.42 (=C-H/ <u>=C-H</u>)

Подтверждением промежуточного образования 2-аминохромен-3-карбонитрилов является встречный синтез 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **3a**, **3c**, **3d:3d'** на основе соответствующих 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a**, **2d**, **2g:2g'**, проведенный в тех же условиях.



Наличие вицинальных амино- и цианогрупп у полученных 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов создают перспективы их дальнейшей модификации с целью получения гибридных гетеросистем, в том числе и биологически активных.

2.2. Реакции 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов

Анализ литературных данных показал, что синтез 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов представлен более полно, а их реакции остаются мало- или неизученными, что предопределяет постановку исследований в этом направлении.

2.2.1. Избирательное N-ацилирование. Синтез N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)-ацетамидов и N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)-ацетамида

Известно, что реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов с избытком уксусного ангидрида протекают избирательно с участием аминогруппы с образованием N-диацетилпроизводного (длительное кипячение) [79], либо смеси моно- и диацетилпроизводных [84], а в присутствии каталитических количеств пиридина был выделен N-ацетиламинохроменкарбонитрил [75]. Используя литературные данные [75], мы провели реакции N-ацетилирования 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a**, **2d**, **2g**; **2g'** под действием 20-кратного избытка уксусного ангидрида (кипячение, пиридин). При этом были выделены N-(3-цианотетрагидрохромен-2-ил)ацетамиды **4a-4c**, **4c'** с выходами 48-91 % (табл. 2.2.1.1) [107]. Особенностью химического поведения хромена **2d**, содержащего в терминальных заместителях гидроксильные группы, является образование продукта O,N-бисацетилирования **4b**.

Наличие электроноакцепторного заместителя (3-нитрофенил) в структуре хроменов **2g**, **2g'** оказало благоприятное влияние на суммарный выход региоизомерных продуктов **4c:4c'** (91 %).

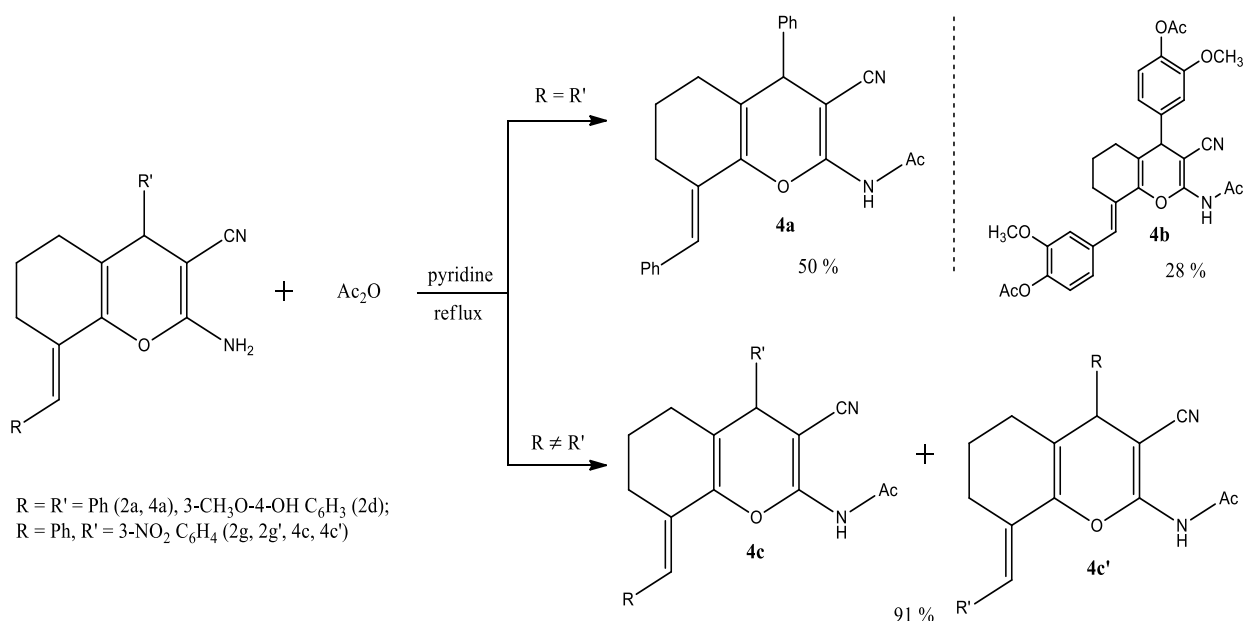
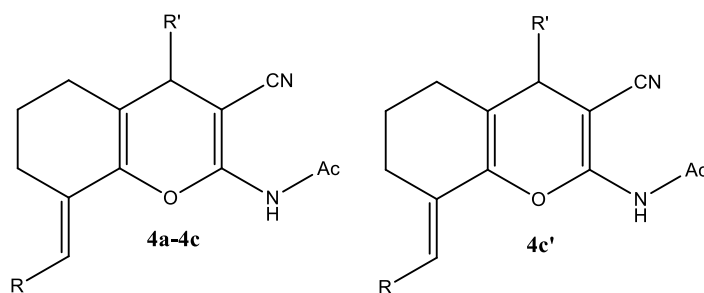


Таблица 2.2.1.1.

Характеристики N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамидов

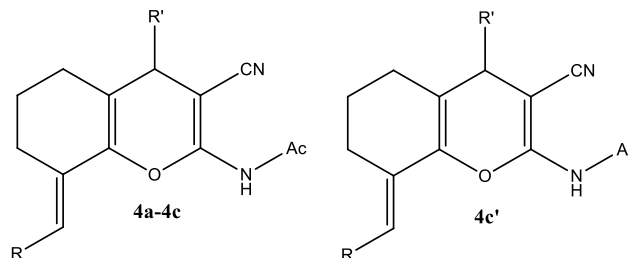


№ соединения	R	R'	R _f (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Выход, %	Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		
							C	H	N
4a	Ph	Ph	0.83	50	141-142	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	$\frac{78.03}{78.51}$	$\frac{5.64}{5.80}$	$\frac{7.59}{7.32}$
4b	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	0.53	48	125-127	C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₈	$\frac{66.23}{66.66}$	$\frac{5.64}{5.41}$	$\frac{5.59}{5.02}$
4c, 4c'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.80, 0.83	91 (1.1 : 1)	153-156	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	$\frac{69.71}{70.25}$	$\frac{4.54}{4.95}$	$\frac{9.60}{9.83}$

В ИК-спектрах хромен-2-илацетамидов **4a-4c**, **4c'** появляются валентные (~3430 см⁻¹) и деформационные (~1555 см⁻¹) колебания амидной группы при сохранении колебаний цианогруппы C≡N (2200 см⁻¹) (табл. 2.2.1.2) (Приложение, рис. № 8).

Об О-ацетилировании гидроксигрупп хромена **2d** свидетельствует наличие в протонном спектре трех синглетов протонов ацетильных групп (2.19, 2.32, 2.49 м.д.) при отсутствии сигналов протонов ОН групп. В ЯМР ¹H спектре смеси N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамидов **4c:4c'** наблюдаются удвоенные синглеты метильных протонов (2.48 м.д.), винильного протона (6.83 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H⁴; положение синглетов NH протонов **4c**, **4c'** невозможно установить из-за перекрытия мультиплетом ароматических протонов (Приложение, рис. № 9).

Спектральные характеристики N-(3-циано-хромен-2-ил)ацетамидов



№ соединения	R	R'	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
4a	Ph	Ph	3441, 1590 (NH-CO), 2931, 2866 (CH_2 алиц), 2186 (CN), 1744 (C=O), 1370 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1247 (C-O-C), 966 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.60-1.71 (м., H^5), 1.95-2.09 (м., H^7), 2.48 (с., CH_3), 2.57-2.77 (м., H^6), 4.20 (с., H^4), 6.83 (с., $=\text{C-H}$), 6.99 (с., NH), 7.25-7.43 (м., 2 x Ph)	22.01 (C^5), 25.46 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 26.93 (C^6), 27.21 (C^7), 45.61 (C^4), 91.52 (C^3), 113.89 (CN), 123.81 ($=\text{C-H}$), 127.1-129.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.98 (C^{8*}), 152.15 (C^2), 170.50 (C=O)	1.66/22.06 (H^5/C^5), 2.04/27.24 (H^7/C^7), 2.48/25.31 ($\text{CH}_3\text{-CO}/\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.55/26.91 (H^6/C^6), 4.02/41.40 (H^4/C^4), 6.82/119.41 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
4b	3- CH_3O -4-AcO C_6H_3	3- CH_3O -4-AcO C_6H_3	3435, 1554 (NH-CO), 2921, 2853 (CH_2 алиц), 2218 (CN), 1767 (C=O), 1381 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1267 (C-O-C), 982 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.62-1.71 (м., H^5), 2.01-2.12 (м., H^7), 2.19, 2.32, 2.49 (с., 3 x $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.58-2.77 (м., H^6), 3.84, 3.89 (с., 2 x CH_3O), 4.16 (с., H^4), 6.76 (с., $=\text{C-H}$), 7.21 (с., NH), 7.25-7.43 (м., 2 x Ar)	20.71, 23.93, 25.90 (3 x $\text{CH}_3\text{-CO}$), 21.95 (C^5), 26.90 (C^6), 27.20 (C^7), 45.61 (C^4), 55.90, 56.15 (2 x CH_3O), 114.23 (CN), 123.17 ($=\text{C-H}$), 120.13-152.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.68, 169.18, 170.46 (C=O)	1.66/23.12 (H^5/C^5), 2.08/27.24 (H^7/C^7), 2.19/23.67, 2.32/20.40, 2.49/25.65 ($\text{CH}_3\text{-CO}/\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.68/25.65 (H^6/C^6), 3.84/55.83, 3.89/56.22 ($\text{CH}_3\text{O}/\text{CH}_3\text{O}$), 4.15/45.50 (H^4/C^4), 6.76/123.04 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
4c	Ph	3- NO_2 C_6H_4	3431, 1601 (NH-CO), 2928, 2860 (CH_2 алиц), 2189 (CN), 1735 (C=O), 1529 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1349 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 1340 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1251 (C-O-C), 976 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.61-1.77 (м., H^5), 2.00-2.10 (м., H^7), 2.50 (с., CH_3), 2.59-2.77 (м., H^6), 4.22 (с., H^4), 6.89 (с., $=\text{C-H}$), 7.36-8.23 (м., Ar + NH)	21.85 (C^5), 25.42 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 26.85 (C^6), 27.14 (C^7), 45.62 (C^4), 115.78 (CN), 121.45 ($=\text{C-H}$), 121.76-139.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.44 (C=O)	1.69/22.02 (H^5/C^5), 2.05/27.28 (H^7/C^7), 2.51/25.31 ($\text{CH}_3\text{-CO}/\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.68/26.70 (H^6/C^6), 4.23/45.83 (H^4/C^4), 6.84/121.30 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
4c'			1529 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1349 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 1340 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1251 (C-O-C), 976 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.61-1.77 (м., H^5), 2.00-2.10 (м., H^7), 2.47 (с., CH_3), 2.59-2.77 (м., H^6), 4.09 (с., H^4), 7.03 (с., $=\text{C-H}$), 7.36-8.23 (м., Ar + NH)	22.09 (C^5), 25.39 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), 27.14 (C^6), 27.41 (C^7), 45.46 (C^4), 117.23 (CN), 120.23 ($=\text{C-H}$), 121.76-139.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.52 (C=O)	1.69/22.02 (H^5/C^5), 2.05/27.28 (H^7/C^7), 2.46/25.13 ($\text{CH}_3\text{-CO}/\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.68/26.70 (H^6/C^6), 3.98/45.41 (H^4/C^4), 6.90/120.20 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)

По интегральной интенсивности удвоенных сигналов протонов CH_3 , H^4 и $=\text{C}-\text{H}$ в ЯМР ^1H спектре ацетамидов определено соотношение изомеров **4c:4c'**, равное 1.1 : 1.0, что соответствует соотношению региоизомеров субстратов **2g:2g'**

В спектрах ЯМР ^{13}C ключевыми являются сигналы атомов углерода $\text{C}=\text{O}$ (~ 170 м.д.) и метильной группы (21-25 м.д.) при сохранении сигнала цианогруппы (113-115 м.д.) (Приложение, рис. № 10).

С помощью двумерных спектров HSQC установлены корреляции метиновых протонов пиранового цикла с sp^3 -гибридным атомом углерода (~ 4.2/44 м.д./м.д. (H^4/C^4)), метильной группы (~ 2.3/21.30 м.д./м.д. (CH_3/CH_3)) и арилиденового фрагмента $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ (~ 6.8/121 м.д./м.д. ($=\text{C}-\text{H}/=\text{C}-\text{H}$)) (табл. 2.2.1.1.5.). В HSQC спектре соединения **4b** наблюдаются три кросс-пика метильных протонов ацильных групп и соответствующих sp^3 -гибридных атомов углерода (CH_3-CO) (рис. 2.2.1.1) (Приложение, рис. № 11).

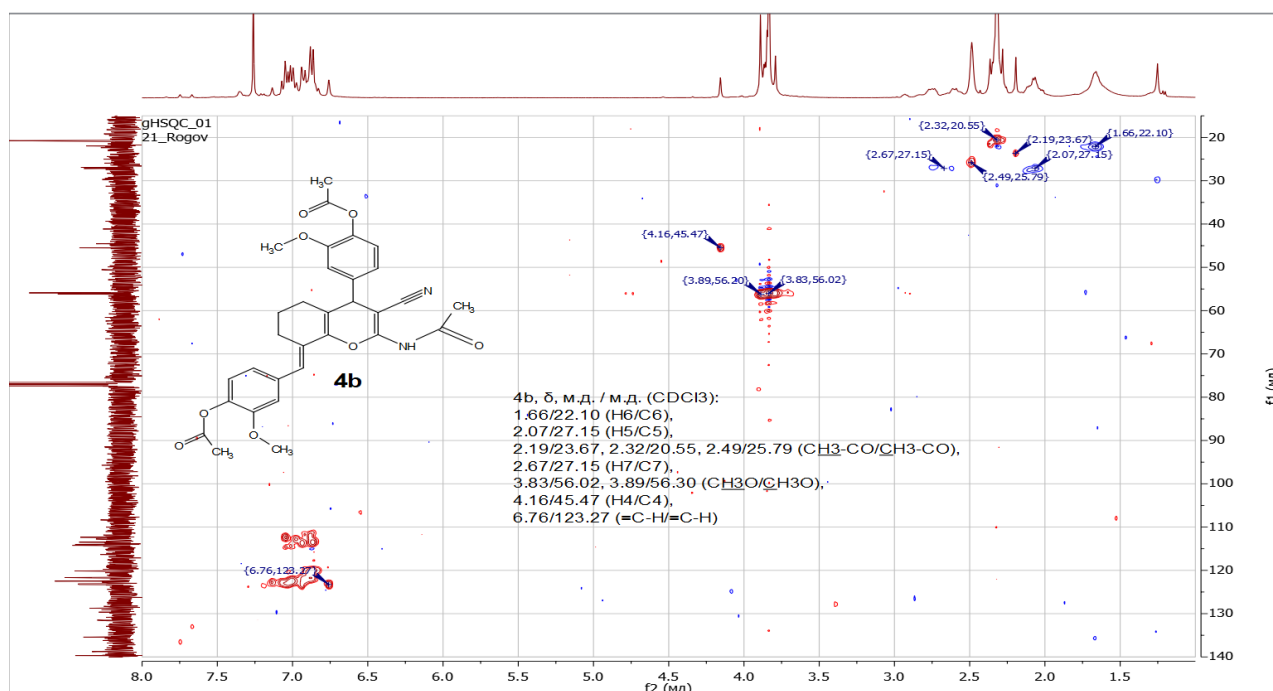


Рис. 2.2.1.1. HSQC спектр (E)-4-((2-ацетамидо-4-(4-ацетокси-3-метоксифенил)-3-циано-6,7,8,9-тетрагидро-4H-хромен-8(5H)-илиден)метил)-2-метоксифенила ацетата (**4b**)

Ацетилирование 2-аминохинолин-3-карбонитрилов проведено нами впервые на одном примере. Так, при кипячении 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила **3a** в уксусном ангидриде в присутствии

пиридина был выделен N-(3-цианотетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид **5a** (84 %), состав и строение которого подтверждены элементным анализом и спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H).

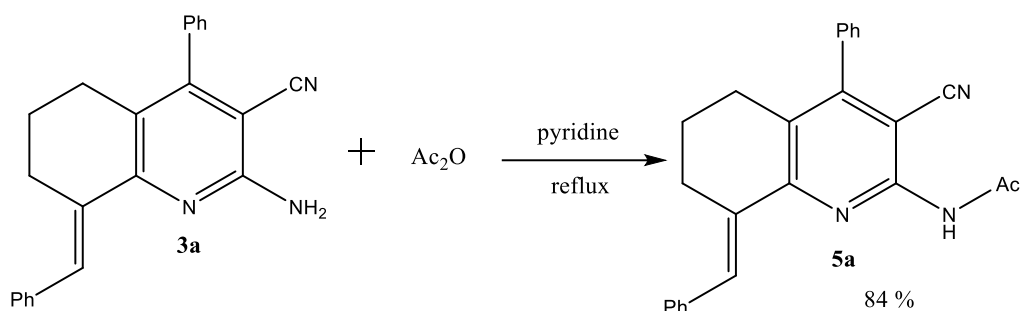
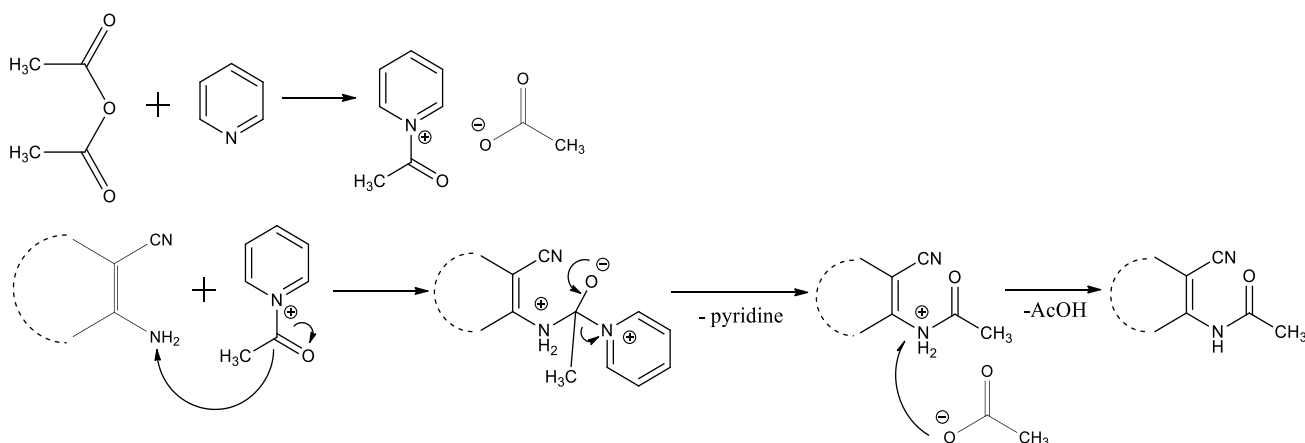


Схема N-ацетилирования 2-амино-тетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов включает образование ацилпиридиниевого катиона, его электрофильную атаку аминогруппы.



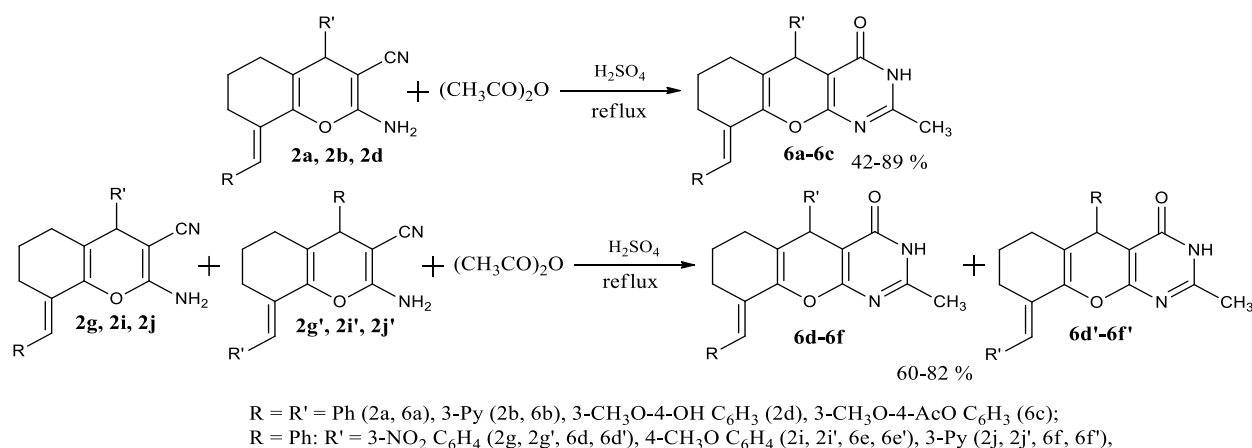
При замене пиридина на кислотный катализатор (H_2SO_4) реакции протекают в ином направлении — с одновременным участием вицинальных амино- и цианогрупп.

2.2.2. Аннелирование пиримидинового цикла. Синтез 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-онов

Вицинальное расположение амино- и цианогрупп в 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилах благоприятно для гетероаннелирования. В литературе известны многочисленные примеры аннелирования пиримидинового цикла к 2-аминохромен-3-карбонитрилам (4,8-С-замещенные

аминотетрагидрохроменкарбонитрилы изучены на двух представителях [70, 79]). В меньшей степени представлены реакции 2-аминохиолин-3-карбонитрилов, а 4,8-С-замещенные аминотетрагидрохиолинкарбонитрилы вовсе не использовались. Универсальным подходом к аннелированию пиримидинового цикла при участии amino- и цианогрупп является взаимодействие 2-аминохромен(хиолин)-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты [75, 78].

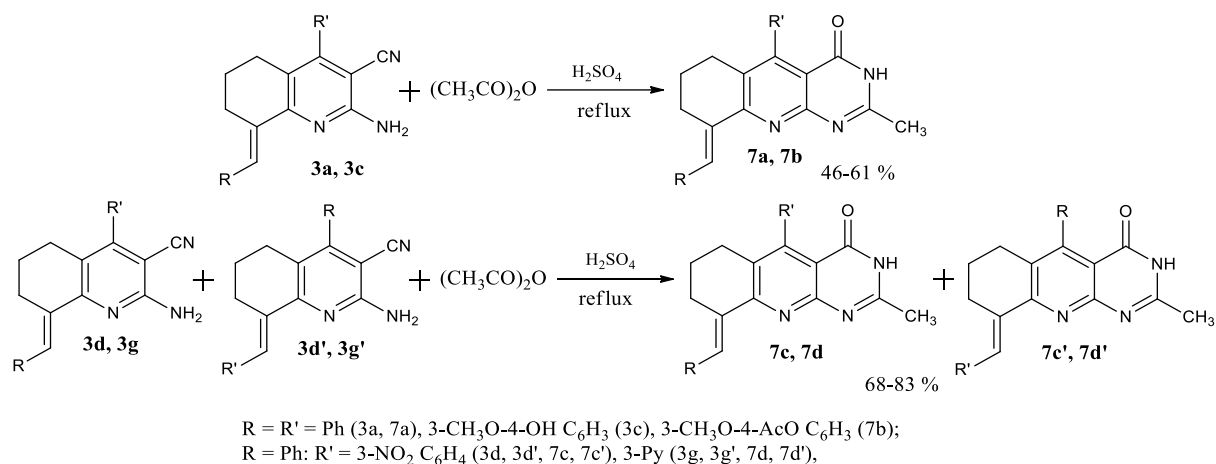
Субстратами служили 2-аминохромен-3-карбонитрилы **2a**, **2b**, **2d**, **2g:2g'**, **2i:2i'**, **2j:2j'**. Их реакции с уксусным ангидридом, взятым в 20-кратном избытке (растворитель и реагент), в присутствии каталитических количеств серной кислоты протекали 13-18 часов и привели к образованию ранее неизвестных 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов в виде индивидуальных веществ (**6a-6c**) и изомеров (**6d:6d'-6f:6f'**) с выходами 42-89 % [107].



Наряду с гетероаннелированием, при использовании 2-аминохромен-3-карбонитрила **2d**, содержащего гидроксигруппы в арильных заместителях, протекает О-ацетилирование с образованием 4-(9-(4-ацетокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-4-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-2-метоксифенила ацетатв (**6c**).

Результаты по аннелированию пиримидинового цикла к 2-аминохромен-3-карбонитрилам предопределили изучение аналогичных превращений их функциональных аналогов – 2-аминохиолин-3-карбонитрилов **3a**, **3c**, **3d:3d'**, **3g:3g'** в тех же условиях, что привело к образованию 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хиолин-4(3Н)-онов **7a-7d**, **7c'**, **7d'** с выходами 46-83 %

[110]. Для 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**3c**) также протекало О-ацилирование с участием гидроксигрупп арильных заместителей. Характеристики полученных хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов представлены в таблице 2.2.2.1.



С целью исключения из сферы реакции агрессивной серной кислоты нами впервые был выбран в качестве альтернативы углеродный кислотный катализатор – оксид графена (ОГ), который был ранее успешно использован в реакциях этерификации, альдольной конденсации, Михаэля и др. [111].

Используемый нами оксид графена* (рис. 2.2.2.1) представляет собой частицы со средним модалым размером 30 мкм и периодически повторяющимися слоями толщиной < 0.1 мкм, содержащие на своей поверхности карбоксильные, гидроксильные, карбонильные, эпоксидные группы.

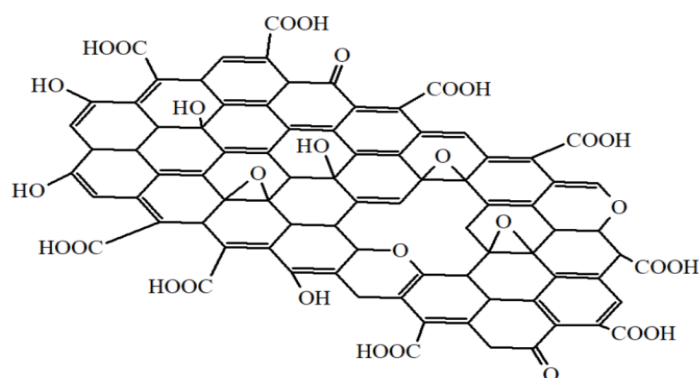
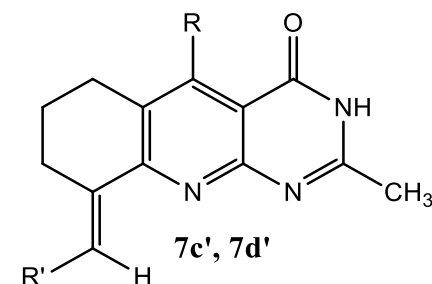
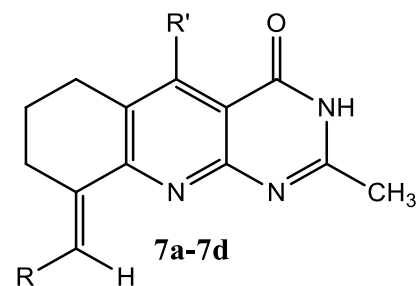
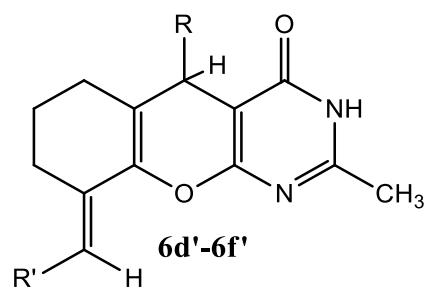
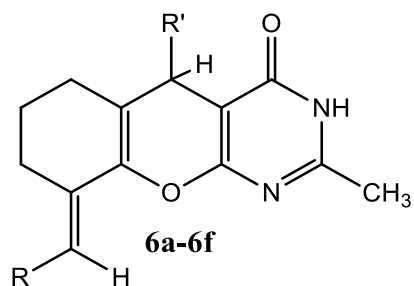


Рис. 2.2.2.1. Структура монослоя оксида графена

* Работа выполнена совместно с Брудником С.В. - аспирантом кафедры «Химия и химическая технология» Саратовского государственного технического университета имени Гагарина Ю.А.

Таблица 2.2.2.1.

Условия и характеристики 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов



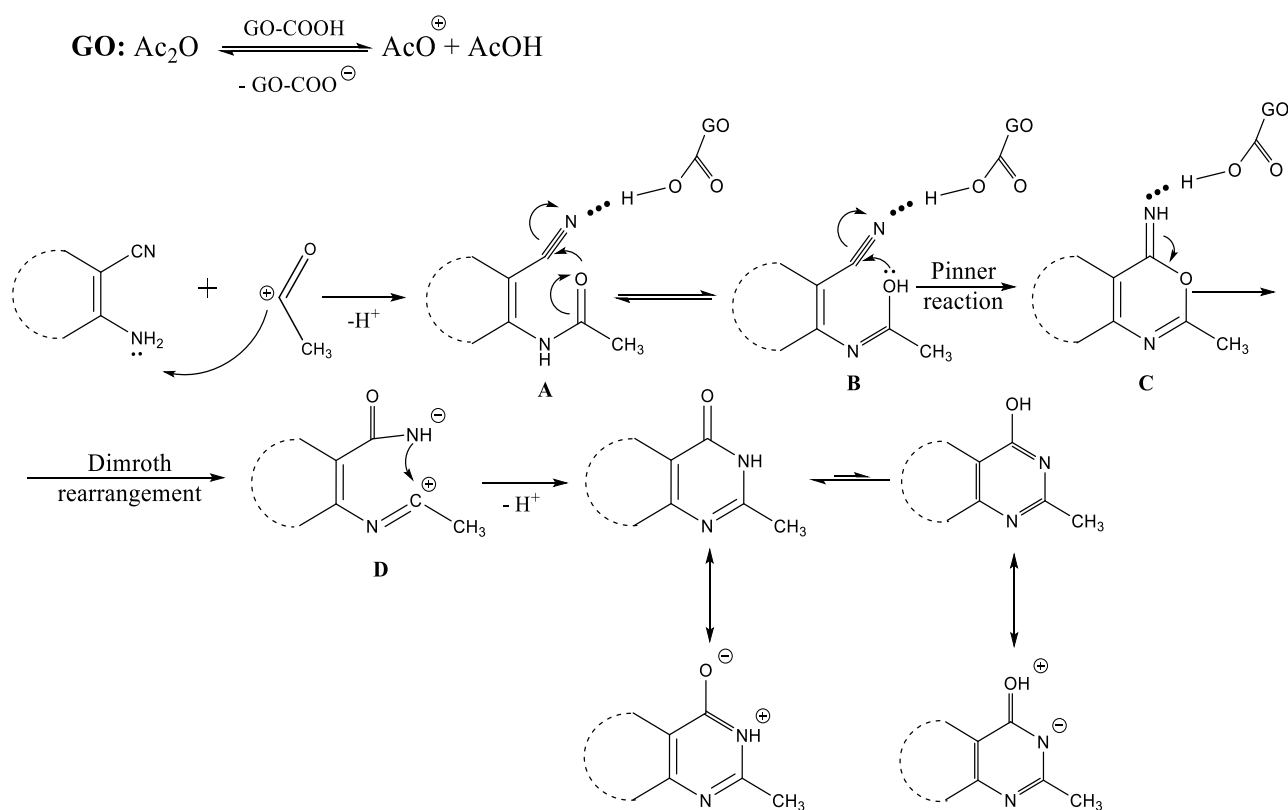
№ соединения	R	R'	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Катализатор				Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		
				H ₂ SO ₄		ОГ				C	H	N
				Время, час	Выход, %	Время, час	Выход, %					
6a	Ph	Ph	0.37	14	89	7	77	262-265	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	$\frac{79.02}{78.51}$	$\frac{5.98}{5.80}$	$\frac{7.21}{7.32}$
6b	3-Py	3-Py	0.40	13	64	8	53	283-285	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂	$\frac{71.74}{71.86}$	$\frac{5.21}{5.24}$	$\frac{13.96}{14.57}$
6c	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	0.16	16	42	-*	-	247-249	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	$\frac{79.02}{78.51}$	$\frac{5.98}{5.80}$	$\frac{7.21}{7.32}$
6d, 6d'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.18; 0.23	18	$\frac{77}{(1.1 : 1)}$	12	$\frac{57}{(1.1 : 1)}$	268-271	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	$\frac{69.89}{70.25}$	$\frac{4.77}{4.95}$	$\frac{9.49}{9.83}$
6e, 6e'	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	0.10; 0.08	13	$\frac{60}{(1 : 1.5)}$	-	-	203-205	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	$\frac{75.23}{75.71}$	$\frac{5.54}{5.86}$	$\frac{7.23}{6.79}$
6f, 6f'	Ph	3-Py	0.52; 0.62	17	$\frac{82}{(1.1 : 1)}$	9.5	$\frac{61}{(1.1 : 1)}$	253-256	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	$\frac{74.60}{75.18}$	$\frac{5.74}{5.52}$	$\frac{11.33}{10.96}$
7a	Ph	Ph	0.37	13	61	7	55	262-265	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	$\frac{79.02}{79.13}$	$\frac{4.98}{5.58}$	$\frac{11.21}{11.07}$

7b	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-OAc C ₆ H ₃	0.85	15	46	-	-	272-274	C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₇	$\frac{67.78}{67.02}$	$\frac{5.34}{5.26}$	$\frac{8.21}{7.56}$
7c, 7c'	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	0.09; 0.07	12	83 (1.3 : 1)	9	57 (1.3 : 1)	253-256	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	$\frac{70.08}{70.74}$	$\frac{4.53}{4.75}$	$\frac{12.72}{13.20}$
7d, 7d'	Ph	3-Py	0.56; 0.48	15	68 (1.2 : 1)	8.5	65 (1.2 : 1)	237-242	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	$\frac{74.94}{75.77}$	$\frac{4.73}{5.30}$	$\frac{14.33}{14.73}$

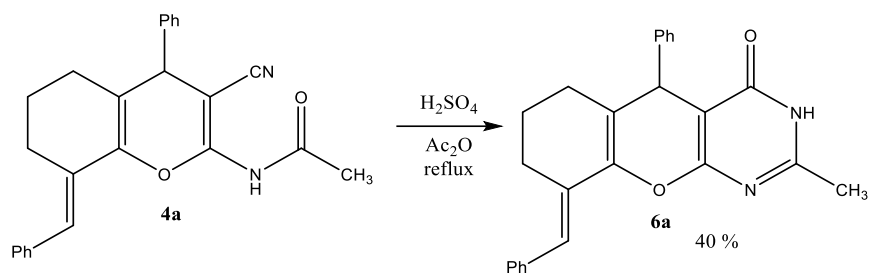
*реакции не проводились в данных условиях

Применение гетерогенного ОГ вместо H_2SO_4 сократило продолжительность реакций с 13-18 до 7-12 часов (для аминохроменкарбонитрилов) и с 12-15 до 7-9 часов (для аминохинолин-3-карбонитрилов) при некотором снижении выходов [112].

Вероятная схема образования продуктов включает кислотно-катализируемую оксидом графена активацию ацетилирующего реагента (формирование ацетилкатиона), образование ацетамида **A**, амид-имидную таутомерию **A**→**B**, внутримолекулярную реакцию Пиннера **B**→**C** и перегруппировку Димрота (обмен местами между циклическим атомом кислорода и экзоциклическим атомом азота) **C**→**D**. Из возможных таутомерных форм (лактим-лактама) продуктов реализуется наиболее стабильная лактамная форма (наличие в резонансной структуре ароматического пиримидинового кольца и отрицательного заряда на наиболее электроотрицательном атоме кислорода).



Подтверждением этой схемы явился встречный синтез хромено[2,3-d]пиримидинона **6a** на основе N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)ацетамида **4a** в тех же условиях реакции (избыток уксусного ангидрида, каталитические количества серной кислоты).



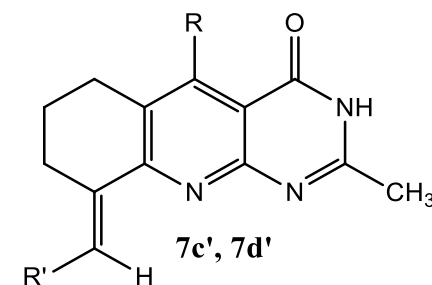
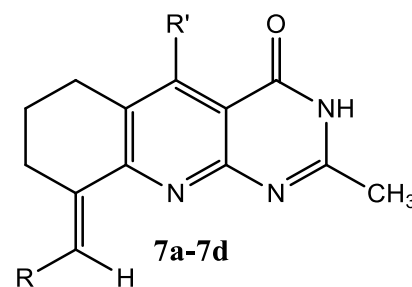
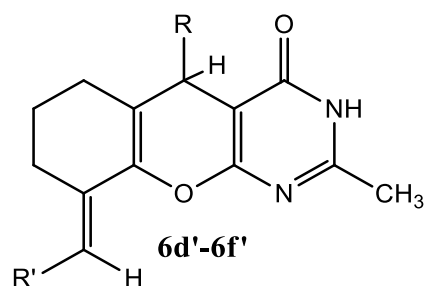
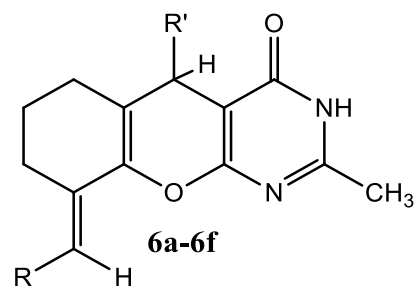
В ИК-спектрах хроменопиримидинов **6a-6f**, **6d'-6f'** и пиримидохинолинов **7a-7d**, **7c'**, **7d'** присутствуют интенсивные полосы валентных и деформационных колебаний амид I (3450 см^{-1}), C=O группы (1661 см^{-1}), амид II (1600 см^{-1}), связей $\text{CH}_3\text{-C}$ (1360 см^{-1}) и C-O-C (1257 см^{-1}) при отсутствии полосы поглощения цианогруппы, характерной для исходных аминохромен(хинолин)карбонитрилов (табл. 2.2.2.2) (Приложение, рис. № 12, 17).

В спектре ЯМР ^1H соединений **6a-6f**, **6d'-6f'**, **7a-7d**, **7c'**, **7d'** регистрируются синглеты протона NH (~ 12.5 м.д.), метильных протонов (~ 2.2 м.д.), винильного протона (~ 7.2 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H^5 (~ 4.4 м.д.) (Приложение, рис. № 13, 18). Смещение сигналов H^5 протонов хроменопиримидинов **6a-6f**, **6d'-6f'** в слабопольную область обусловлено электроноакцепторным влиянием пиримидинового фрагмента. Удвоение синглетов протонов CH_3 , NH и $=\text{C-H}$ в ЯМР ^1H спектрах хроменопиримидинов **6d:6d'-6f:6f'** (а также H^5) и пиримидохинолинов **7c:7c'**, **7d:7d'** подтверждает наличие изомеров, соотношения которых соответствуют соотношениям региоизомерных субстратов.

В спектрах ЯМР ^{13}C ключевыми являются сигналы атомов углерода C=O ($162\text{-}170$ м.д.) и метильной группы (~ 21.30 м.д.) при отсутствии сигнала цианогруппы (Приложение, рис. № 14).

Таблица 2.2.2.2.

Спектральные характеристики 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов



№ соединения	R	R'	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.	Спектр HMBC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
6a	Ph	Ph	3431, 1590 (NH-CO), 2938, 2863 (CH_2 алиц), 1737 (C=O), 1355 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1257 (C-O-C), 969 (δ $=\text{CH}_{\text{транс}}$).	1.58-1.69 (м., H^6), 2.03-2.10 (м., H^8), 2.30 (с., CH_3), 2.60-2.78 (м., H^7), 4.40 (с., H^5), 7.19 (с., $=\text{C-H}$), 7.21-7.35 (м., 2 x Ph), 12.94 (с., NH)	21.21 (CH_3), 22.38 (C^6), 27.12 (C^7), 27.59 (C^8), 41.37 (C^5), 100.22 (C^{4*}), 116.24 (C^{5*}), 123.22 ($=\text{C-H}$), 128.06-128.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.38 (C^9), 143.08 (C^{9*}), 157.80 (C^2), 162.20 (C^{10*}), 165.17 (C=O)	1.63/22.68 (H^6/C^6), 2.06/27.49 (H^8/C^8), 2.30/21.21 (CH_3/CH_3), 2.68/26.81 (H^7/C^7), 4.39/41.52 (H^5/C^5), 7.18/123.22 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)	2.29/157.80 (CH_3/C^2), 4.40/116.24 (H^5/C^{5*}), 4.40/129.38 (H^5/C^9), 4.40/142.08 (H^5/C^{9*}), 4.40/162.20 ($\text{H}^5/\text{C}^{10*}$), 4.40/165.17 ($\text{H}^5/\text{C=O}$), 7.19/27.08 ($=\text{C-H}/=\text{C}^7$), 7.19/142.08 ($=\text{C-H}/\text{C}^{9*}$)
6b	3-Py	3-Py	3423, 1602 (NH-CO), 2924, 2853 (CH_2 алиц), 1741 (C=O), 1357 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1254 (C-O-C), 979 (δ $=\text{CH}_{\text{транс}}$)	1.66-1.73 (м., H^6), 2.18-2.23 (м., H^8), 2.39 (с., CH_3), 2.66-2.82 (м., H^7), 4.46 (с., H^5), 7.09 (с., $=\text{C-H}$), 7.29-8.64 (м., 2 x 3-Py), 11.26 (с., NH)	-	1.70/22.09 (H^6/C^6), 2.22/27.31 (H^8/C^8), 2.39/20.55 (CH_3/CH_3), 2.74/26.68 (H^7/C^7), 4.46/38.92 (H^5/C^5), 7.09/119.07 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)	-

6c	3-CH ₃ O-4-AcO C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4-AcO C ₆ H ₃	3431, 1601 (<u>NH</u> -CO), 2925, 2866 (CH ₂ алици), 1760 (C=O), 1365 (CH ₃ -C), 1253 (C-O-C), 982 (δ =CH _{транс})	1.62-1.71 (м., H ⁶), 2.06-2.14 (м., H ⁸), 2.28, 2.32, 2.33 (с., 3 x <u>CH₃</u> -CO), 2.61-2.77 (м., H ⁷), 3.79, 3.83 (с., 2 x CH ₃ O), 4.41 (с., H ⁵), 6.89-7.03 (м., Ar), 7.14 (с., =C-H), 12.74 (с., NH)	20.71, 21.31 (CH ₃), 22.37 (C ⁶), 27.13 (C ⁷), 27.60 (C ⁸), 41.23 (C ⁵), 55.85, 55.91 (OCH ₃), 100.04 (C ^{4*}), 116.31 (C ^{5*}), 122.73 (=C-H), 120.66-141.77 (C _{аром}), 157.82 (C ²), 164.99, 168.98, 169.16 (C=O)	1.67/22.54 (H ⁶ /C ⁶), 2.10/27.49 (H ⁸ /C ⁸), 2.28/20.53, 2.32/20.54, 2.35/21.24 (<u>CH₃</u> / <u>CH₃</u>), 2.71/27.09 (H ⁷ /C ⁷), 3.79/55.91, 3.83/55.88 (CH ₃ O), 4.41/41.18 (H ⁵ /C ⁵), 7.14/122.85 (=C- <u>H</u> /=C-H)	2.33/157.68 (CH ₃ /C ₂), 4.41/165.18 (H ⁵ /C=O)
6d	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3432, 1568 (<u>NH</u> -CO), 2928, 2859 (CH ₂ алици), 1731 (C=O), 1522 (δ _{ас} NO ₂), 1345 (δ _s NO ₂), 1333 (CH ₃ -C), 1257 (C-O-C), 979 (δ =CH _{транс})	1.63-1.72 (м., H ⁶), 2.07-2.14 (м. H ⁸), 2.33 (с., CH ₃), 2.63-2.78 (м., H ⁷), 4.42 (с., H ⁵), 7.20 (с., =C-H), 7.27-8.28 (м., Ar), 12.86 (с., NH)	21.24 (CH ₃), 22.21 (C ⁶), 27.01 (C ⁷), 27.49 (C ⁸), 41.39 (C ⁵), 100.16 (C ^{4*}), 117.49-135.62 (C _{аром}), 120.81 (=C-H), 157.90 (C ²), 165.05 (C=O)	1.67/22.20 (H ⁶ /C ⁶), 2.20/27.27 (H ⁸ /C ⁸), 2.32/21.21 (<u>CH₃</u> / <u>CH₃</u>), 2.69/26.85 (H ⁷ /C ⁷), 4.42/41.39 (H ⁵ /C ⁵), 7.20/120.75 (=C- <u>H</u> /=C-H)	2.33/157.87 (CH ₃ /C ₂), 4.41/162.08 (H ⁵ /C=O)
6d'				1.63-1.72 (м., H ⁶), 2.07-2.14 (м. H ⁸), 2.36 (с., CH ₃), 2.63-2.78 (м., H ⁷), 4.04 (с., H ⁵), 7.23 (с., =C-H), 7.27-8.28 (м., Ar), 13.05 (с., NH)	21.30 (CH ₃), 22.23 (C ⁶), 27.21 (C ⁷), 27.63 (C ⁸), 41.77 (C ⁵), 99.14 (C ^{4*}), 117.49-135.62 (C _{аром}), 124.26 (=C-H), 158.48 (C ²), 167.30 (C=O)	1.67/22.20 (H ⁶ /C ⁶), 2.20/27.27 (H ⁸ /C ⁸), 2.37/21.36 (<u>CH₃</u> / <u>CH₃</u>), 2.69/26.85 (H ⁷ /C ⁷), 4.04/43.71 (H ⁵ /C ⁵), 7.23/124.26 (=C- <u>H</u> /=C-H)	2.36/158.44 (CH ₃ /C ₂), 4.04/167.42 (H ⁵ /C=O)
6e	Ph	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	3435, 1510 (<u>NH</u> -CO), 2927, 2855 (CH ₂ алици), 1761 (C=O), 1342 (CH ₃ -C), 1255 (C-O-C), 976 (δ =CH _{транс})	1.59-1.70 (м., H ⁶), 2.02-2.12 (м. H ⁸), 2.31 (с., CH ₃), 2.59-2.78 (м., H ⁷), 3.75 (с., CH ₃ O), 4.39 (с., H ⁵), 7.13 (с., =C-H), 6.79-7.34 (м., Ar), 13.03 (с., NH)	21.21 (CH ₃), 22.41 (C ⁶), 27.15 (C ⁷), 27.55 (C ⁸), 40.41 (C ⁴), 55.25 (CH ₃ O), 100.16 (C ^{4*}), 126.57-143.15 (C _{аром}), 123.12 (=C-H), 157.70 (C ²), 165.27 (C=O)	1.63/22.58 (H ⁶ /C ⁶), 2.07/27.31 (H ⁸ /C ⁸), 2.32/21.21 (<u>CH₃</u> / <u>CH₃</u>), 2.69/26.92 (H ⁷ /C ⁷), 3.74/55.20 (CH ₃ O), 4.39/41.40 (H ⁵ /C ⁵), 7.14/122.76 (=C- <u>H</u> /=C-H)	2.32/157.70 (CH ₃ /C ₂), 4.39/165.23 (H ⁵ /C=O)
6e'				1.59-1.70 (м., H ⁶), 2.02-2.12 (м. H ⁸), 2.31 (с., CH ₃), 2.59-2.78 (м., H ⁷),	21.21 (CH ₃), 22.41 (C ⁶), 27.15 (C ⁷), 27.55 (C ⁸), 41.20 (C ⁴), 55.25 (CH ₃ O), 100.16	1.63/22.58 (H ⁶ /C ⁶), 2.07/27.31 (H ⁸ /C ⁸), 2.32/21.21 (<u>CH₃</u> / <u>CH₃</u>),	2.32/157.70 (CH ₃ /C ₂), 4.35/162.38 (H ⁵ /C=O)

				3.81 (с., CH ₃ O), 4.35 (с., H ⁵), 7.18 (с., =C-H), 6.79-7.34 (м., Ar), 13.03 (с., NH)	(C ^{4'}), 126.57-143.15 (C _{аром}), 122.87 (=C-H), 157.70 (C ²), 162.29 (C=O)	2.69/26.92 (H ⁷ /C ⁷), 3.82/55.29 (CH ₃ O), 4.35/40.47 (H ⁵ /C ⁵), 7.18/123.17 (=C-H/=C-H)	
6f	Ph	3-Py	3425, 1551 (NH-CO), 2929, 2863 (CH ₂ алиц), 1725 (C=O), 1666, 1603, 1489 (колебания пиридин. кольца), 1332 (CH ₃ -C), 1254 (C-O-C), 981 (δ =CH _{транс})	1.58-1.75 (м., H ⁶), 1.98-2.10 (м. H ⁸), 2.35 (с., CH ₃), 2.53-2.82 (м., H ⁷), 4.45 (с., H ⁵), 6.92 (с., =C-H), 7.09-8.82 (м., Ar), 12.38 (с., NH)	-	1.64/22.12 (H ⁶ /C ⁶), 2.03/27.26 (H ⁸ /C ⁸), 2.34/21.45 (CH ₃ /CH ₃), 2.69/26.99 (H ⁷ /C ⁷), 4.45/39.19 (H ⁵ /C ⁵), 6.92/120.05 (=C-H/=C-H)	2.35/158.11 (CH ₃ /C ₂), 4.45/162.23 (H ⁵ /C=O)
6f'				1.58-1.75 (м., H ⁶), 1.98-2.10 (м. H ⁸), 2.19 (с., CH ₃), 2.53-2.82 (м., H ⁷), 4.41 (с., H ⁵), 6.99 (с., =C-H), 7.09-8.82 (м., Ar), 12.30 (с., NH)	-	1.64/22.12 (H ⁶ /C ⁶), 2.03/27.26 (H ⁸ /C ⁸), 2.18/23.45 (CH ₃ /CH ₃), 2.69/26.99 (H ⁷ /C ⁷), 4.40/41.33 (H ⁵ /C ⁵), 6.99/124.36 (=C-H/=C-H)	2.19/157.85 (CH ₃ /C ₂), 4.41/161.88 (H ⁵ /C=O)
7a	Ph	Ph	3426, 1548 (NH-CO), 2929, 2853 (CH ₂ алиц), 1770 (C=O), 1668, 1601, 1488 (колебания пиридин. кольца), 1349 (CH ₃ -C), 977 (δ =CH _{транс})	1.78-1.86 (м., H ⁶), 2.52 (с., CH ₃), 2.65-2.72 (м., H ⁸), 2.89-3.03 (м., H ⁷), 7.19-7.81 (м., 2 x Ph), 8.17 (с., =C-H), 12.00 (с., NH)	-	1.84/23.15 (H ⁶ /C ⁶), 2.53/21.75 (CH ₃ /CH ₃), 2.68/28.64 (H ⁸ /C ⁸), 2.97/28.28 (H ⁷ /C ⁷), 8.18/133.63 (=C-H/=C-H)	-
7b	3-CH ₃ O-4- AcO C ₆ H ₃	3-CH ₃ O-4- AcO C ₆ H ₃	3416, 1553 (NH-CO), 2921, 2834 (CH ₂ алиц), 1765 (C=O), 1654, 1593, 1488 (колебания пиридин. кольца), 1347 (CH ₃ -C), 986 (δ =CH _{транс})	1.64-1.80 (м., H ⁶), 2.44-2.65 (м., H ⁸), 2.31, 2.34, 2.39 (с., 3 x CH ₃ -CO), 2.72-2.96 (м., H ⁷), 3.79, 3.83 (с., 2 x CH ₃ O), 6.72-7.49 (м., Ar), 8.03 (с., =C-H), 10.90 (с., NH)	-	-	-
7c	Ph	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3432, 1568 (NH-CO), 2926, 2856 (CH ₂ алиц),	1.74-1.85 (м., H ⁶), 2.48 (с., CH ₃), 2.57-2.61 (м.	-	1.79/22.27 (H ⁶ /C ⁶), 2.48/24.58 (CH ₃ /CH ₃),	-

			1731 (C=O), 1631, 1598, 1481 (колебания пиридин. кольца), 1528 (δ_{as} NO ₂), 1345 (δ_s NO ₂), 1332 (CH ₃ -C), 981 (δ =CH _{транс})	H ⁸), 2.86-2.99 (м., H ⁷), 7.30-8.38 (м., Ar), 8.08 (с., =C-H), 12.17 (с., NH)		2.59/27.38 (H ⁸ /C ⁸), 2.91/28.18 (H ⁷ /C ⁷), 8.08/128.72 (=C- <u>H</u> /= <u>C</u> -H)	
7c'				1.74-1.85 (м., H ⁶), 2.42 (с., CH ₃), 2.57-2.61 (м. H ⁸), 2.86-2.99 (м., H ⁷), 7.30-8.38 (м., Ar), 8.30 (с., =C-H), 12.94 (с., NH)	-	1.79/22.27 (H ⁶ /C ⁶), 2.42/23.83 (CH ₃ / <u>CH</u> ₃), 2.59/27.38 (H ⁸ /C ⁸), 2.91/28.18 (H ⁷ /C ⁷), 8.30/124.25 (=C- <u>H</u> /= <u>C</u> -H)	-
7d	Ph	3-Py	3423, 1554 (<u>NH</u> -CO), 2935, 2862 (CH ₂ алиц), 1724 (C=O), 1664, 1607, 1491 (колебания пиридин. кольца), 1365 (CH ₃ -C), 977 (δ =CH _{транс})	1.73-1.84 (м., H ⁶), 2.42 (с., CH ₃), 2.64-2.70 (м. H ⁸), 2.86-2.95 (м., H ⁷), 7.29-8.75 (м., Ar), 8.05 (с., =C-H), 12.19 (с., NH)	-	1.80/22.35 (H ⁶ /C ⁶), 2.42/26.17 (CH ₃ / <u>CH</u> ₃), 2.68/27.95 (H ⁸ /C ⁸), 2.89/27.30 (H ⁷ /C ⁷), 8.05/128.58 (=C- <u>H</u> /= <u>C</u> -H)	-
7d'				1.73-1.84 (м., H ⁶), 2.47 (с., CH ₃), 2.64-2.70 (м. H ⁸), 2.86-2.95 (м., H ⁷), 7.29-8.75 (м., Ar), 8.13 (с., =C-H), 12.87 (с., NH)	-	1.80/22.35 (H ⁶ /C ⁶), 2.46/25.03 (CH ₃ / <u>CH</u> ₃), 2.68/27.95 (H ⁸ /C ⁸), 2.89/27.30 (H ⁷ /C ⁷), 8.13/133.54 (=C- <u>H</u> /= <u>C</u> -H)	-

В двумерных спектрах HSQC наблюдаются корреляции метильных протонов с sp^3 -гибридным атомом углерода (2.30/21.30 м.д./м.д. ($\underline{CH_3}/\underline{C}H_3$)) (Приложение, рис. № 15, 19).

В спектре HMBC хроменопиримидинов **6a**, **6c-6f**, **6d'-6f'** присутствуют корреляции метинового протона пиранового цикла H^5 с атомами углерода ароматических заместителей, алицикла, а также ключевой кросс-пик $H^5/C=O$ (рис. 2.2.2.2) (Приложение, рис. № 16).

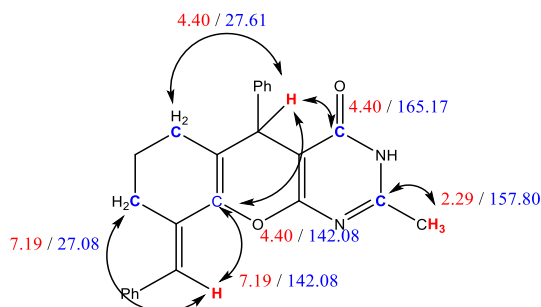
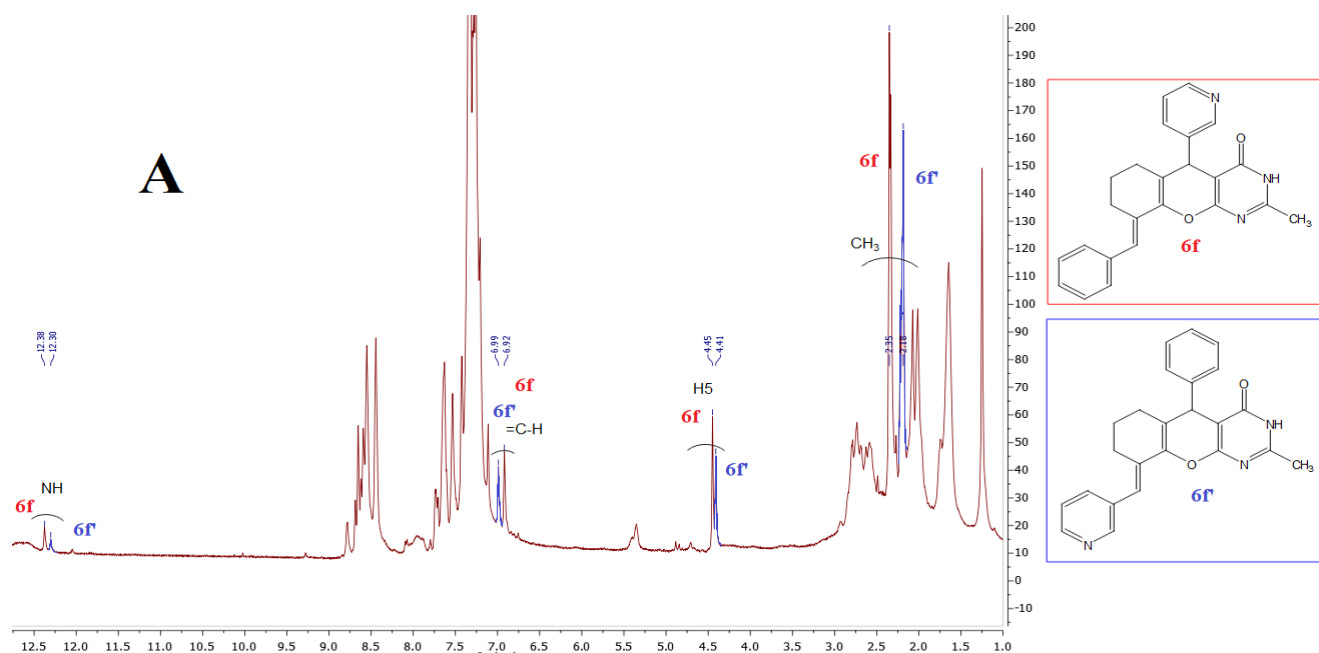


Рис. 2.2.2.2. Корреляции протонов в HMBC спектре 5-фенил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6a**)

Разделение региоизомеров осуществлено нами на примере соединений **6f:6f'** с помощью колоночной хроматографии (активированный силикагель 0.2-0.5 мм, элюент хлороформ : этилацетат = 2 : 1). Строение полученных индивидуальных изомеров подтверждено спектрами ЯМР 1H (рис 2.2.2.3 а-в), характеристики представлены в таблице 2.2.2.3.



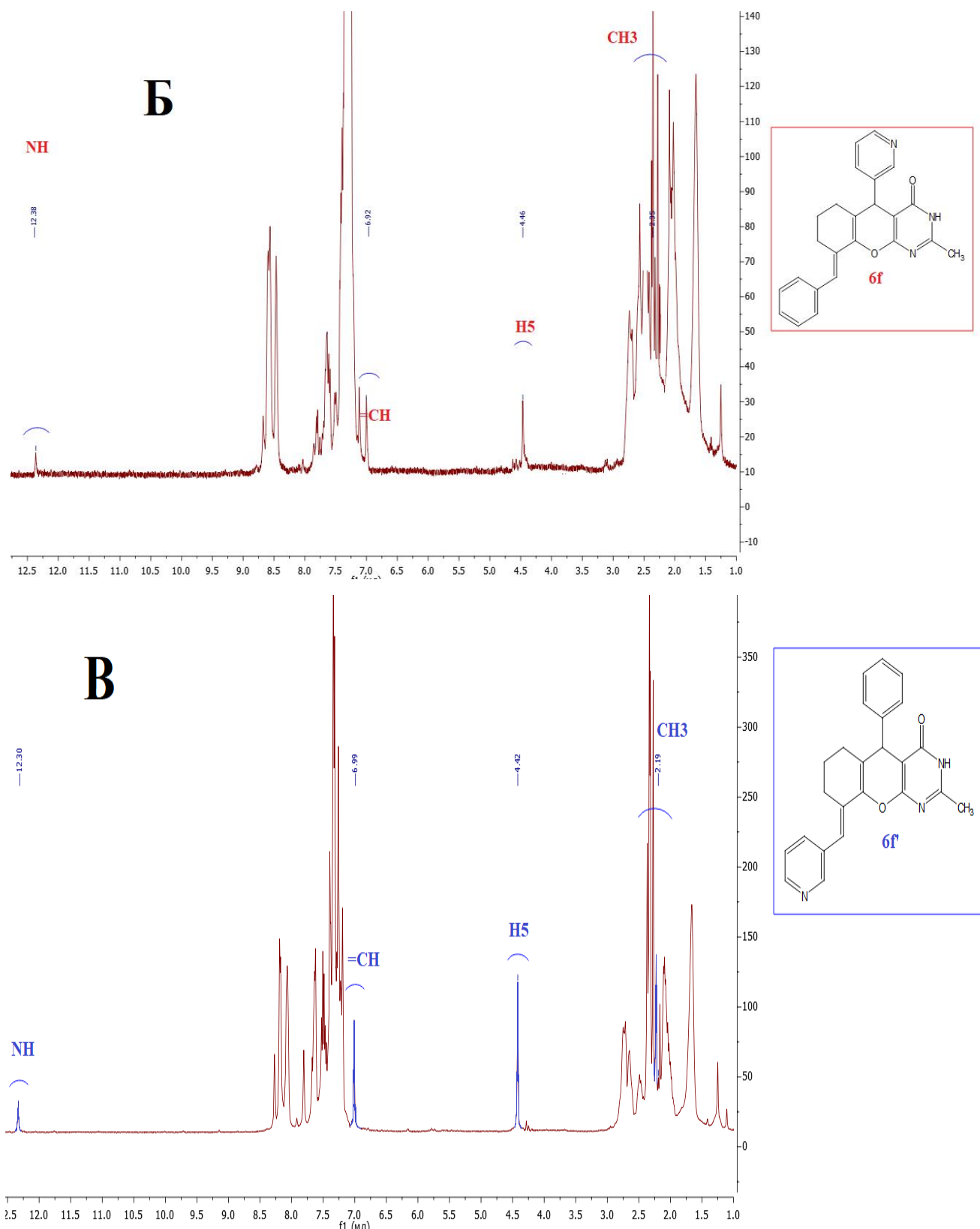
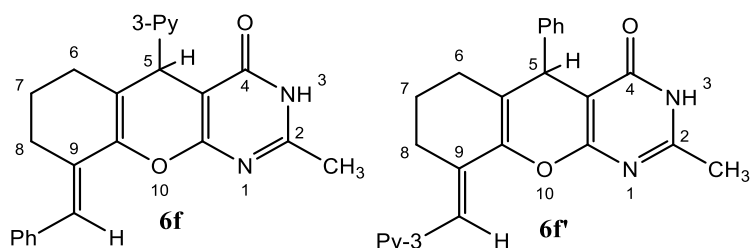


Рис. 2.2.2.3. ЯМР ^1H спектры: А) смеси хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов 6f, 6f'; Б) *E*-9-Бензилиден-2-метил-5-(пиридин-3-ил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6f); В) *E*-9-(пиридин-3-илметилен)-5-фенил-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6f')

Таблица 2.2.2.3.

Характеристики хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов



№ соединения	Rf (этилацетат-хлороформ 2:1)	Т пл. °C	ЯМР ^1H			
			NH	=C-H	H ⁵	CH ₃
6f, 6f'	0.56 , 0.38	253-256	12.38 , 12.30	6.99 , 6.92	4.45 , 4.41	2.35 , 2.19
6f	0.56	266-269	12.38	6.92	4.45	2.35
6f'	0.38	248-251	12.30	6.99	4.42	2.19

Отфильтрованный через нейлоновую мембрану по окончании реакции и высушенный оксид графена повторно использован в течение 3 циклов (на примере соединений **6f**, **6f'**) при дальнейшей заметной потере каталитической активности (уменьшение выхода продуктов и увеличение продолжительности реакции), связанной с потерями при его выделении (табл. 2.2.2.4).

Таблица 2.2.2.4.

Рециркулируемость оксида графена

Цикл	1	2	3	4
Время, ч	9.5	9.5	10.5	15
Суммарный выход соединений 6f , 6f' , %	77	73	62	47

Оценка структуры отработанного катализатора осуществлена методами рентгеновской дифракции, ИК- и КР-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

На дифрактограмме исходного оксида графена (рис. 2.2.2.4 (1)) присутствует рефлекс при $2\theta = 25,5^\circ$, соответствующий фазе базального графита, в процессе электрохимического окисления которого происходит образование кислородсодержащих групп (гидроксильные, карбоксильные, эпоксидные, карбонильные), а также сопровождающиеся процессы эксфолиации слоёв графита,

что подтверждает уширение и уменьшение интенсивности рефлекса фазы базального графита и наличие на дифрактограмме рефлекса при $2\theta = 11,6^\circ$, соответствующий окисленной фазе оксида графена. По окончании катализа фазовый состав оксида графена изменяется (рис. 2.2.2.4 (2)), рефлекс при $2\theta = 11,6^\circ$ отсутствует, а рефлекс, соответствующий фазе базального графита, смещается до $26,8^\circ$, что свидетельствует о процессах, связанных с изменением поверхности оксида. Сигналы, характерные для продуктов синтеза, отсутствуют.

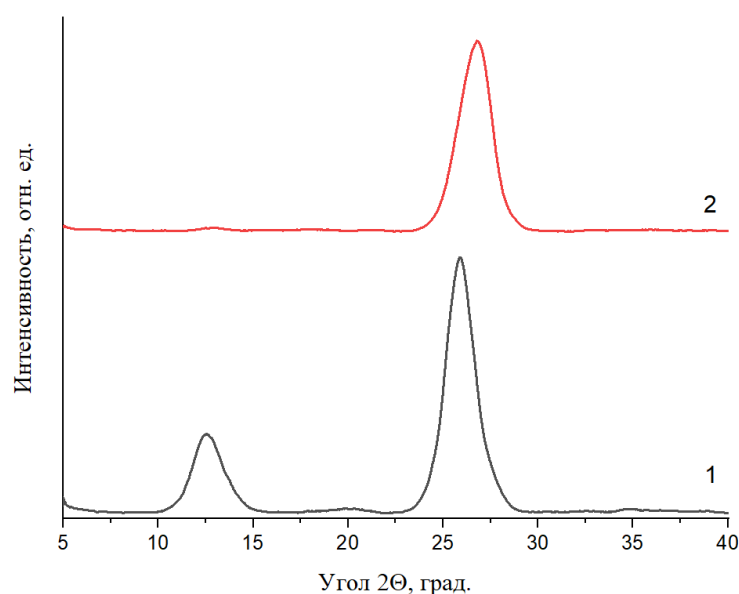


Рис. 2.2.2.4. Дифрактограммы оксида графена до (1) и по окончании катализа (2)

По результатам КР спектроскопии (рис. 2.2.2.5), спектры оксида графена до и после катализа характеризуются наличием интенсивных полос D и G и характерных для многослойных структур обертонов (2D и D+G), положения которых приведены в таблице 2.2.2.5.

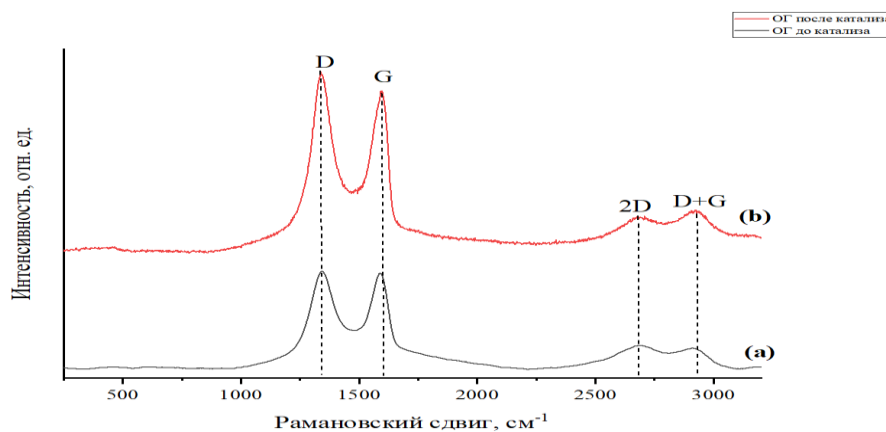


Рис. 2.2.2.5. КР спектры оксида графена до (a) и после катализа (b)

Таблица 2.2.2.5.

Положение и тип полос спектров комбинационной спектроскопии оксида графена до и после катализа

Образец	Положение полосы (см ⁻¹)	КР-мода	I _D /I _G
До катализа	1343	D	0.98
	1597	G	
	2695	2D	
	2927	D+G	
После катализа	1336	D	1.12
	1591	G	
	2684	2D	
	2926	D+G	

D-полоса соответствует дефектам графитовой матрицы, G-полоса описывает колебания системы sp²-углеродных связей. Отношение интенсивностей I_D/I_G показывает меру неупорядоченности структуры. Увеличение отношения I_D/I_G катализатора после катализа можно связать с небольшим увеличением дефектности и некоторого расслоения структуры.

По результатам сканирующей электронной микроскопии (рис. 2.2.2.6 (1, 2)) морфологии частиц многослойного оксида графена до и после катализа явная деструкция катализатора не наблюдается; слои оксида графена хаотично эксфолиированы и менее агрегированы по сравнению с исходным образцом, толщина слоя составляет <1 мкм.

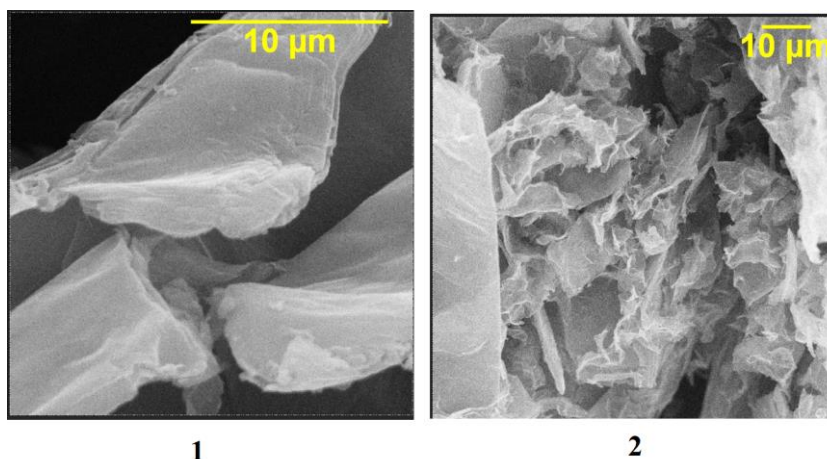


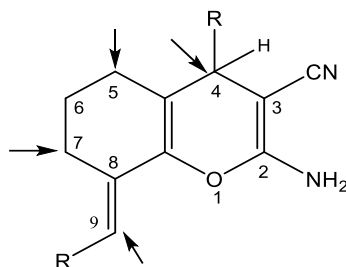
Рис. 2.2.2.6. СЭМ-снимки частиц многослойного оксида графена до (1) и после катализа (2)

Полученные данные свидетельствуют о незначительных изменениях структуры оксида графена по истечении каталитических циклов. На наш взгляд, неполное извлечение катализатора (при использовании малых количеств) приводит к уменьшению его содержания, и, следовательно, к увеличению продолжительности реакций и понижению выходов продуктов.

Таким образом, представлены новые данные о синтезе гибридных гетероциклических соединений (хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов, пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов), а также успешного использования оксида графена как эффективного, безопасного и рециркулируемого катализатора.

2.2.3. Реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов с галогенами и галогенсодержащими реагентами

Наличие нескольких реакционных центров (аллильный, бензильный, двойные связи) в 2-аминохромен-3-карбонитрилах открывает широкие возможности для их модификации посредством галогенирования, что важно для поиска новых биологически активных веществ, повышения липофильности и введения дополнительных реакционных центров.



Нами впервые изучены превращения 4,8-С-замещенных 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды, молекулярного брома и иода.

2.2.3.1. Бромирование 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды и молекулярного брома. Синтез 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов и 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов

Известно, что бромирование 3-аминобензо[f]хромен-2-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды (NBS) в среде дихлорметана при комнатной температуре протекает, в зависимости от количества NBS, с образованием продуктов моно- и дибромирования [93].

Нами проведено бромирование по Циглеру 2-аминохромен-3-карбонитрилов N-бромсукцинимидом (NBS) в среде дихлорметана. Реакции протекали по пирановому фрагменту, не затрагивая иные реакционные центры, с образованием 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов с хорошими выходами (54-70 %) (табл. 2.2.3.1.1).

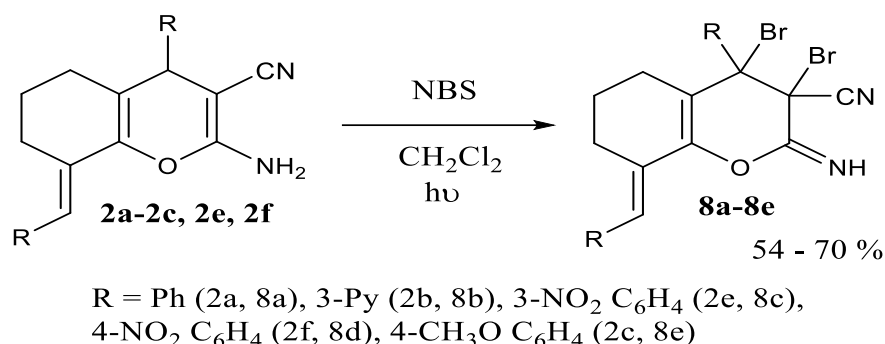
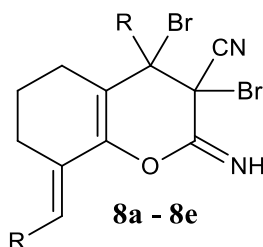


Таблица 2.2.3.1.1.

Характеристики 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	Выход, %	Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %			
					C	H	N	Br
8a	Ph	62	232-235	C ₂₃ H ₁₈ Br ₂ N ₂ O	55.83	3.87	5.95	31.65
					55.45	3.64	5.62	32.08

8b	3-Py	54	225-228	C ₂₁ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O	$\frac{50.63}{50.43}$	$\frac{3.72}{3.22}$	$\frac{10.98}{11.20}$	$\frac{31.81}{31.95}$
8c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	66	165-168	C ₂₃ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₅	$\frac{49.43}{49.96}$	$\frac{3.05}{2.74}$	$\frac{9.93}{9.52}$	$\frac{27.69}{27.17}$
8d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	65	158-191	C ₂₃ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₅	$\frac{49.46}{49.96}$	$\frac{3.02}{2.74}$	$\frac{9.93}{9.52}$	$\frac{26.69}{27.17}$
8e	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	70	178-182	C ₂₅ H ₂₂ Br ₂ N ₂ O ₃	$\frac{53.93}{53.79}$	$\frac{3.87}{3.97}$	$\frac{5.65}{5.02}$	$\frac{27.85}{28.63}$

В ИК-спектрах 3,4-дибром-2-иминохромен-3-карбонитрилов **8a-8e** пропадают валентные колебания первичной аминогруппы и появляются полосы NH-группы и связей C-Br (табл. 2.2.3.1.2.) (Приложение, рис. № 20).

В спектрах ЯМР ¹H появляется слабоинтенсивный сигнал протона NH в слабopольной области (~ 10 м.д.) и исчезают синглеты протонов H⁴ и NH₂ (Приложение, рис. № 21).

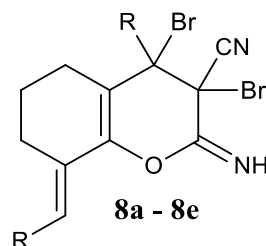
В ЯМР ¹³C спектрах присутствуют пять сигналов sp³-гибридных атомов углерода (~22 м.д. (C⁵), ~ 26 м.д. (C⁷), ~ 27 м.д. (C⁶), ~ 41 м.д. (C³), ~ 47 м.д. (C⁴)), по сравнению с четырьмя сигналами в исходных 2-аминохромен-3-карбонитрилах **2a, 2b** (C⁴, C⁵, C⁶, C⁷).

В спектре ЯМР HSQC отсутствует характерный кросс-пик H⁴/C⁴, что подтверждает замещение по бензильному атому углерода пиранового кольца (Приложение, рис. № 22).

Увеличение количества NBS могло привести к бромированию алицикла. Однако введение в реакцию с 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилом **2a** двух- и трехкратного избытка NBS привело только к повышению выхода продукта **8a** с 62 % до 82 % и 94 % соответственно, что, вероятно, связано с меньшей устойчивостью вторичных радикалов (в случае бромирования по алициклу).

Таблица 2.2.3.1.2.

Спектральные характеристики 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	R	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
9a	Ph	3426 (NH), 2929, 2872 (CH_2 алиц.), 2224 (CN), 1253 (C-O-C), 985 ($\delta = \text{CH}$), 699 (C-Br)	1.59-1.80 (м, H^5), 2.12-2.38 (м, H^7), 2.52-2.92 (м, H^6), 7.06 (с, $=\text{CH}$), 7.26-7.80 (м, 2 x Ph), 10.03 (с, NH)	22.04 (C^5), 25.99 (C^7), 26.80 (C^6), 40.40 (C^3), 45.97 (C^4), 114.78 (CN), 124.74 ($=\text{CH}$)	1.72/22.04 (H^5/C^5), 2.32/25.99 (H^7/C^7), 2.82/26.80 (H^6/C^6), 7.06/124.74 ($=\text{CH}/=\text{CH}$)
9b	3-Py	3402 (NH), 2928-2872 (CH_2 алиц.), 2219 (CN), 1639, 1563, 1477 (пиридин. кольца), 1250 (C-O-C), 978 ($\delta = \text{CH}$), 674 (C-Br)	1.56-1.69 (м, H^5), 2.06-2.29 (м, H^7), 2.64-2.79 (м, H^6), 7.46 (с, $=\text{CH}$), 7.44-8.47 (м, 2 x 3-Py), 10.16 (с, NH)	21.95 (C^5), 25.48 (C^7), 26.41 (C^6), 40.40 (C^3), 48.93 (C^4), 113.80 (CN), 123.99 ($=\text{CH}$)	1.62/21.91 (H^5/C^5), 2.11/25.53 (H^7/C^7), 2.74/26.48 (H^6/C^6), 7.46/123.93 ($=\text{CH}/=\text{CH}$)
9c	3- NO_2 C_6H_4	3441 (NH), 2944, 2838 (CH_2 алиц.), 2225 (CN), 1503 ($\delta_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1377 ($\delta_{\text{s}} \text{NO}_2$), 1264 (C-O-C), 983 ($\delta = \text{CH}$), 615 (C-Br)	1.82-1.88 (м, H^5), 2.60-2.78 (м, H^7), 3.05-3.13 (м, H^6), 6.86 (с, $=\text{CH}$), 6.60-7.64 (м, Ar), 9.86 (с, NH)	-	1.86/19.93 (H^5/C^5), 2.67/27.79 (H^7/C^7), 3.10/28.64 (H^6/C^6), 6.87/128.07 ($=\text{CH}/=\text{CH}$)
9d	4- NO_2 C_6H_4	3452 (NH), 2930, 2851 (CH_2 алиц.), 2225 (CN), 1520 ($\delta_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1344 ($\delta_{\text{s}} \text{NO}_2$), 1271 (C-O-C), 986 ($\delta = \text{CH}$), 618 (C-Br)	1.77-1.83 (м, H^5), 2.28-2.31 (м, H^7), 2.80-2.84 (м, H^6), 7.74 (с, $=\text{CH}$), 7.53-8.44 (м, Ar), 9.91 (с, NH)	-	1.79/21.65 (H^5/C^5), 2.30/25.73 (H^7/C^7), 2.82/26.78 (H^6/C^6), 7.74/131.25 ($=\text{CH}/=\text{CH}$)
9e	4- CH_3O C_6H_4	3470 (NH), 2943, 2852 (CH_2 алиц.), 2220 (CN), 1256 (C-O-C), 980 ($\delta = \text{CH}$), 606 (C-Br)	1.58-1.69 (м, H^5), 2.06-2.27 (м, H^7), 2.66-2.80 (м, H^6), 7.46 (с, $=\text{CH}$), 7.36-8.78 (м, Ar), 9.90 (с, NH).	-	-

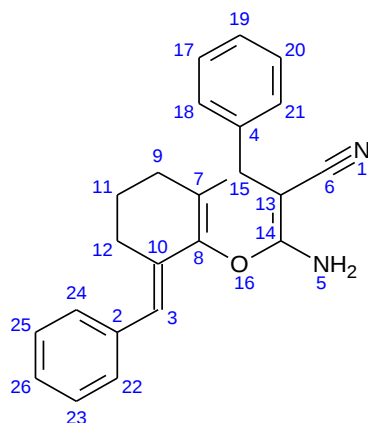
Региоселективность бромирования была подтверждена с привлечением конденсированных индексов Фукуи, рассчитанных с помощью DFT-метода B3LYP на базисе 6-311G(p,d). Электронные заселенности различных атомов субстрата **2a** рассчитывались по методу атомных зарядов электростатического потенциала (ESP). Индексы Фукуи, характеризующие вероятность радикальной атаки, были рассчитаны по следующей формуле и представлены в таблице 2.2.3.1.3:

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 ,$$

где q_k – электронная заселенность атома k в молекуле.

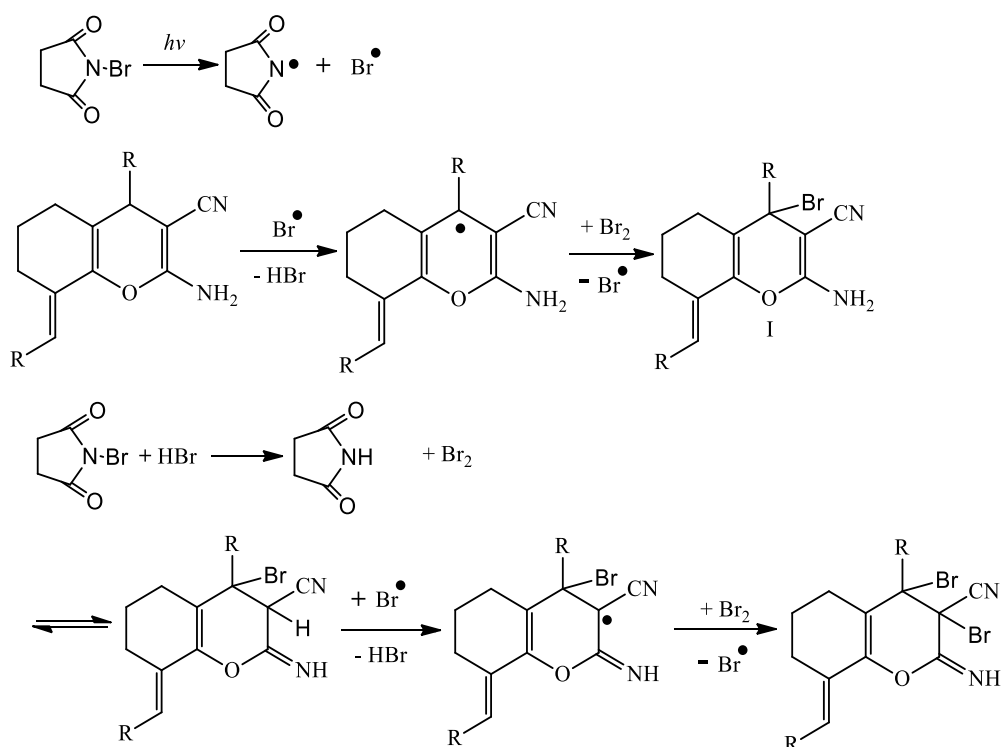
Таблица 2.2.3.1.3.

Конденсированные на атомах соединения **2a индексы Фукуи f_k^0**



Атом	f_k^0
5	-0.0227
9	2.839
11	2.587
12	2.476
13	-5.972
14	-2.260
15	3.571

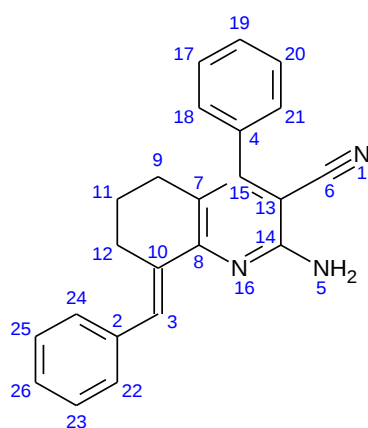
По результатам расчета, наиболее вероятным центром радикальной атаки является бензильный атом углерода C^4 (атом 15). На основании полученных данных и литературной аналогии предложена вероятная схема образования, которая включает гомолитический разрыв связи N-Br с образованием радикала брома, его атаку наиболее окисленного атома углерода C^4 с формированием устойчивого бензильного радикала, енамино-иминную таутомерию, радикальное замещение атома водорода при третичном атоме углерода C^3 иминной формы.



В отличие от 2-аминохромен-3-карбонитрилов, возможным реакционным центром радикального бромирования 2-аминохинолин-3-карбонитрилов является только алициклический фрагмент, что подтверждено рассчитанными индексами Фукуи для 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрила **3a** (табл. 2.2.2.2.7).

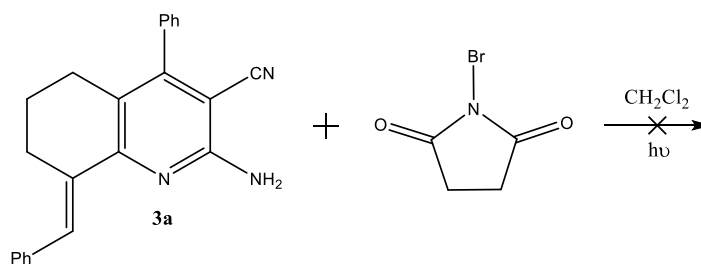
Таблица 2.2.2.2.7.

Конденсированные на атомах соединения **3a индексы Фукуи f_k^0**



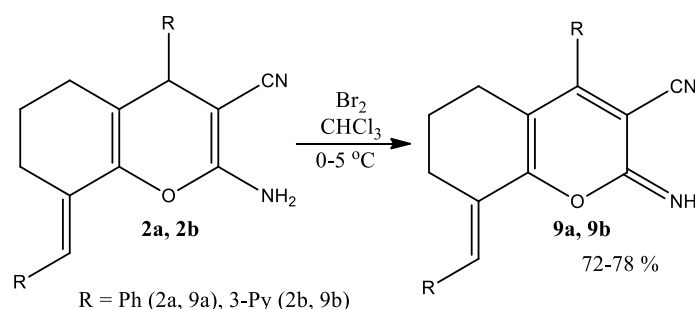
Атом	f_k^0
5	-1.746
9	1.980
11	2.329
12	2.356
13	-9.488
14	-2.915
15	-4.629

Однако проведение реакции 2-аминохинолин-3-карбонитрила **3a** и NBS в среде дихлорметана, взятых в эквимольных количествах, в течение более 20 часов не дало каких-либо результатов.



В ином направлении протекают реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов при использовании молекулярного брома. В литературе описана трансформация 2-амино-7-гидрокси-4Н-хромен-3-карбонитрилов под действием брома (CH_3COOH) в 6,8-дибромзамещенные 3-цианокумарины [94]. Особенностью взаимодействия 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**128**) и молекулярного брома (метанол, лампа 500 Вт) является сужение пиранового цикла до фуранового с образованием метил 3^a-бром-2,7^a-диметокси-6,6-диметил-4-оксо-3-фенилоктагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата [29].

2-Аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы **2a**, **2b** под действием эквивалента молекулярного брома в среде хлороформа при 0-5 °С претерпевали окислительное дегидрирование с образованием соответствующих 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов **9a**, **9b** с хорошими выходами (72-78 %).



В отличие от бесцветных кристаллов исходных соединений **2a**, **2b**, продукты дегидрирования имеют насыщенный желтый (**9a**) и оранжевый (**9b**), что связано с более протяженной хромофорной цепи сопряжения.

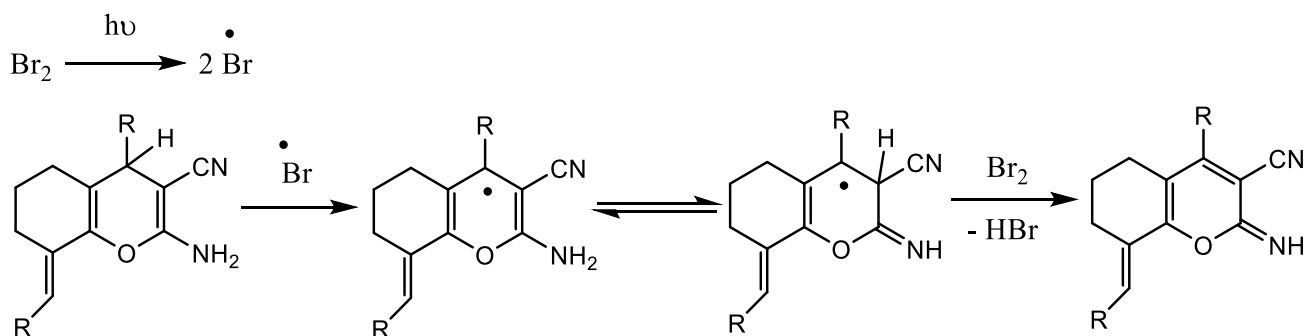
В ИК-спектрах 2-иминохромен-3-карбонитрилов **9a,b** наблюдается широкая полоса валентных колебаний иминогруппы ($\sim 3440 \text{ см}^{-1}$), связи $\text{C}=\text{N}$ ($\sim 1670 \text{ см}^{-1}$) и внеплоскостные колебания, свидетельствующие о транс-конфигурации илиденового фрагмента ($\sim 970 \text{ см}^{-1}$) (Приложение, рис. № 23).

В ЯМР ^1H спектрах присутствует синглет протона NH (~ 12 м.д.) при отсутствии сигналов протонов H^4 и NH_2 , характерных для исходных хроменов **2a**, **2b** (Приложение, рис. № 24).

Подтверждением окисления 4Н-хроменов в ЯМР ^{13}C спектрах соединений **9a**, **9b** является наличие только трех сигналов sp^3 -гибридных атомов углерода, относящихся к алициклическому фрагменту (C^5 , C^6 , C^7) и отсутствие сигнала в области 43-45 м.д. метинового атома углерода пиранового цикла C^4 (Приложение, рис. № 25).

В спектрах ЯМР HSQC отсутствует характерный кросс-пик H^4/C^4 , что подтверждает переход sp^3 в sp^2 гибридное состояние атома углерода C^4 (Приложение, рис. № 26).

Вероятная схема образования 2-иминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов включает первоначальную атаку бром-радикала, наиболее окисленного бензильного атома углерода C^4 , енамино-иминную таутомерию, радикальную атаку третичного атома углерода C^3 и образование двойной связи $\text{C}^3=\text{C}^4$, обусловленное стабилизацией за счет формирования более протяженной цепи сопряжения.



Таким образом, реакции полученных нами 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов с N-бромсукцинимидом или молекулярным бромом протекают по пирановому циклу, не затрагивая иные возможные реакционные центры, как радикальное замещение (дибромирование) и дегидрирование. 2-Аминотетрагидрохинолины в данных условиях не вступают в реакцию с NBS.

2.2.3.2. О,N-рециклизация под действием иода. Синтез 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов

Известно, что под действием иода аминопиранкарбонитрилы преобразуются в оксодигидропиридинкарбонитрилы, содержащие фармакофорный 2-пиридоновый фрагмент [95]. В литературе отсутствуют сведения об аналогичных превращениях 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов.

Нами впервые осуществлена рециклизация 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a-2c**, **2e**, **2f**, под действием I_2 в соответствующие 2-оксогексагидрохинолин-3-карбонитрилы **10a-10e**. Реакции осуществлялись при кипячении хроменов в этаноле в присутствии 20 мол.% иода и привели к образованию продуктов с высокими выходами 75-88 % (табл. 2.2.3.2.1).

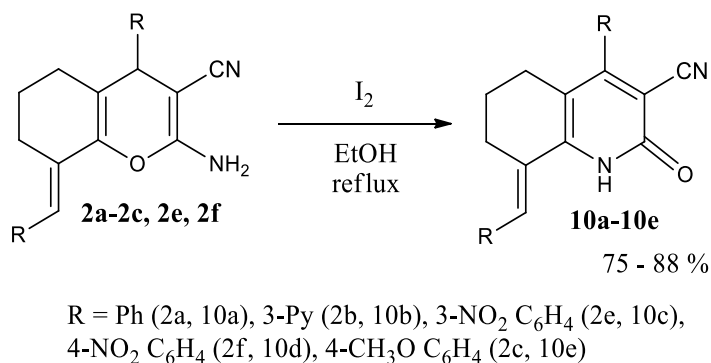
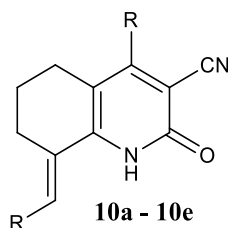


Таблица 2.2.3.2.1.

Характеристики 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов



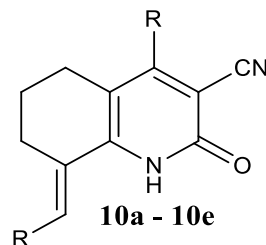
№ соединения	R	Выход, %	Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		
					C	H	N
10a	Ph	75	225-227	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O	$\frac{81.35}{81.63}$	$\frac{5.32}{5.36}$	$\frac{7.99}{8.28}$
10b	3-Py	80	171-174	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O	$\frac{74.67}{74.10}$	$\frac{5.30}{4.74}$	$\frac{16.36}{16.46}$

10c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	88	176-180	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₅	$\frac{63.95}{64.48}$	$\frac{3.32}{3.76}$	$\frac{13.49}{13.08}$
10d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	79	198-200	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₅	$\frac{64.15}{64.48}$	$\frac{4.24}{3.76}$	$\frac{12.63}{13.08}$
10e	4-CH ₃ O C ₆ H ₄	76	195-198	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	$\frac{74.78}{75.36}$	$\frac{5.21}{5.57}$	$\frac{7.49}{7.03}$

В ИК-спектрах соединений **10a-10e** присутствуют валентные ($\sim 3420\text{ см}^{-1}$) и деформационные ($\sim 1560\text{ см}^{-1}$) колебания амидного фрагмента, связи $\text{C}\equiv\text{N}$ ($\sim 2200\text{ см}^{-1}$), $\text{C}=\text{O}$ ($\sim 1710\text{ см}^{-1}$) при отсутствии полос валентных колебаний первичной аминогруппы. Внеплоскостные колебания илиденового фрагмента ($\sim 970\text{ см}^{-1}$) свидетельствуют о сохранении транс-конфигурации (табл. 2.2.3.2.2) (Приложение, рис. № 27).

Таблица 2.2.3.2.2.

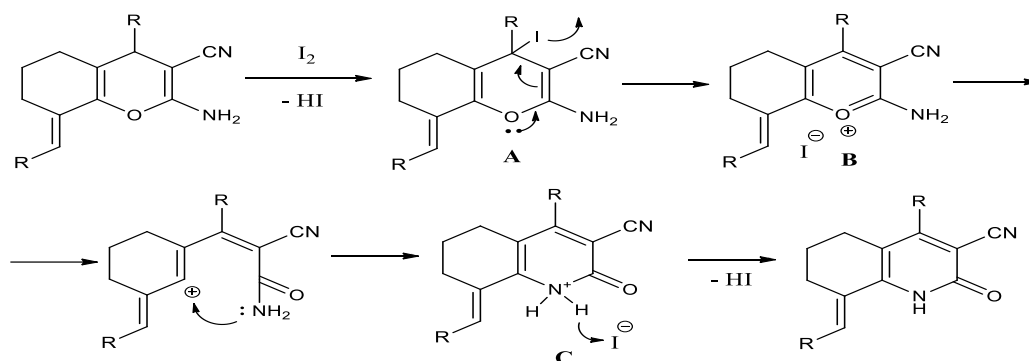
Спектральные характеристики 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов



№ соединения	R	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
10a	Ph	3441, 1590 (NH-CO), 2929, 2859 (CH_2 алиц), 2222 (CN), 1711 (C=O), 1641, 1601, 1492 (колебания пиридин. кольца), 967 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.65-1.72 (м, H^5), 2.28-2.47 (м, H^7), 2.73-2.79 (м, H^6), 6.50 (с, $=\text{CH}$), 7.11-7.56 (м, 2 x Ph), 12.56 (с, NH)	1.70/22.47 (H^5/C^5), 2.32/26.32 (H^7/C^7), 2.78/27.12 (H^6/C^6), 6.50/121.59 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
10b	3-Py	3402, 1563 (NH-CO), 2930, 2859 (CH_2 алиц), 2218 (CN), 1734 (C=O), 1637, 1588, 1476 (колебания пиридин. кольца), 975 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.58-1.74 (м, H^5), 2.18-2.25 (м, H^7), 2.62-2.73 (м, H^6), 7.04 (с, $=\text{CH}$), 6.99-8.70 (м, 2 x 3-Py), 12.26 (с, NH)	1.65/22.98 (H^5/C^5), 2.21/26.41 (H^7/C^7), 2.68/27.09 (H^6/C^6), 7.04/118.87 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
10c	3- NO_2 C_6H_4	3460, 1574 (NH-CO), 2934, 2862 (CH_2 алиц), 2221 (CN), 1722 (C=O), 1650, 1558, 1463 (колебания пиридин. кольца), 1528 ($\delta_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1349 ($\delta_{\text{s}} \text{NO}_2$), 997 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.58-1.81 (м, H^5), 2.09-2.45 (м, H^7), 2.72-2.89 (м, H^6), 6.61 (с, $=\text{CH}$), 7.47-8.67 (м, Ar), 12.15 (с, NH)	1.67/23.24 (H^5/C^5), 2.31/26.52 (H^7/C^7), 2.78/26.96 (H^6/C^6), 6.61/120.74 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)
10d	4- NO_2 C_6H_4	3444, 1565 (NH-CO), 2926, 2854 (CH_2 алиц), 2219 (CN), 1732 (C=O), 1641, 1597, 1455 (колебания пиридин. кольца), 1518 ($\delta_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1344 ($\delta_{\text{s}} \text{NO}_2$), 993 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.44-1.69 (м, H^5), 2.16-2.43 (м, H^7), 2.68-2.88 (м, H^6), 6.68 (с, $=\text{CH}$), 7.10-9.39 (м, Ar), 12.53 (с, NH)	-
10e	4- CH_3O C_6H_4	3445, 1573 (NH-CO), 2937, 2835 (CH_2 алиц), 2221 (CN), 1726 (C=O), 1638, 1565, 1495 (колебания пиридин. кольца), 967 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$)	1.63-1.87 (м, H^5), 2.20-2.37 (м, H^7), 2.68-2.94 (м, H^6), 3.82, 3.85 (с, CH_3O), 6.44 (с, $=\text{CH}$), 6.85-8.11 (м, Ar), 12.73 (с, NH)	1.74/22.92 (H^5/C^5), 2.27/26.38 (H^7/C^7), 2.84/27.92 (H^6/C^6), 3.82/55.42 ($\text{CH}_3\text{O}/\text{CH}_3\text{O}$), 6.44/120.29 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$)

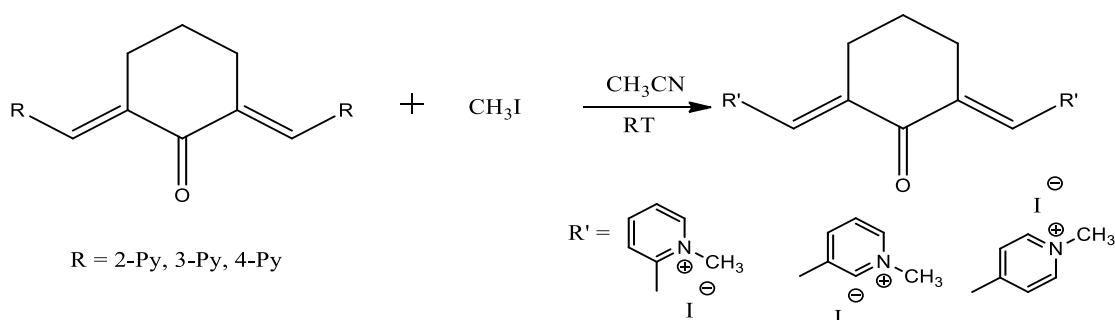
В спектрах ЯМР ^1H появляется малоинтенсивный синглет протона NH в слабопольной области (~ 12.5 м.д.) и исчезают сигналы протонов H^4 и NH_2 , характерные для исходных аминохроменкарбонитрилов (Приложение, рис. № 28).

Согласно литературной аналогии [95], реакция протекает как SE замещение по бензильному положению хромена с последующей реорганизацией хроменового интермедиата **A** в соль пирилия **B**, раскрытие цикла, азоциклизацию в соль пиридония **C** и образование 2-оксохинолин-3-карбонитрила.

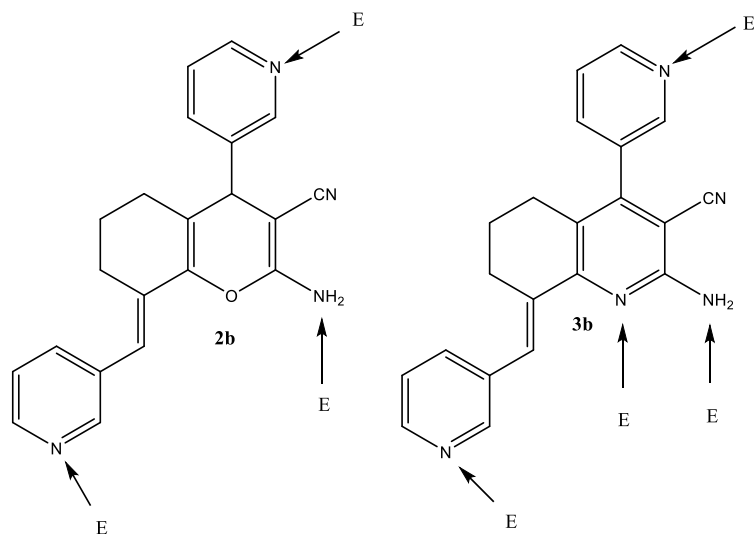


2.2.4. Реакции с участием терминальных заместителей. Избирательная кватернизация пиридилсодержащих 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов. Двух-, трех-, четырехкомпонентный синтез иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов

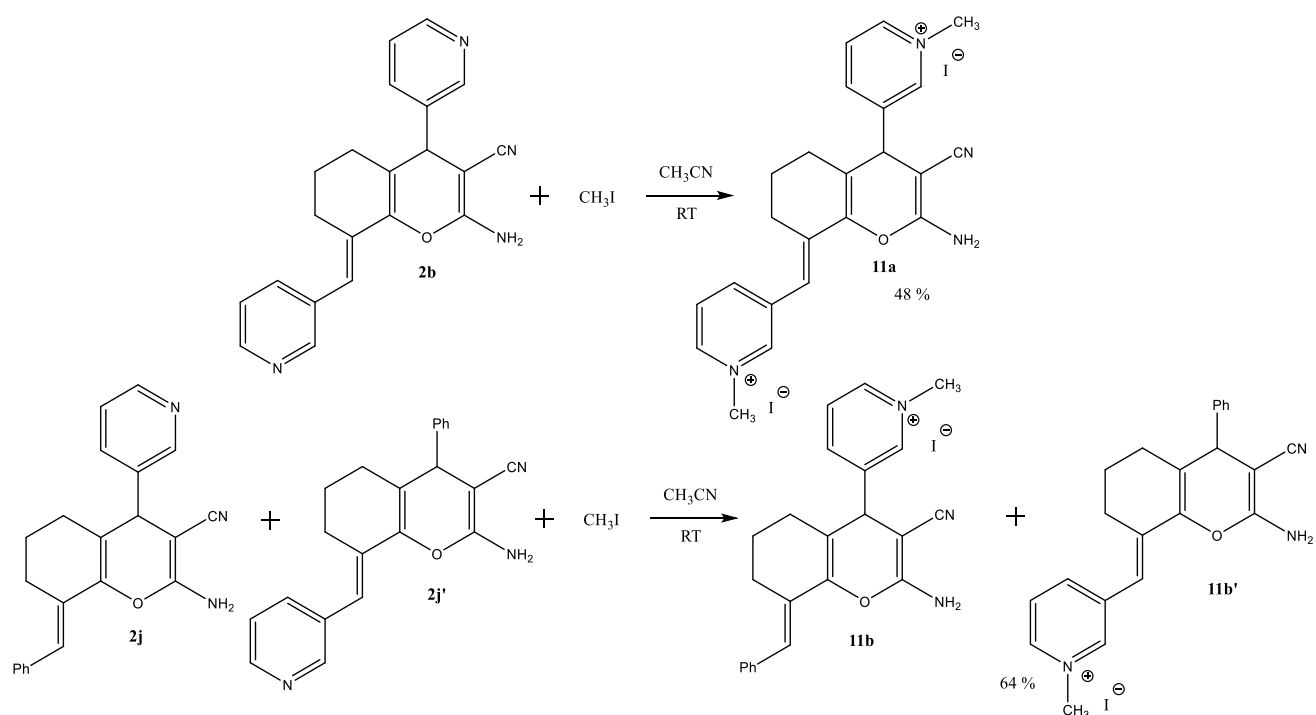
Кватернизация аминов проводится для увеличения их растворимости в воде, полярных растворителях при изучении биологической активности. В литературе описано иодметилирование 2,6-дипиридилметиленциклогексанонов, приводящее к образованию соответствующих пиридин-N-метилированных илиденциклогексанонов. Исследование ингибиторной способности по отношению к ацетилхолинэстеразе полученных иодметилатов выявил активность у всех продуктов, наиболее выраженную у 3-пиридилсодержащего иодметилата [105].



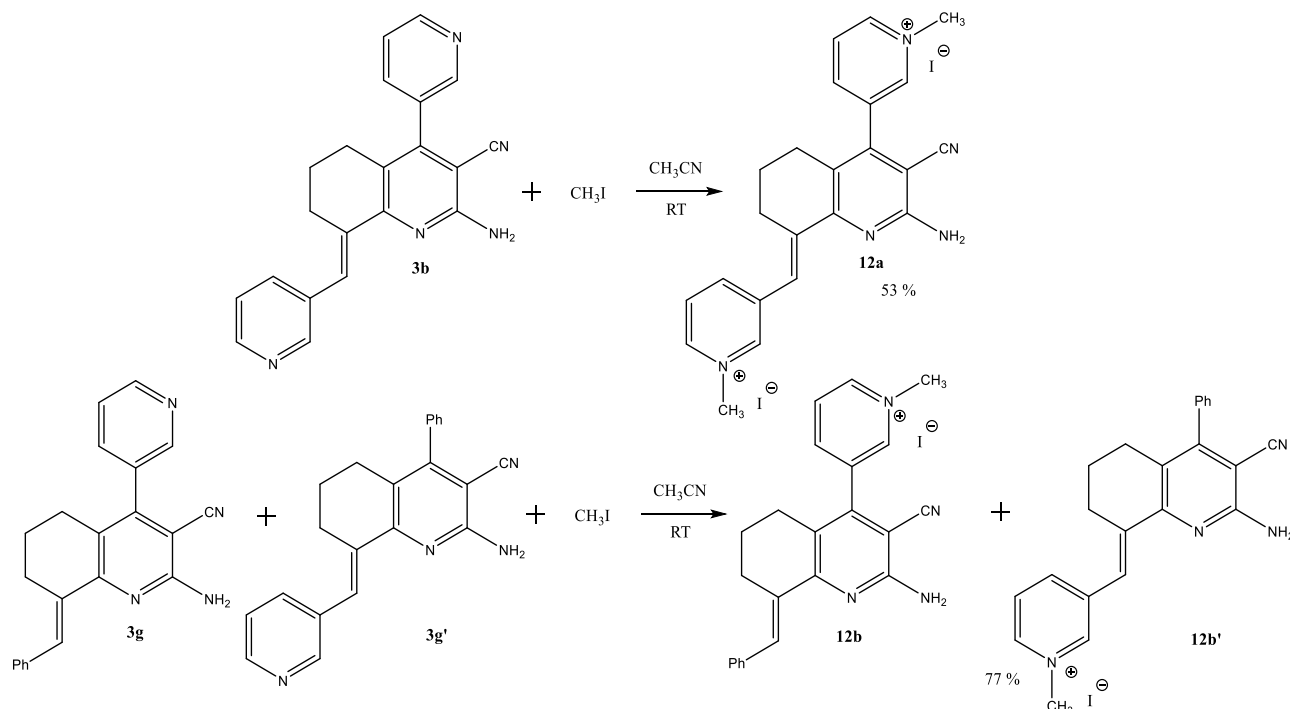
Наличие нескольких нуклеофильных центров у пиридилсодержащих 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов (пиридинильный, хинолиновый фрагменты, аминогруппа) требует выявления направления протекания иодметилирования.



Реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2b**, **2j:2j'** и иодистого метила в соотношениях 1:3 для **2b** и 1:2 для **2j:2j'**, осуществлялись при перемешивании в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 34-45 часов, что привело к продуктам избирательной кватернизации атомов азота пиридинового цикла при сохранении первичной аминогруппы – иодметилатам 2-аминохромен-3-карбонитрилов **11a**, **11b:11b'** с выходами 48 и 64 % [113].



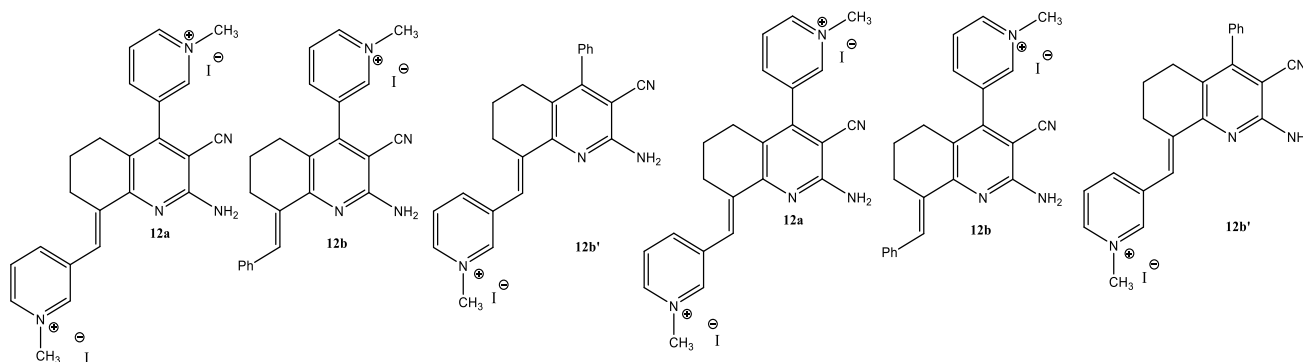
Иодметилирование пиридилзамещенных 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **3b**, **3g:3g'** при избытке иодистого метила (1:4 для **3b** и 1:3 для **3g:3g'**) в тех же условиях, что и для хроменовых аналогов, протекало также избирательно с участием пиридиновых фрагментов с образованием соответствующих иодметилатов **12a**, **12b:12b'** с выходами 53-77 % (табл. 2.2.3.3.1) [113].



Характеристики всех полученных иодметилатов представлены в таблице 2.2.4.1.

Таблица 2.2.4.1.

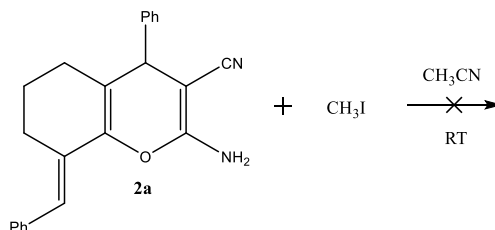
Характеристики иодметилатов 2-аминохромен (хинолин)-3-карбонитрилов



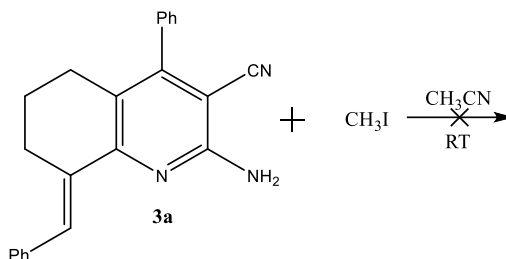
№ соединения	Выход, %	Т пл. °C	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		
				C	H	N
11a	48	207-210	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}$	42.37	3.72	9.04
				42.11	3.86	8.95

11b, 11b'	64 (1.1 : 1)	193-196	C ₂₃ H ₂₁ IN ₃ O	$\frac{57.65}{57.15}$	$\frac{5.04}{4.59}$	$\frac{9.05}{8.69}$
12a	53	201-205	C ₂₃ H ₂₃ I ₂ N ₅	$\frac{43.81}{44.32}$	$\frac{3.41}{3.72}$	$\frac{10.81}{11.24}$
12b, 12b'	77 (1.2 : 1)	177-181	C ₂₃ H ₂₁ IN ₄	$\frac{57.87}{57.51}$	$\frac{4.68}{4.41}$	$\frac{11.89}{11.66}$

Дополнительным подтверждением такого направления реакции является отрицательный результат взаимодействия дифенилзамещенного хромена **2a** с иодистым метилом в тех же условиях (в течение более 60 часов). Инертность первичной аминогруппы можно связать с сильным электроноакцепторным влиянием соседней цианогруппы, возможным образованием внутримолекулярных водородных связей NH₂⋯N≡C, участием в протяженной системе сопряженных связей.



При введении в реакцию дифенилсодержащего 2-аминохинолин-3-карбонитрила **3a** с иодистым метилом и выдерживании более 60 часов образование продукта не наблюдалось, что подтверждает специфичность реакции.



Инертность атома азота хинолинового цикла можно связать с сильным электроноакцепторным действием цианогруппы, стерическим экранированием и возможностью образования внутримолекулярной водородной связи H⋯N длиной 2.28 Å, что подтверждается результатом оптимизации [B3LYP-D3/6-31G(p,d)] структуры 2-аминохинолин-3-карбонитрила **3a** (рис. 2.2.4.1).

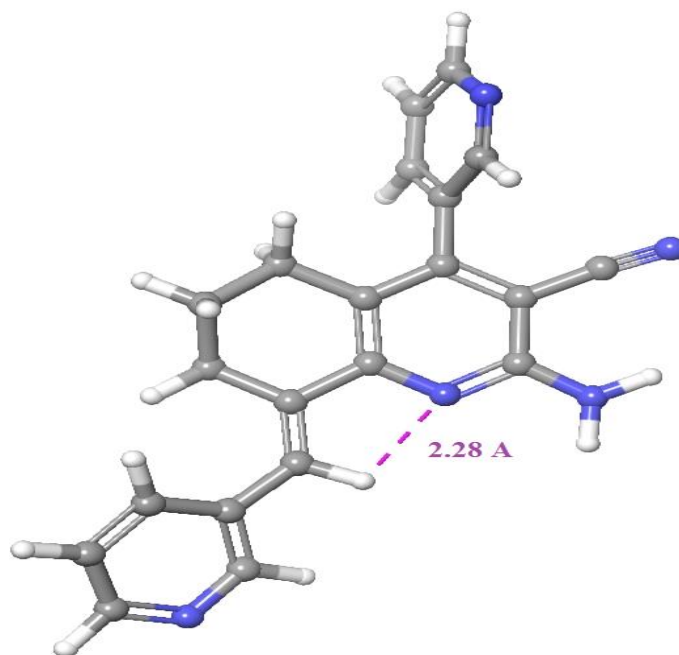
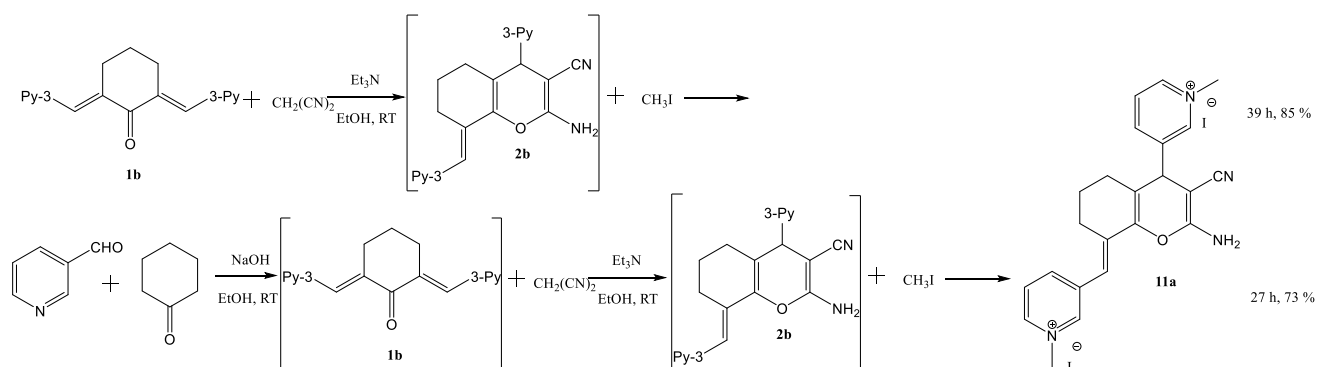


Рис. 2.2.4.1. Оптимизированная структура 2-амино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**3a**) [B3LYP-D3/6-31G(p,d)]

Учитывая достоинства методологии мультикомпонентных реакций, в частности возможность исключения предварительного получения 2-аминохромен-3-карбонитрилов при синтезе их иодметилатов, нами проведена трехкомпонентная реакция 2,6-ди(пиридин-3-илметилиден)циклогексанона, малонитрила и иодистого метила (этанол, ТЭА), что привело к сокращению времени (с 48 до 39 ч) и значительному увеличению выхода иодметилата 2-аминохромен-3-карбонитрила **11a**. Исходя из альдегида, циклогексанона, малонитрила и иодметана, проведен четырехкомпонентный синтез иодметилата аминохроменкарбонитрила **11a** при поэтапном смешении реагентов в последовательности циклогексанон – пиридин-3-карбальдегид – малонитрил – иодистый метил, что позволило дополнительно уменьшить продолжительность синтеза до 27 часов.



В ИК-спектрах продуктов **11a**, **11b:11b'**, **12a**, **12b:12b'** присутствуют колебания N-CH₃ (~ 2830, δ 1410 см⁻¹) при сохранении валентных колебаний первичной аминогруппы (~ 3415, 3255 см⁻¹) (табл. 2.2.4.2).

В спектрах ЯМР ¹H иодметилатов 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов **11a**, **11b:11b'**, **12a**, **12b:12b'** наблюдается удвоение сигналов протонов метильных групп при атоме азота пиридинового цикла (4.32-4.37 м.д.) при сохранении синглетов протонов аминогруппы (~6.9 м.д.) (рис. 2.2.4.1).

По интегральной интенсивности этих протонов установлены соотношения изомеров **11b:11b'** и **12b:12b'** (1.1 : 1.0 и 1.2 : 1.0), равные соотношениям исходных соединений **2j:2j'** и **3g:3g'** соответственно. Сигналы протонов H⁴ иодметилатов аминохроменкарбонитрилов смещаются в область слабого поля (4.46 (**11a**), 4.39 (**11b**) и 4.03 (**11b'**) м.д.) по сравнению с исходными 2-аминохромен-3-карбонитрилами (4.03 (**2b**), 4.01 (**2j**) и 3.98 (**2j'**) м.д.) соответственно из-за электроноакцепторного влияния катиона метилпиридиния.

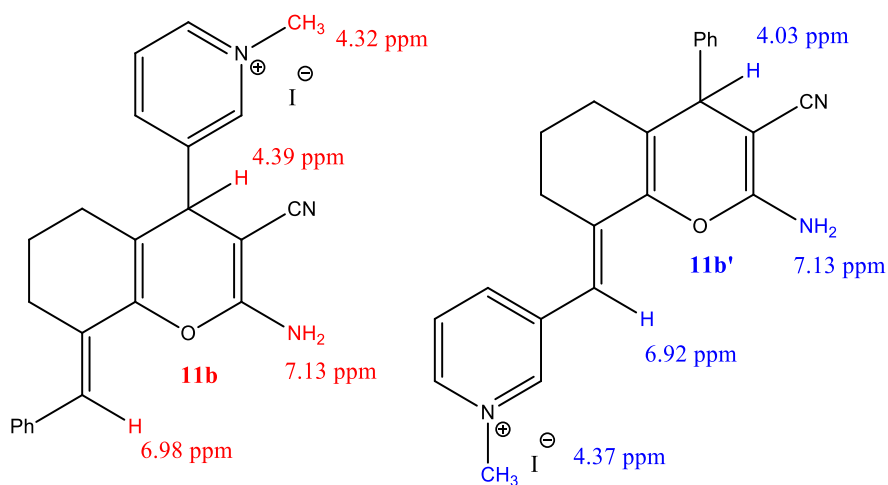
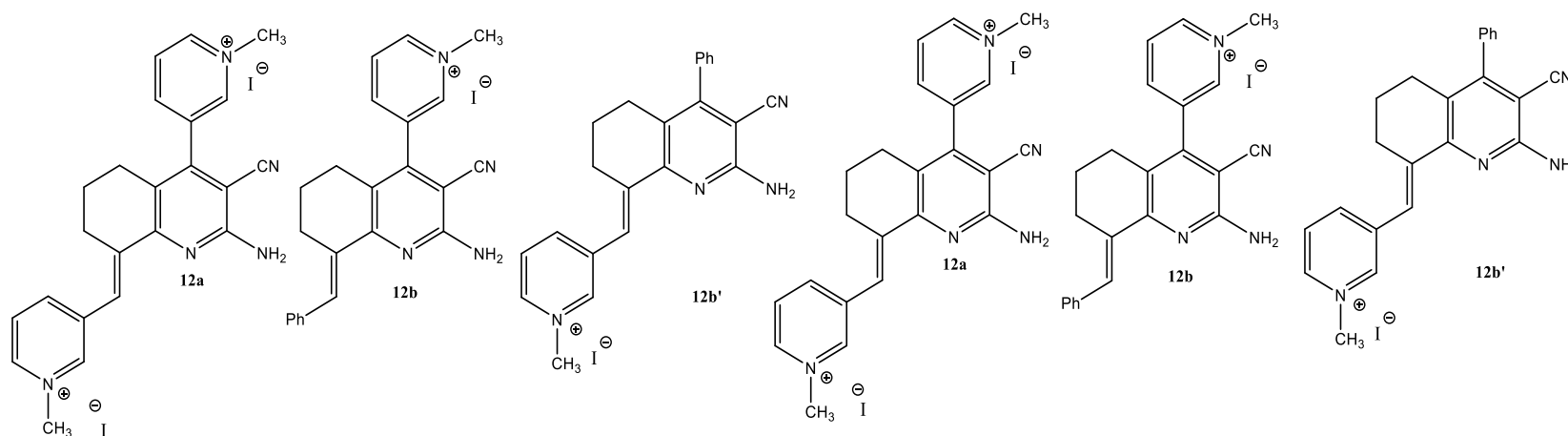


Рис. 2.2.4.1. Ключевые сигналы в ЯМР ¹H спектре 3[2-амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-4-ил]-1-метилпиридиния иодида (**11b**) и 3-[(2-амино-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8-илиден)метил]-1-метилпиридиния иодида (**11b'**)

В двумерных спектрах HSQC (¹H/¹³C) имеются характерные корреляции метильной группы CH₃/CH₃ (4.32/48.58 и 4.37/48.62 м.д.), а в НМВС спектре наблюдаются корреляции протонов метильных групп только с атомами углерода пиридиновых колец (4.35/144.94 м.д./м.д.).

Таблица 2.2.4.2.

Спектральные характеристики иодметилатов 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов



№ соединения	ИК-спектр, ν , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.	Спектр HMBC ^1H - ^{13}C , δ , м.д./м.д.
11a	3442, 3264 (NH_2), 2922, 2851 (CH_2 алиц), 2832 (ν N- CH_3), 2186 (CN), 1626, 1574, 1465 (колебания пиридин. кольца), 1405 (δ N- CH_3), 1270 (C-O-C), 984 (δ =CH _{транс})	1.56-1.72 (м, H^5), 2.07-2.16 (м, H^7), 2.52-2.69 (м, H^6), 4.34, 4.37 (с, 2 x CH_3), 4.46 (с, H^4), 6.98 (с, =CH), 7.19 (с, NH_2), 7.05-9.01 (м, 2 x 3-Py)	1.66/22.10 (H^5/C^5), 2.11/26.66 (H^7/C^7), 2.59/26.53 (H^6/C^6), 4.33/48.50, 4.38/48.54 (CH_3/CH_3), 4.46/40.84 (H^4/C^4), 6.98/116.14 (=C-H/=C-H)	4.35/143.65, 4.37/145.08 ($\text{CH}_3/3\text{-Py}$)
11b	3422, 3257 (NH_2), 2923, 2855 (CH_2 алиц), 2833 (ν N- CH_3), 2183 (CN), 1628, 1583, 1466 (колебания пиридин.кольца), 1407 (δ N- CH_3), 1260 (C-O-C), 985 (δ =CH _{транс})	1.51-1.59 (м, H^5), 1.78-1.87 (м, H^7), 2.47-2.70 (м, H^6), 4.32 (с, CH_3), 4.39 (с, H^4), 6.92 (с, =CH), 7.13 (с, NH_2), 7.18-8.95 (м, Ar)	1.55/22.19 (H^5/C^5), 1.81/26.87 (H^7/C^7), 2.56/26.46 (H^6/C^6), 4.37/48.62 (CH_3/CH_3), 4.39/40.98 (H^4/C^4), 6.92/115.42 (=C-H/=C-H)	4.37/144.87 ($\text{CH}_3/3\text{-Py}$)
11b'	3422, 3257 (NH_2), 2923, 2855 (CH_2 алиц), 2833 (ν N- CH_3), 2183 (CN), 1628, 1583, 1466 (колебания пиридин.кольца), 1407 (δ N- CH_3), 1260 (C-O-C), 985 (δ =CH _{транс})	1.51-1.59 (м, H^5), 1.78-1.87 (м, H^7), 2.47-2.70 (м, H^6), 4.03 (с, H^4), 4.37 (с, CH_3), 6.82 (с, NH_2), 7.02 (с, =CH), 7.18-8.95 (м, Ar)	1.55/22.19 (H^5/C^5), 1.81/26.87 (H^7/C^7), 2.56/26.46 (H^6/C^6), 4.03/43.51 (H^4/C^4), 4.32/48.58 (CH_3/CH_3), 7.02/123.58 (=C-H/=C-H)	4.32/143.40 ($\text{CH}_3/3\text{-Py}$)

12a	3426, 3227 (NH ₂), 2930, 2862 (CH ₂ алиц), 2831 (ν N-CH ₃), 2210 (CN), 1619, 1551, 1459 (колебания пиридин. кольца), 1402 (δ N-CH ₃), 972 (δ =CH _{транс})	1.61-1.76 (м, H ⁵), 2.02-2.18 (м, H ⁷), 2.76- 2.89 (м, H ⁶), 4.34, 4.35 (с, 2 x CH ₃), 4.46 (с, H ⁴), 6.94 (с, NH ₂), 6.98 (с, =CH), 7.87-9.08 (м, 2 x 3-Py)	-	-
12b	3423, 3298 (NH ₂), 2936, 2859 (CH ₂ алиц), 2835 (ν N-CH ₃), 2208 (CN), 1632, 1549, 1502 (колебания пиридин. кольца), 1437 (δ N-CH ₃), 977 (δ =CH _{транс})	1.68-1.77 (м, H ⁵), 2.41-1.48 (м, H ⁷), 2.84- 2.95 (м, H ⁶), 4.71 (с, CH ₃), 6.16 (с, NH ₂), 8.09 (с, =CH), 7.24-9.48 (м, Ar)	1.74/22.43 (H ⁵ /C ⁵), 2.46/26.77 (H ⁷ /C ⁷), 2.89/27.27 (H ⁶ /C ⁶), 4.70/48.51 (CH ₃ / <u>C</u> H ₃), 8.09/121.56 (=C- <u>H</u> / <u>C</u> -H)	4.71/143.13, 4.71/145.62 (CH ₃ /3-Py)
12b'		1.68-1.77 (м, H ⁵), 2.41-1.48 (м, H ⁷), 2.84- 2.95 (м, H ⁶), 4.81 (с, CH ₃), 6.38 (с, NH ₂), 8.10 (с, =CH), 7.24-9.48 (м, Ar)	1.74/22.43 (H ⁵ /C ⁵), 2.46/26.77 (H ⁷ /C ⁷), 2.89/27.27 (H ⁶ /C ⁶), 4.81/48.90 (CH ₃ / <u>C</u> H ₃), 8.09/121.56 (=C- <u>H</u> / <u>C</u> -H)	4.80/145.16, 4.80/146.74 (CH ₃ /3-Py)

При использовании жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20 Prominence, оснащенного спектрофотометрическим диодно-матричным детектором, колонкой, заполненной сорбентом «аминопропил-силикагель», и элюента (ацетонитрил:водный раствор ацетата аммония 0.4 % = 9:1) методом жидкостной хроматографии гидрофильного взаимодействия (HILIC) были выделены изомеры **11b**, **11b'**, имеющие времена удерживания 6,705 и 8,063 мин соответственно (рис. 2.2.4.2). Для смеси **11b**, **11b'** и индивидуальных соединений записаны ЯМР ^1H спектры (рис. 2.2.4.3. а-в), в таблице 2.2.4.3 представлены их физические характеристики и соотнесены сигналы ключевых протонов в ЯМР ^1H спектрах.

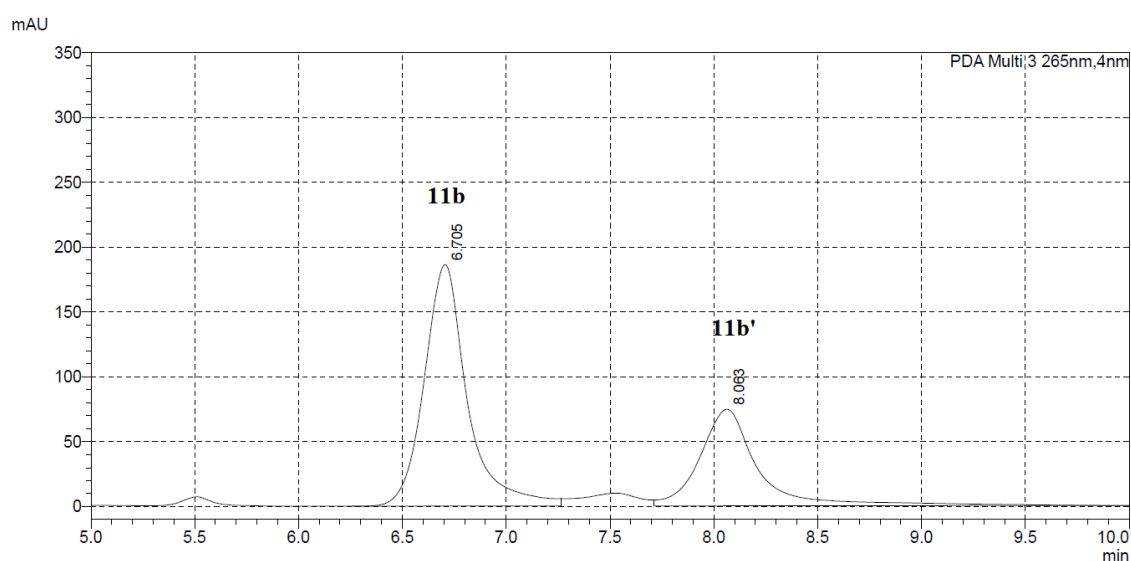
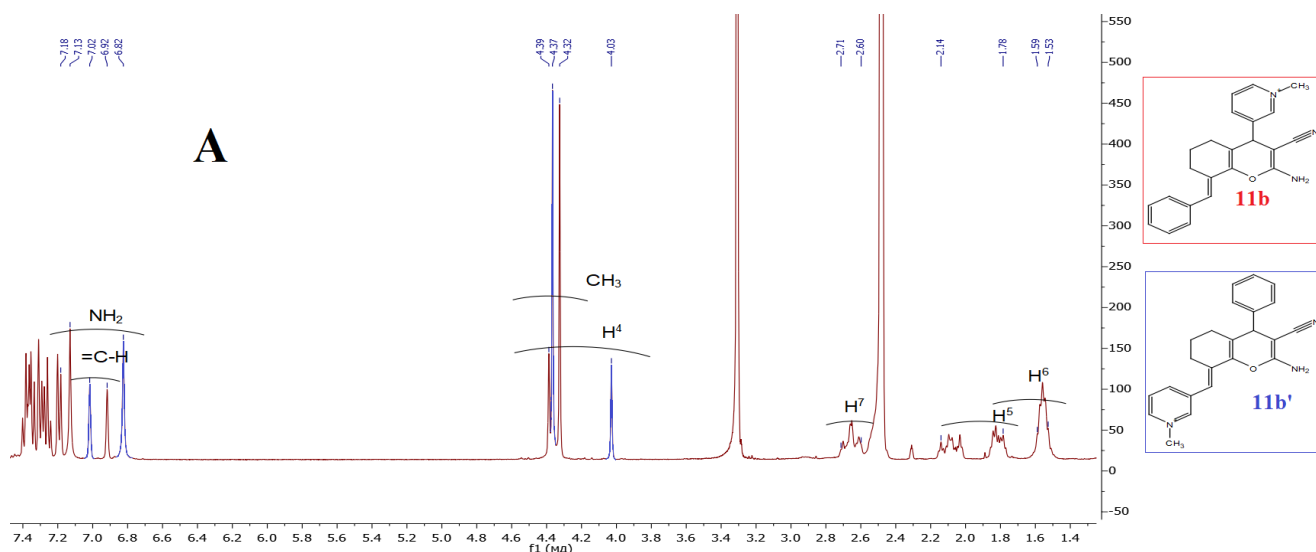


Рис. 2.2.4.2. ВЭЖ хроматограмма 3-(2-амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-4-ил)-1-метилпиридиния иодида (**11b**) и 3-(2-амино-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-8-метилен)-1-метилпиридиния иодида (**11b'**) (Shimadzu LC-20 Prominence)



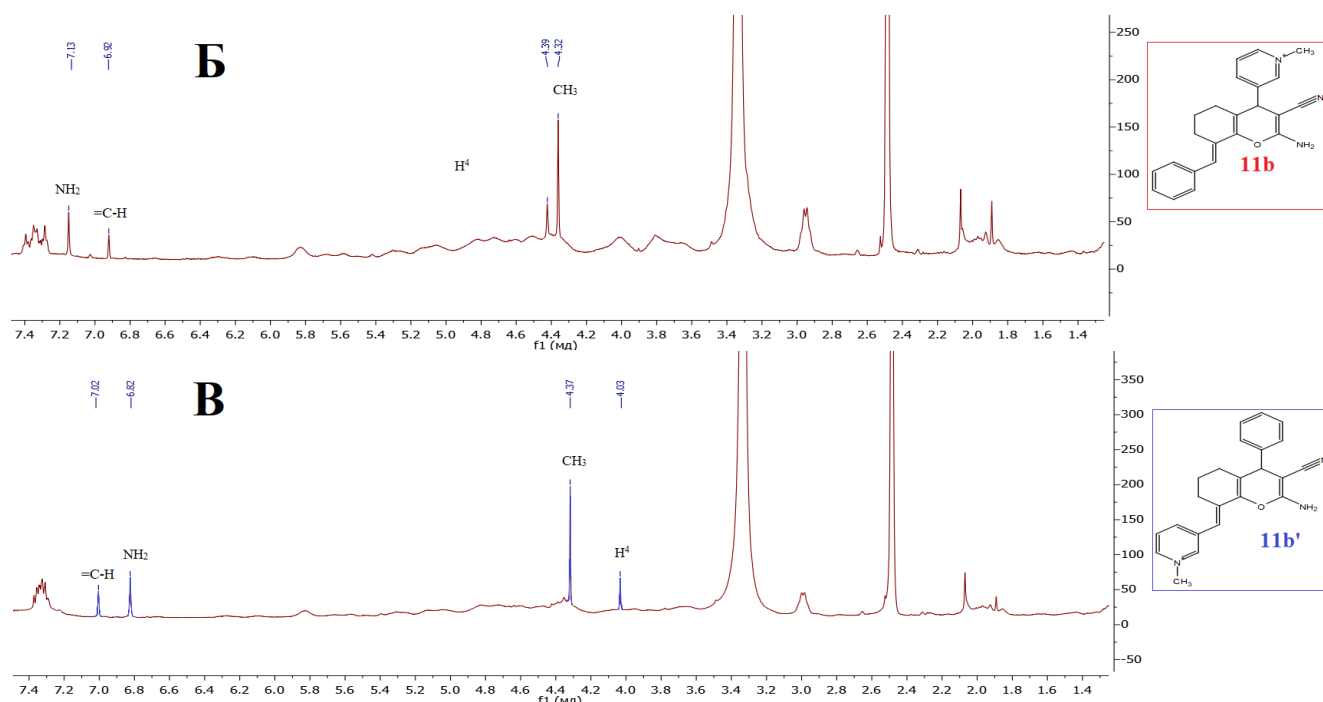
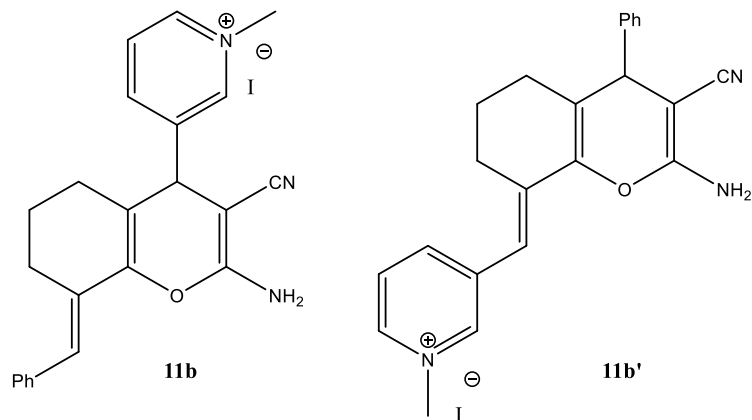


Рис. 2.2.4.3. ЯМР ^1H спектры: А) смеси иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов 11b, 11b'; Б) иодметилата 2-аминохромен-3-карбонитрила 11b; В) иодметилата 2-аминохромен-3-карбонитрила 11b'

Таблица 2.2.4.3.

Характеристики иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов



№ соединения	Rf (ацетонитрил-вода 9:1)	Т пл. °C	ЯМР ^1H (d6-DMSO)			
			=C-H	NH ₂	CH ₃	H ⁴
11b, 11b'	0.58, 0.50	193-196	6.92, 7.02	6.82, 7.13	4.32, 4.37	4.03, 4.39
11b	0.50	223-226	6.92	7.13	4.32	4.39
11b'	0.58	209-212	7.02	6.82	4.37	4.03

Таким образом, при наличии нескольких нуклеофильных реакционных центров иодметилирование 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов протекало специфично с участием пиридиновых колец. При этом были получены соответствующие иодметилаты, обладающие водорастворимостью, что может быть полезно при изучении их биоактивности.

2.3.Биологическая активность вновь синтезированных соединений

Полученные нами 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилы и соединения на их основе сочетают в своей структуре ряд фармакофорных фрагментов, что предопределило проведение исследований по изучению их биоактивности. Для выявления возможных направлений (со средней точностью выше 95%) было проведено прогнозирование их биоактивности при помощи пердикт-программы PASS (Приложение, табл. № 1).

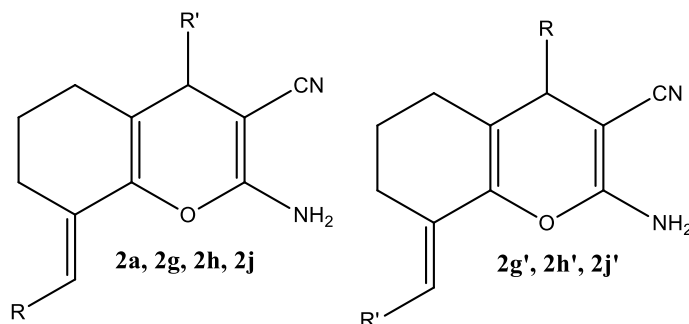
Среди них можно выделить противораковую и антибактериальную активности. Изучение цитотоксической и антистафилококковой активности синтезированных нами соединений было проведено на базе ЦКП "СИМБИОЗ" ИБФРМ РАН.

Сравнительный анализ цитотоксической активности 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **2a**, **2g**, **2g'**, **2h**, **2h'**, **2j**, **2j'** проводился МТТ-тестом (стандартный метод проверки цитотоксичности различных соединений, основанный на способности бесцветного нитротетразолевого синего (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, МТТ) восстанавливаться до окрашенного формазана (азогидразона) в присутствии митохондриальных ферментов живых клеток) на клетках эпителиоидной карциномы шейки матки человека (HeLa), культивируемую в питательной среде DMEM с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки. Высушенные соединения **2a**, **2g:2g'**, **2h:2h'**, **2j:2j'** перед исследованием растворяли в диметилсульфоксиде до концентрации 20 мг/мл [113].

В лунки 96 луночного планшета вносили клетки, по достижении клеточного монослоя 70-90%, удаляли старую питательную среду и вносили новую, содержащую исследуемый препарат. В качестве контрольного препарата использовали ДМСО, а препарата сравнения - «Доксорубин». В максимальной концентрации разведение от исходного раствора было 1:100 и 5 двукратных разведений – диапазон концентраций анализируемых веществ в среде культивирования составлял от 3 до 200 мкг/мл. Концентрация ДМСО во всех лунках была 1% (v/v). Через 24 часа удаляли старую питательную среду и вносили раствор нитротетразолевого синего (0,5 мг на 100 мл забуференного физиологического раствора), культивировали 1 час. Содержимое лунок удаляли и вносили ДМСО. Далее измеряли оптическую плотность раствора лунок при длинах волн 540 нм и 690 нм с использованием планшетного спектрофотометра Multiskan Ascent (Thermo, Финляндия). Дыхательную активность клеток HeLa в каждой лунке оценивали по разнице $A_{540} - A_{690}$ и выражали в процентах от дыхательной активности контрольных вариантов (принимали за 100 %). Значение IC_{50} определяли по графику зависимости относительной дыхательной активности от концентрации тестируемого вещества в среде. Цитотоксическая активность соединений определялась в 4-х кратной повторности.

Согласно результатам проведенных исследований (табл. 2.3.2.1), установлено, что наиболее активными оказались аминохроменкарбонитрилы, содержащие *m*-нитрофенильный (**2g:2g'**), фенильные (**2a**) и *p*-нитрофенильный (**2h:2h'**) заместители (IC_{50} 11.5, 15.0 и 17.0 мкг/мл соответственно), приближающиеся по активности к препарату сравнения (доксорубин, $IC_{50} = 9$ мкг/мл). Дальнейшее развитие исследования заключается в разделении изомерных смесей нитрофенилсодержащих хроменов **2g:2g'** и **2h:2h'** и изучении их цитотоксической активности.

Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединений



Клеточная линия <i>HeLa</i> , концентрация мкг/мл				
	2a (R = R' = Ph)	2g, 2g' (R = Ph, R' = 3-NO ₂ C ₆ H ₄)	2h, 2h' (R = Ph, R' = 4-NO ₂ C ₆ H ₄)	2j, 2j' (R = Ph, R' = 3-Py)
Контроль	100 ± 4,2	100 ± 6,2	100 ± 3,6	100 ± 4,9
200	2,8 ± 1,0	18,5 ± 2,5	28,9 ± 2,1	52,9 ± 5,8
100	2,0 ± 0,8	18,2 ± 1,6	29,6 ± 3,0	67,3 ± 4,6
50	4,4 ± 2,8	20,5 ± 2,5	30,2 ± 2,7	75,7 ± 6,5
25	11,1 ± 3,8	26,0 ± 0,8	37,1 ± 6,1	76,4 ± 4,1
12,5	62,2 ± 3,6	47,6 ± 3,6	64,2 ± 3,3	92,5 ± 3,6
6,25	96,3 ± 3,7	69,0 ± 3,9	92,2 ± 3,8	94,0 ± 7,8
3,125	101,7 ± 3,5	85,4 ± 3,1	98,0 ± 3,0	101,8 ± 5,6
IC ₅₀	15	11.5	17	>200
IC ₅₀ (Доксорубицин)	9			

Постоянно возрастающая устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам обуславливает актуальность поиска новых биоактивных соединений. Известно, что хроменовый и хинолиновый цикл входят в состав многих фармакологически активных препаратов, в том числе природного происхождения (флавоноиды, алкалоиды и т.д.), обладающих антибактериальной активностью. Это создает перспективу изучения наших соединений на наличие бактерицидного действия.

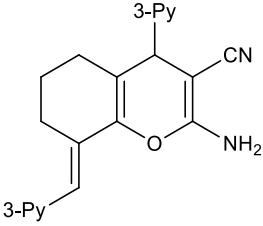
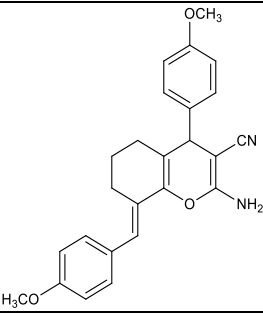
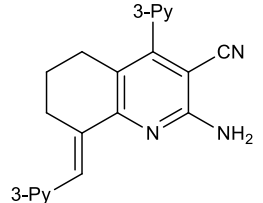
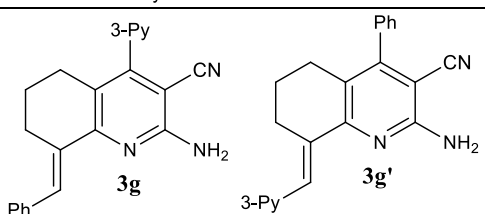
Для изучения антибактериальной активности были использованы бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (= B-8172), полученные из «Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов» (ВКИМ). В качестве препарата сравнения использован *фурацилин*. Влияние на рост бактерий определяли с

помощью измерения оптической плотности. В иммунологический планшет вносили жидкую среду LB, содержащую инокулят микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (= В-8172)), и добавляли исследуемые 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилы и соединения на их основе. После инкубации проводили измерения оптической плотности роста бактерии с помощью планшетного фотометра, затем определяли ЕС₅₀ (мкг/мл) (Приложение, табл. № 2).

По результатам проведенных исследований выявлены соединения-лидеры, вызывающие угнетение роста культуры *S. Aureus* в концентрации 10-80 мкг/мл (табл. 2.3.2.2).

Таблица 2.3.2.2

Значения ЕС₅₀ соединений-лидеров и препарата сравнения

№ соединения	Исследуемые соединения	ЕС ₅₀ , мкг/мл
2b		36
2c		57
3b		10
3g, 3g'		80

4b		65
6b	6b	110
6c		65
6f, 6f'	6f 6f'	62 (6f, 6f') 12.5 (6f) 14.5 (6f')
7b		75
9a		33

10b		12.5
10c		41
10d		38.5
10e		35.5
11b, 11b'		148 (11b, 11b') 41 (11b) 50 (11b')
12a		33.5
Фурацилин		5

Среди всех проанализированных соединений пиридилзамещенный 2-аминохинолин-3-карбонитрил **3b** проявил наибольшую антистафилококковую

активность (10 мкг/мл). В несколько меньшей степени ингибирование вызвал пиридилсодержащий хромоновый аналог **2b** (36 мкг/мл). 2-Оксотетрагидрохинолин-3-карбонитрилы **10b-10e**, являющиеся продуктами O,N-рециклизации 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов, вне зависимости от ароматического заместителя (3-пиридил, 3-нитрофенил, 4-метоксифенил), оказали ингибирующее влияние на рост *S. Aureus* в низких концентрациях 12.5 – 41 мкг/мл), тем самым выгодно выделяя хинолиновый и пиридиновый фрагменты. Замена в 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилах пиридилных заместителей на нитрофенильные, метоксифенильные приводит к уменьшению или полной потере активности.

Гибридные системы (хроменопиримидиноны и пиримидохинолины), содержащие 4-ацетокси-3-метоксифенильные ($EC_{50}(\mathbf{6c}) = 65$ мкг/мл; $EC_{50}(\mathbf{7b}) = 65$ мкг/мл) и пиридилные ($EC_{50}(\mathbf{6f}) = 12.5$ мкг/мл; $EC_{50}(\mathbf{6f'}) = 14.5$ мкг/мл) заместители, также проявили ингибирующее свойство, по сравнению с исходными 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилами **2d**, **2j**, **2j'**, **3c**, у которых отмечено отсутствие активности.

Изомерные иодметилаты 3-пиридилсодержащих 2-аминохромен-3-карбонитрилов **11b**, **11b'** вызвали полуингибирование роста бактерий при концентрациях 41 и 50 мкг/мл соответственно, в отличие от неактивных субстратов **2j**, **2j'**.

Дифенилсодержащий 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрил **10a**, по сравнению с неактивным исходным соединением **2a**, проявил высокую антистафилококковую активность ($EC_{50} = 33$ мкг/мл).

Таким образом, выявлены соединения-лидеры, перспективные для дальнейшего углубленного исследования их токсичности, а также антимикробной активности в отношении других микроорганизмов.

3. Экспериментальная часть

3.1. Основные физико-химические методы, используемые в работе

Контроль за ходом реакций, определение индивидуальности и идентификация полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии. Мониторинг реакций осуществляли с помощью ТСХ. ТСХ анализ проводился на пластинках Silufol UV-254; гексан-этилацетат-хлороформ (2:2:1), проявитель – пары йода, УФ- излучение.

УЗ-активация проводилась в ультразвуковой ванне PS-20 с ультразвуковой мощностью 120 Вт, мощностью нагрева 100 Вт, частотой ультразвукового сигнала 40 кГц.

Температуры плавления определялись в открытом капилляре.

Элементный анализ выполнен на CHNS- анализаторе Vario MICRO cube.

ИК-спектры сняты на ИК фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr.

ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектры записаны на спектрометре Varian 400 (400 МГц, CDCl_3 , DMCO-d_6 , ацетон- d_3). Внутренний стандарт - тетраметилсилан.

Вольтамперограммы регистрировались с помощью потенциостата-гальваностата IPC-Pro (Вольта) при использовании трехэлектродной ячейки, рабочий электрод – платиновая пластина ($S = 0.575 \text{ см}^2$), вспомогательный электрод – графит ГМЗ (ТУ 48-20-86-81; $S = 16,15 \text{ см}^2$), электрод сравнения – хлорсеребрянный (Ag/AgCl) электрод.

Оксид графена получен электрохимическим окислением дисперсии состава графит/ H_2SO_4 (83 %) в гальваностатическом режиме током 0.4 А и представляет собой многослойные частицы со средним размером 30 мкм и толщиной $< 0.1 \text{ мкм}$ [114].

Разделение методом ВЭЖХ выполнено на приборе Shimadzu LC-20 Prominence, оснащенным спектрофотометрическим диодно-матричным детектором, колонкой SUPERCOSIL LC- NH_2 (250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм), сорбент – аминопропил силикагель, элюент – ацетонитрил : водный раствор ацетата аммония 0.4 % (90:10).

3.2. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

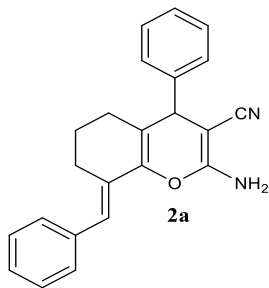
Соединения (2a-2j, 2g'-2j'). Путь А: Раствор 2,27 ммоль диенона, 2,27 ммоль динитрила малоновой кислоты, триэтиламина (5 капель) в 15 мл этанола кипятили 1-7 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой, сушили на воздухе.

Путь Б: Раствор 2,27 ммоль диенона, 2,27 ммоль динитрила малоновой кислоты, триэтиламина (5 капель) в 15 мл этанола выдерживали в УЗ-ванне при 55 °С 0.5-4 часа. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой, сушили на воздухе.

Путь В: Раствор 9,09 ммоль альдегида, 4,55 ммоль циклогексанона, 5 мл 30%-ого раствора NaOH в 20 мл этанола перемешивали 1.5 часа при комнатной температуре (мониторинг по ТСХ), добавляют 4.55 ммоль малононитрила и кипятили при перемешивании 2-6 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой, сушили на воздухе.

Путь Г: 1.5 Ммоль халкона растворяли при нагревании в 45 мл этанола, добавляли 1.5 ммоль малононитрила, 4.2 ммоль KBr и 10 мл дистиллированной воды. Раствор подвергали электролизу в неразделенной ячейке с магнитной мешалкой, Pt-катодом и графитовым анодом при постоянной плотности тока 15.7 мА/см². По завершении реакции (мониторинг по ТСХ и вольтамперограммам (противоэлектрод – Ag/AgCl)) выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-фенил -5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2a)



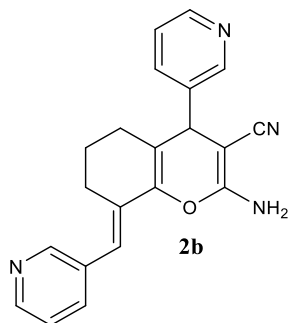
Бесцветные кристаллы, выходы: А) 0,58 г (75 %), Б) 0,64 г (83 %), В) 1,22 г (79 %), Г) 0,36 г (70 %). Т. пл. 227-230 °С (этанол).

Найдено, %: С 80.55; Н 5.62; N 8.27.

C₂₃H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 81.15; Н 5.92; N 8.23.

Литературные данные [6]: т. пл. 228-230 °С.

Е-2-Амино-8-(пиридин-3-илметилен)-4-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2b)



Бесцветные кристаллы, выходы: А) 0,61 г (78 %), Б) 0,66 г (85 %), В) 1,15 г (74 %). Т. пл. 222-224 °С (этанол : вода 1:1).

Найдено, %: С 73.97; Н 5.41; N 16.27.

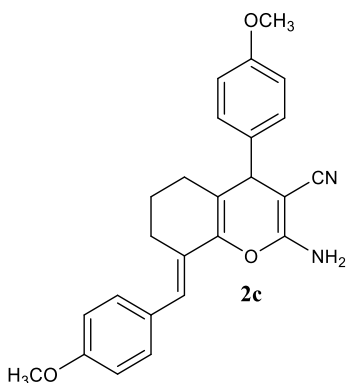
$C_{21}H_{18}N_4O$. Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30; N 16.36.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3359, 3293 (NH_2), 2948, 2860 (CH_2 алиц), 2186 (CN), 1648, 1576, 1478 (колебания пиридин.кольца),

1270 (C-O-C), 976 ($\delta =CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.62-1.70 (м., H^5), 1.95-2.06 (м. H^7), 2.52-2.75 (м., H^6), 4.03 (с., H^4), 4.70 (с., NH_2), 6.83 (с., $=C-H$), 6.98-8.55 (м., 2 x 3-Пу). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , δ , м.д.: 1.66/22.06 (H^5/C^5), 2.04/27.24 (H^7/C^7), 2.55/26.91 (H^6/C^6), 4.02/41.40 (H^4/C^4), 6.82/119.41 ($=C-H/=\underline{C}-H$).

Е-2-Амино-4-(4-метоксифенил)-8-(4-метоксибензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2с)



Желтые кристаллы, выходы: А) 0,55 г (60 %), Б) 0,81 г (89 %), В) 1,31 г (72 %). Т. пл. 196-199 °С (этанол).

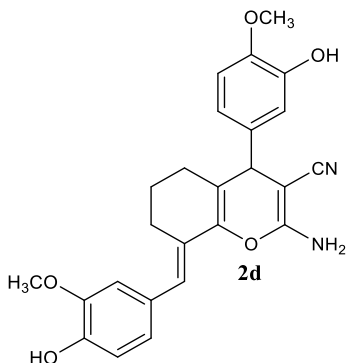
Найдено, %: С 75.27; Н 5.61; N 6.77.

$C_{25}H_{24}N_2O_3$.

Вычислено, %: С 74.98; Н 6.04; N 7.00.

Литературные данные [4]: т. пл. 198-199 °С.

Е-2-Амино-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2d)



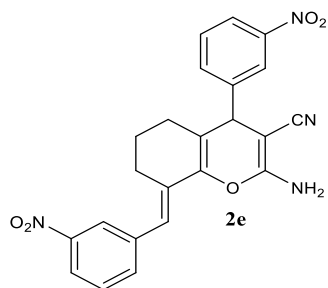
Бежевые кристаллы, выходы: А) 0,69 г (70 %), Б) 0,79 г (80 %). Т. пл. 169-171 °С (этанол).

Найдено, %: С 69.57; Н 5.41; N 6.07.

$C_{25}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 69.43; Н 5.59; N 6.46.

Литературные данные [3]: т. пл. 169-171 °С.

Е-2-Амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитробензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2e)



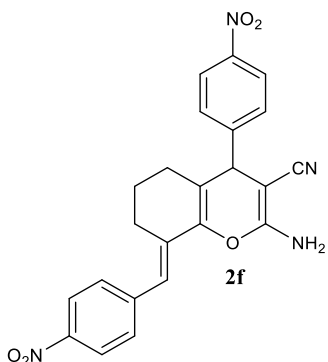
Желтые кристаллы, выходы: А) 0,58 г (73 %), Б) 0,81 г (83 %), В) 1,72 г (88 %). Т. пл. 232-235 °С (этанол).

Найдено, %: С 64.01; Н 4.10; N 13.70.

$C_{23}H_{18}N_4O_5$. Вычислено, %: С 64.43; Н 4.22; N 13.02.

Литературные данные [6]: т. пл. 238-240 °С.

Е-2-Амино-4-(4-нитрофенил)-8-(4-нитробензилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2f)



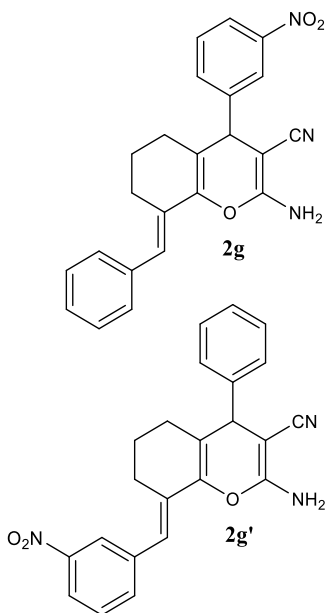
Желтые кристаллы, выходы: А) 0,73 г (75 %), Б) 0,82 г (83 %), В) 1,69 г (86 %). Т. пл. 212-214 °С (этанол).

Найдено, %: С 63.82; Н 4.41; N 13.27.

$C_{23}H_{18}N_4O_5$. Вычислено, %: С 64.43; Н 4.22; N 13.02.

Литературные данные [8]: т. пл. 216-218 °С.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)- 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2g), Е-2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2g')



Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0,65 г (74 %), Б) 0,73 г (83 %), Г) 0,48 г (86 %). Т. пл. 214-217 °С. Найдено, %: С 72.19; Н 4.62; N 11.25.

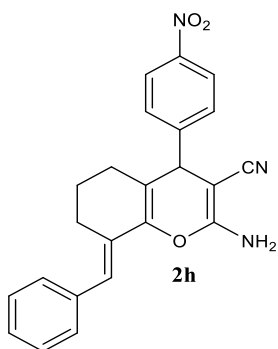
$C_{23}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: С 71.67; Н 4.93; N 10.90.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3431, 3340 (NH_2), 2941, 2867 (CH_2 алиф.), 2191 (CN), 1525 ($\delta_{as} NO_2$), 1350 ($\delta_s NO_2$), 1254 (C-O-C), 979 ($\delta =CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.62-1.68 (м., H^5), 1.85-2.06 (м. H^7), 2.54-2.76 (м., H^6), 4.13 (с., H^4), 4.62 (с., NH_2), 6.88 (с., $=C-H$), 7.23-8.16 (м., Ar) – для соединения **2g**;

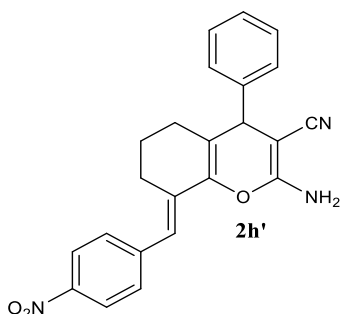
1.62-1.68 (м., H⁵), 1.85-2.06 (м. H⁷), 2.54-2.76 (м., H⁶), 3.99 (с., H⁴), 4.52 (с., NH₂), 6.92 (с., =C-H), 7.23-8.16 (м., Ar) – для соединения **2g'**. ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 22.14 (C⁵), 26.95 (C⁶), 27.47 (C⁷), 43.53 (C⁴), 59.43 (C³), 113.45 (CN), 120.21 (=C-H), 122.66-145.15 (Ar + Csp² хромен.цикла) – для соединения **2g**; 22.09 (C⁵), 27.00 (C⁶), 27.42 (C⁷), 43.63 (C⁴), 60.87 (C³), 117.25 (CN), 123.82 (=C-H), 122.66-145.15 (Ar + Csp² хромен.цикла) – для соединения **2g'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.65/22.22 (H⁵/C⁵), 1.95/27.17 (H⁷/C⁷), 2.64/27.02 (H⁶/C⁶), 4.13/43.53 (H⁴/C⁴), 6.89/120.21 (=C-H/C³) – для соединения **2g**; 1.64/22.20 (H⁵/C⁵), 1.94/27.19 (H⁷/C⁷), 2.65/27.00 (H⁶/C⁶), 3.99/43.59 (H⁴/C⁴), 6.92/123.67 (=C-H/C³) – для соединения **2g'**.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(4-нитрофенил)- 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2h), Е-2-амино-8-(4-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2h')



Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0,67 г (76 %), Б) 0,71 г (81 %). Т. пл. 159-162 °С. Найдено, %: С 71.85; Н 4.52; N 11.30. C₂₃H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 71.67; Н 4.93; N 10.90.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3448, 3342 (NH₂), 2946, 2864 (CH₂ алиц), 2187 (CN), 1515 (δ_{as} NO₂), 1339 (δ_s NO₂), 1268 (C-O-C), 969 (δ =CH_{транс}).

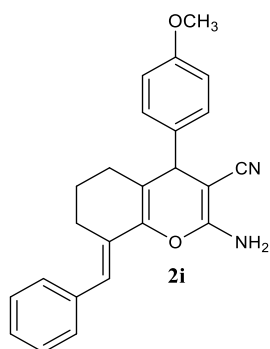


ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.62-1.68 (м., H⁵), 2.00-2.06 (м. H⁷), 2.55-2.75 (м., H⁶), 4.10 (с., H⁴), 4.64 (с., NH₂), 6.89 (с., =C-H), 7.22-8.22 (м., Ar) – для соединения **2h**; 1.62-1.68 (м., H⁵), 2.00-2.06 (м. H⁷), 2.55-2.75 (м., H⁶),

3.98 (с., H⁴), 4.55 (с., NH₂), 6.92 (с., =C-H), 7.22-8.22 (м., Ar) – для соединения **2h'**. ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 22.11 (C⁵), 27.22 (C⁶), 27.44 (C⁷), 43.66 (C⁴), 59.30 (C³), 113.50 (CN), 120.63 (=C-H), 124.20-150.20 (Ar + Csp² хромен.цикла) – для соединения **2h**; 22.16 (C⁵), 26.96 (C⁶), 27.50 (C⁷), 43.54 (C⁴), 60.70 (C³), 117.88 (CN), 123.55 (=C-H), 124.20-150.20 (Ar + Csp² хромен.цикла) – для соединения **2h'**. Спектр HSQC ¹H-

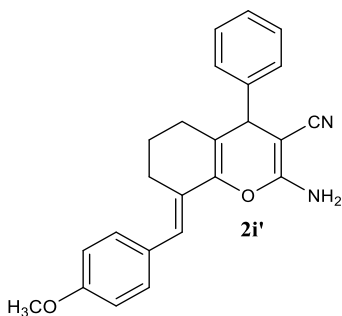
^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65/22.16 (H^5/C^5), 2.02/27.25 (H^7/C^7), 2.65/27.15 (H^6/C^6), 4.10/43.53 (H^4/C^4), 6.89/120.62 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/= \underline{\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **2h**; 1.65/22.16 (H^5/C^5), 2.02/27.25 (H^7/C^7), 2.65/27.15 (H^6/C^6), 3.99/43.65 (H^4/C^4), 6.91/123.57 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/= \underline{\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **2h'**.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(4-метоксифенил)- 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2i), Е-2-амино-8-(4-метоксибензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2i')



Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0,60 г (71 %), Б) 0,67 г (80 %), Г) 0,33 г (60 %). Т. пл. 198-200 °С. Найдено, %: С 77.63; Н 5.56; N 7.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.80; Н 5.94; N 7.56.

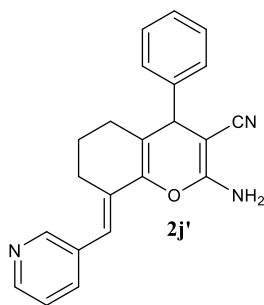
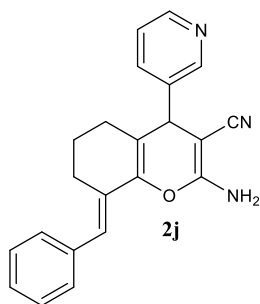
ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3399, 3326 (NH_2), 2940, 2856 (CH_2 алиц), 2833, 1445 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 2190 (CN), 1254 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 986 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$).



ЯМР ^1H , ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.56-1.66 (м., H^5), 1.88-2.10 (м. H^7), 2.54-2.76 (м., H^6), 3.78 (с., OCH_3), 3.93 (с., H^4), 6.11 (с., NH_2), 6.95 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.17-7.37 (м., Ar) – для соединения **2i**; 1.62-1.68 (м., H^5), 2.00-2.06 (м. H^7),

2.55-2.75 (м., H^6), 3.80 (с., OCH_3), 3.97 (с., H^4), 6.14 (с., NH_2), 6.99 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.17-7.37 (м., Ar) – для соединения **2i'**. ЯМР ^{13}C , ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 22.21 (C^5), 26.86 (C^6), 27.12 (C^7), 43.04 (C^4), 54.59 (OCH_3), 58.52 (C^3), 113.90 (CN), 122.11 ($=\text{C}-\text{H}$), 126.66-159.56 (Ar + Csp^2 хромен.цикла) – для соединения **2i**; 22.21 (C^5), 26.86 (C^6), 27.11 (C^7), 43.54 (C^4), 54.64 (OCH_3), 58.49 (C^3), 113.64 (CN), 122.30 ($=\text{C}-\text{H}$), 126.66-159.56 (Ar + Csp^2 хромен.цикла) – для соединения **2i'**. Спектр HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$, ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.66/22.23 (H^5/C^5), 1.98/27.50 (H^7/C^7), 2.66/27.10 (H^6/C^6), 3.79/54.81 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 3.93/43.05 (H^4/C^4), 6.95/122.11 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/= \underline{\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **2i**; 1.66/22.23 (H^5/C^5), 1.98/27.50 (H^7/C^7), 2.66/27.10 (H^6/C^6), 3.79/54.81 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 3.97/43.72 (H^4/C^4), 7.00/122.37 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/= \underline{\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **2i'**.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(3-пиридил)- 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2j), Е-2-амино-8-(пиридил-3-илметилен)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (2j')



Бесцветные кристаллы, суммарные выходы: А) 0,59 г (76 %), Б) 0,62 г (80 %), Г) 0,37 г (72 %). Т. пл. 232-235 °С. Разделение региоизомеров осуществлено методом колоночной хроматографии при использовании хроматографической колонки (диаметр 32 мм, длина 457 мм), активированного силикагеля (фракция 0.2-0.5 мм) и элюента состава хлороформ : этилацетат (1:1). Собирая отдельные фракции, получают региоизомер **2j** с Т.пл. 239-241 °С и региоизомер **2j'** с Т.пл. 243-245 °С. Найдено, %: С 76.93; Н 5.50; N 12.67. С₂₂Н₁₉Н₃О. Вычислено, %: С 77.40; Н 5.61; N 12.31.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3366, 3307 (NH₂), 2941, 2866 (CH₂ алиф.), 2185 (CN), 1646, 1577, 1476 (колебания пиридин.кольца), 1267 (C-O-C), 976 (δ =CH_{транс}).

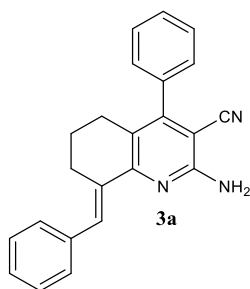
ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.61-1.67 (м., H⁵), 1.90 - 2.07 (м., H⁷), 2.53-2.77 (м., H⁶), 4.01 (с., H⁴), 4.65 (с., NH₂), 6.80 (с., =C-H), 7.24-8.56 (м., Ar) – для соединения **2j**; 1.61-1.67 (м., H⁶), 1.90 - 2.07 (м., H⁵), 2.53-2.77 (м., H⁷), 3.98 (с., H⁴), 4.60 (с., NH₂), 6.89 (с., =C-H), 7.24-8.56 (м., Ar) – для соединения **2j'**. ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ , м.д.: 22.14 (C⁵), 27.01 (C⁶), 27.45 (C⁷), 41.32 (C⁴), 59.52 (C³), 113.97 (CN), 118.81 (=C-H), 126.96-159.24 (Ar + Csp² хром.цикла) – для соединения **2j**; 22.14 (C⁵), 26.97 (C⁶), 27.42 (C⁷), 43.62 (C⁴), 60.74 (C³), 116.57 (CN), 123.27 (=C-H), 126.96-159.24 (Ar + Csp² хром.цикла) – для соединения **2j'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.63/22.11 (H⁵/C⁵), 2.00/27.46 (H⁷/C⁷), 2.67/27.01 (H⁶/C⁶), 4.00/41.34 (H⁴/C⁴), 6.80/118.80 (=C-H/=C-H) – для соединения **2j**; 1.63/22.11 (H⁵/C⁵), 2.00/27.46 (H⁷/C⁷), 2.67/27.01 (H⁶/C⁶), 3.98/43.60 (H⁴/C⁴), 6.89/123.29 (=C-H/=C-H) – для соединения **2j'**.

3.3. Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов

Соединения (3a-3g, 3d'-3g'). Путь А: Раствор 2,3 ммоль диенона, 2,3 ммоль динитрила малоновой кислоты, 40 ммоль ацетата аммония в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 6-8 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой, сушили на воздухе.

Путь Б: 0.6 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 40 ммоль ацетата аммония и 10 мл уксусной кислоты перемешивали при нагревании 8 часов. По окончании реакции реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы промывали водой и сушили на воздухе.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3a)



Желтые кристаллы, выходы: А) 0,49 г (55 %), Б) 0,16 г (77 %).

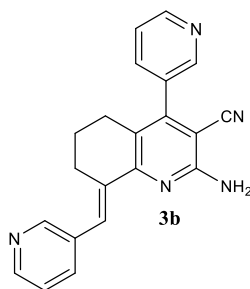
Т. пл. 215-217 °С (этанол).

Найдено, %: С 81.74; Н 5.30; N 13.13. $C_{23}H_{19}N_3$.

Вычислено, %: С 81.87; Н 5.68; N 12.45.

Литературные данные [4]: т. пл. 205-207 °С.

Е-2-Амино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3b)



Коричневые кристаллы, выход А) 0,57 г (73 %). Т. пл. 184-186

°С (этанол). Найдено, %: С 73.98; Н 4.93; N 20.87.

$C_{21}H_{17}N_5$. Вычислено, %: С 74.32; Н 5.05; N 20.63.

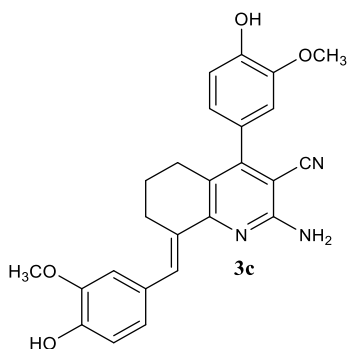
ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3401, 3326 (NH_2), 2948, 2860 (CH_2 алиц), 2208 (CN), 1618, 1557, 1476 (колебания пиридин. кольца),

986 ($\delta = CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.73-1.81 (м., H^5), 2.41-2.48 (м. H^7), 2.80-2.89 (м., H^6), 5.15 (с., NH_2), 7.04 (с., $=C-H$), 7.29-8.74 (м., 2 x 3- Py). ЯМР ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.76 (C^5), 27.70 (C^6), 28.21 (C^7), 113.81 (CN), 118.56 ($=C-H$), 123.10-150.71 (2 x 3- Py + Csp^2

хинолин.цикла). Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , δ , м.д.: 1.79/22.74 (H^5/C^5), 2.41/28.20 (H^7/C^7), 2.82/27.61 (H^6/C^6), 7.04/118.68 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{=\text{C}}-\text{H}$).

Е-2-Амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3с)



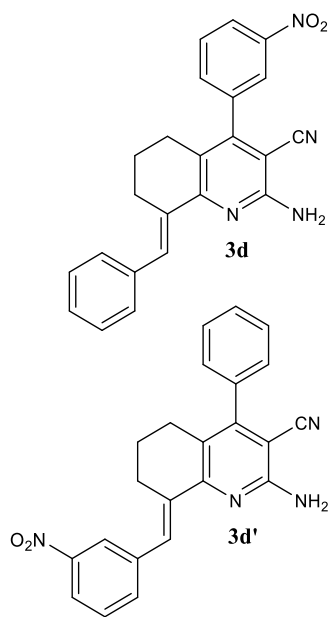
Коричневые кристаллы, выходы: А) 0,68 г (69 %), Б) 0,21 г (83 %). Т. пл. 247-249 °С (этанол).

Найдено, %: С 69.48; Н 5.51; N 9.36. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$.

Вычислено, %: С 69.92; Н 5.40; N 9.78.

Литературные данные [17]: т. пл. 247-249 °С.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3d), Е-2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3d')



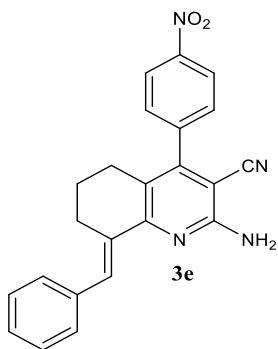
Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0,76 г (86 %), Б) 0,17 г (83 %). Т. пл. 171-174 °С. Найдено, %: С 71.66; Н 4.74; N 14.12. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.25; Н 4.71; N 14.66.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3471, 3382 (NH_2), 2941, 2862 (CH_2 алиф.), 2209 (CN), 1613, 1555, 1492 (колебания пиридин. кольца), 1528 ($\delta_{\text{as}} \text{NO}_2$), 1348 ($\delta_{\text{s}} \text{NO}_2$), 982 ($\delta =\text{CH}_{\text{транс}}$).

ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64-1.85 (м., H^5), 2.32-2.48 (м. H^7), 2.78-2.90 (м., H^6), 5.16 (с., NH_2), 8.05 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.23-8.29 (м., Ar) – для соединения **3d**; 1.64-1.85 (м., H^5), 2.32-2.48 (м. H^7),

2.78-2.90 (м., H^6), 5.12 (с., NH_2), 8.07 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.23-8.29 (м., Ar) – для соединения **3d'**. Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73/22.64 (H^5/C^5), 2.44/27.69 (H^7/C^7), 2.83/27.42 (H^6/C^6), 8.05/127.87 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{=\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **3d**; 1.73/22.64 (H^5/C^5), 2.44/27.69 (H^7/C^7), 2.83/27.42 (H^6/C^6), 8.06/131.71 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{=\text{C}}-\text{H}$) – для соединения **3d'**.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(4-нитрофенил)- 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3e), Е-2-амино-8-(4-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3e')



Коричневые кристаллы, суммарный выход: А) 0,78 г (88 %). Т. пл. 183-185 °С. Найдено, %: С 71.82; Н 4.55; N 14.05.

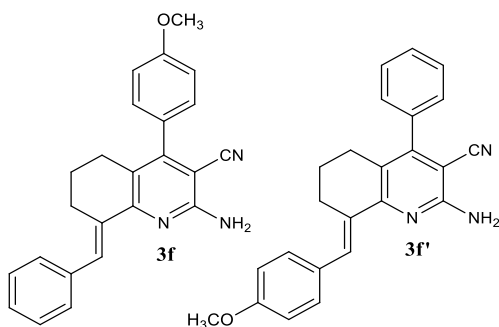
$C_{23}H_{18}N_4O_2$. Вычислено, %: С 72.25; Н 4.71; N 14.66.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3451, 3373 (NH_2), 2934, 2860 (CH_2 алиц), 2209 (CN), 1590, 1552, 1493 (колебания пиридин. кольца), 1516 ($\delta_{as} NO_2$), 1342 ($\delta_s NO_2$), 969 ($\delta =CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.70-1.85 (м., H^5), 2.37-2.50 (м. H^7), 2.78-2.96 (м., H^6), 5.14 (с., NH_2), 7.78 (с., $=C-H$), 7.29-8.38 (м., Ar) – для соединения **3e**; 1.70-1.85 (м., H^5), 2.37-2.50 (м. H^7), 2.78-2.96 (м., H^6), 5.11 (с., NH_2), 7.82 (с., $=C-H$), 7.29-8.38 (м., Ar) – для соединения **3e'**. ЯМР ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.:

22.77 (C^5), 26.98 (C^7), 28.47 (C^6), 116.80 (CN), 133.81 ($=C-H$), 123.60-156.69 (Ar + Csp^2 хинолин.цикла) – для соединения **3e**; 22.73 (C^5), 27.08 (C^7), 28.32 (C^6), 120.81 (CN), 138.08 ($=C-H$), 123.60-156.69 (Ar + Csp^2 хинолин.цикла) – для соединения **3e'**. Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.78/22.68 (H^5/C^5), 2.42/26.73 (H^7/C^7), 2.89/28.13 (H^6/C^6), 7.78/133.82 ($=C-H/\underline{=C-H}$) – для соединения **3e**; 1.78/22.68 (H^5/C^5), 2.42/26.73 (H^7/C^7), 2.89/28.13 (H^6/C^6), 7.82/138.07 ($=C-H/\underline{=C-H}$) – для соединения **3e'**.

Е-2-Амино-8-бензилиден-4-(4-метоксифенил)- 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3f), Е-2-амино-8-(4-метоксибензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (3f')

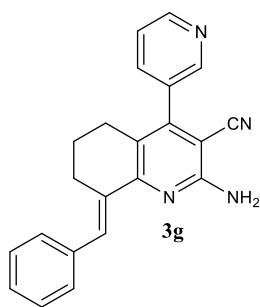


Желтые кристаллы, суммарный выход А) 0,75 г (88 %). Т. пл. 195-197 °С. Найдено, %: С 78.66; Н 5.54; N 11.12. $C_{24}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 78.45; Н 5.76; N 11.44.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3448, 3353 (NH_2), 2925, 2856 (CH_2 алиц), 2833, 1443 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 2212 (CN), 1603, 1551, 1492 (колебания пиридин. кольца), 982 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$).

ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.56-1.88 (м., H^5), 2.31-2.49 (м. H^7), 2.80-2.96 (м., H^6), 3.86 (с., OCH_3), 5.10 (с., NH_2), 7.98 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 6.92-7.47 (м., Ar) – для соединения **3f**; 1.56-1.88 (м., H^5), 2.31-2.49 (м. H^7), 2.80-2.96 (м., H^6), 3.84 (с., OCH_3), 5.10 (с., NH_2), 8.02 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 6.92-7.47 (м., Ar) – для соединения **3f'**. ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 22.92 (C^5), 27.21 (C^7), 27.79 (C^6), 55.29 (OCH_3), 114.10 (CN), 130.69 ($=\text{C}-\text{H}$), 127.28-160.01 (Ar + Csp^2 хиолин.цикла) – для соединения **3f**; 22.82 (C^5), 27.05 (C^7), 27.86 (C^6), 55.29 (OCH_3), 113.72 (CN), 130.59 ($=\text{C}-\text{H}$), 127.28-160.01 (Ar + Csp^2 хиолин.цикла) – для соединения **3f'**. Спектр HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}$, (CDCl_3), δ , м.д.: 1.74/22.59 (H^5/C^5), 2.42/27.17 (H^7/C^7), 2.86/27.87 (H^6/C^6), 3.85/55.34 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 7.98/130.53 ($=\text{C}-\text{H}/=\text{C}-\text{H}$) – для соединения **3f**; 1.74/22.59 (H^6/C^6), 2.42/27.17 (H^5/C^5), 2.86/27.87 (H^7/C^7), 3.85/55.34 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 8.02/130.72 ($=\text{C}-\text{H}/=\text{C}-\text{H}$) – для соединения **3f'**.

Е-2-Амино-4-(3-пиридил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (3g), Е-2-амино-4-фенил-8-(пиридил-3-илметилен)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрил (3g')

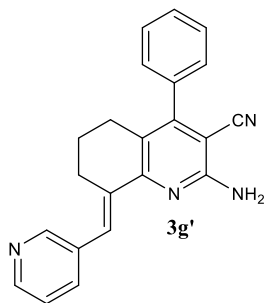


Коричневые кристаллы, суммарный выход А) 0,50 г (64 %).

Т. пл. 204-207 °С. Найдено, %: С 77.75; Н 5.52; N 16.20.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 78.10; Н 5.33; N 16.57.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3307 (NH_2), 2934, 2853 (CH_2 алиц), 2209 (CN), 1643, 1551, 1480 (колебания пиридин.кольца), 983 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$).



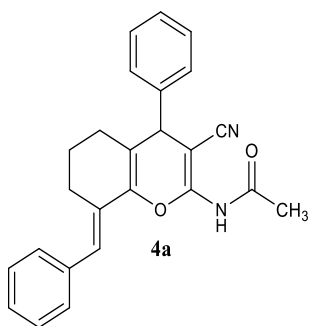
ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70-1.83 (м., H^5), 2.44 - 2.49 (м., H^7), 2.78-2.97 (м., H^6), 5.15 (с., NH_2), 7.98 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.29-8.71 (м., Ar) – для соединения **3g**; 1.70-1.83 (м., H^5), 2.44 - 2.49 (м., H^7), 2.78-2.97 (м., H^6), 5.12 (с., NH_2), 8.05 (с., $=\text{C}-\text{H}$), 7.29-8.71 (м., Ar) – для соединения **3g'**. ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 22.73 (C^5), 26.99 (C^7), 27.71 (C^6), 118.40 (CN), 126.63 ($=\text{C}-\text{H}$), 121.82-156.79 (Ar + Csp^2 хиолин.цикла) – для соединения **3g**; 22.82 (C^5), 27.05 (C^7), 27.86 (C^6), 116.50 (CN), 131.44 ($=\text{C}-\text{H}$),

121.82-156.79 (Ar + Csp² хинолин.цикла) – для соединения **3g'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.77/22.69 (H⁵/C⁵), 2.46/26.99 (H⁷/C⁷), 2.88/27.92 (H⁶/C⁶), 7.96/126.84 (=C-H/=C-H) – для соединения **3g**; 1.77/22.69 (H⁶/C⁶), 2.46/26.99 (H⁵/C⁵), 2.88/27.92 (H⁷/C⁷), 8.05/131.42 (=C-H/=C-H) – для соединения **3g'**.

3.4. Синтез N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамидов

Соединения (4a-4с, 4с'). Общая методика. 1 Ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 21.2 ммоль уксусного ангидрида и 3.1 ммоль пиридина кипятили 2 часа. По окончанию реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе.

Е-N-(8-Бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамид (**4a**)



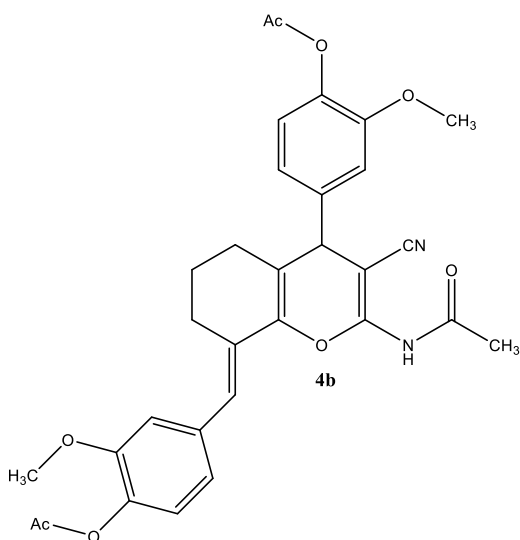
Бесцветные кристаллы, выход 0.19 г (50 %). Т. пл. 141-142 °С (этанол). Найдено, %: С 78.03; Н 5.64; N 7.59.

C₂₅H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3441, 1590 (NH-CO), 2931, 2866 (CH₂ алиц), 2186 (CN), 1744 (C=O), 1370 (CH₃-C), 1247 (C-O-C), 966 (δ =CH_{транс}).

ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60-1.71 (м., H⁵), 1.95-2.09 (м., H⁷), 2.48 (с., CH₃), 2.57-2.77 (м., H⁶), 4.20 (с., H⁴), 6.83 (с., =C-H), 6.99 (с., NH), 7.25-7.43 (м., 2 х Ph). ЯМР ¹³C, δ, м.д. (CDCl₃): 22.01 (C⁵), 25.46 (CH₃-C=O), 26.93 (C⁶), 27.21 (C⁷), 45.61 (C⁴), 91.52 (C³), 113.89 (CN), 123.81 (=C-H), 127.1-129.3 (C_{аром}), 142.98 (C^{8'}), 152.15 (C²), 170.50 (C=O). Спектр HSQC ¹H-¹³C, δ, м.д.: 1.66/22.06 (H⁵/C⁵), 2.04/27.24 (H⁷/C⁷), 2.48/25.31 (CH₃-CO/CH₃-CO), 2.55/26.91 (H⁶/C⁶), 4.02/41.40 (H⁴/C⁴), 6.82/119.41 (=C-H/=C-H).

Е-4-((2-ацетамидо-4-(4-ацетокси-3-метоксифенил)-3-циано-6,7-дигидро-4Н-хромен-8(5Н)-илиден)метил)-2-метоксифенил ацетат (4b)



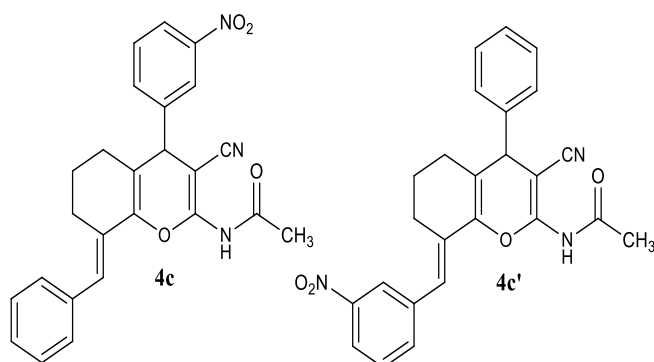
Желтые кристаллы, выход 0.25 г (48 %). Т. пл. 125-127 °С. Найдено, %: С 66.23; Н 5.64; N 5.59. $C_{31}H_{30}N_2O_8$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.41; N 5.02.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 1554 ($\underline{NH}$ -CO), 2921, 2853 (CH_2 алиф), 2218 (CN), 1767 (C=O), 1381 (CH_3 -C), 1267 (C-O-C), 982 ($\delta = CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.62-1.71 (м., H^5), 2.01-2.12 (м., H^7), 2.19, 2.32, 2.49 (с., 3 x

$\underline{CH_3}$ -CO), 2.58-2.77 (м., H^6), 3.84, 3.89 (с., 2 x CH_3O), 4.16 (с., H^4), 6.76 (с., =C-H), 7.21 (с., NH), 7.25-7.43 (м., 2 x Ph). ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($CDCl_3$): 20.71, 23.93, 25.90 (3 x $\underline{CH_3}$ -CO), 21.95 (C^5), 26.90 (C^6), 27.20 (C^7), 45.61 (C^4), 55.90, 56.15 (2 x CH_3O), 114.23 (CN), 123.17 (=C-H), 120.13-152.49 ($C_{аром}$), 168.68, 169.18, 170.46 (C=O). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.66/23.12 (H^5/C^5), 2.08/27.24 (H^7/C^7), 2.19/23.67, 2.32/20.40, 2.49/25.65 ($\underline{CH_3}$ -CO/ $\underline{CH_3}$ -CO), 2.68/25.65 (H^6/C^6), 3.84/55.83, 3.89/56.22 ($\underline{CH_3O}/\underline{CH_3O}$), 4.15/45.50 (H^4/C^4), 6.76/123.04 (=C-H/=C-H).

Е-N-(8-Бензилиден-3-циано-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамид (4с), Е-N-(8-(3-нитробензилиден)-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамид (4с')



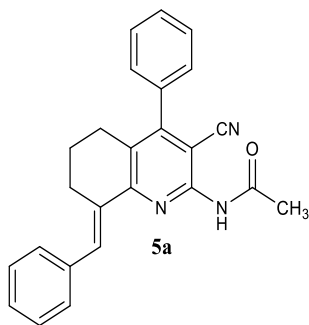
Желтые кристаллы, суммарный выход 0.39 г (91 %). Т. пл. 153-156 °С. Найдено, %: С 69.71; Н 4.54; N 9.60. $C_{25}H_{21}N_3O_4$. Вычислено, %: С 70.25; Н 4.95; N 9.83.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3431, 1601 ($\underline{NH}$ -CO), 2928, 2860 (CH_2 алиф), 2189 (CN),

1735 (C=O), 1529 (δ_{as} NO₂), 1349 (δ_s NO₂), 1340 (CH₃-C), 1251 (C-O-C), 976 (δ =CH_{транс}).

ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.61-1.77 (м., H⁵), 2.00-2.10 (м. H⁷), 2.50 (с., CH₃), 2.59-2.77 (м., H⁶), 4.22 (с., H⁴), 6.89 (с., =C-H), 7.36-8.23 (м., Ar) – для соединения **4с**; 1.61-1.77 (м., H⁵), 2.00-2.10 (м. H⁷), 2.47 (с., CH₃), 2.59-2.77 (м., H⁶), 4.09 (с., H⁴), 7.03 (с., =C-H), 7.36-8.23 (м., Ar) – для соединения **4с'**. ЯМР ¹³C, δ , м.д. (CDCl₃): 21.85 (C⁵), 25.42 (CH₃-CO), 26.85 (C⁶), 27.14 (C⁷), 45.62 (C⁴), 115.78 (CN), 121.45 (=C-H), 121.76-139.76 (C_{аром}), 170.44 (C=O) – для соединения **4с**; 22.09 (C⁵), 25.39 (CH₃-CO), 27.14 (C⁶), 27.41 (C⁷), 45.46 (C⁴), 117.23 (CN), 120.23 (=C-H), 121.76-139.76 (C_{аром}), 169.52 (C=O) – для соединения **4с'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69/22.02 (H⁵/C⁵), 2.05/27.28 (H⁷/C⁷), 2.51/25.31 (CH₃-CO/CH₃-CO), 2.68/26.70 (H⁶/C⁶), 4.23/45.83 (H⁴/C⁴), 6.84/121.30 (=C-H/=C-H) – для соединения **4с**; 1.69/22.02 (H⁵/C⁵), 2.05/27.28 (H⁷/C⁷), 2.46/25.13 (CH₃-CO/CH₃-CO), 2.68/26.70 (H⁶/C⁶), 3.98/45.41 (H⁴/C⁴), 6.90/120.20 (=C-H/=C-H) – для соединения **4с'**.

3.5. Синтез Е-N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамида (**5a**)



0.27 г (0.5 ммоль) 2-аминохинолин-3-карбонитрила **3a**, 2.00 мл (21.2 ммоль) уксусного ангидрида и 0.2 мл (2.5 ммоль) пиридина кипятили 2 часа. Реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Желтые кристаллы, выход 0.16 г (84 %).

Т. пл. 153-156 °С (ацетон:вода – 3:1). Найдено, %: С 79,02; Н 4,98; N 11,21. C₂₅H₂₁N₃O. Вычислено, %: С 79,13; Н 5,58; N 11,07.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3425, 1554 (NH-CO), 2938, 2860 (CH₂ алиц), 2228 (CN), 1774 (C=O), 1609, 1552, 1493 (колебания пиридин.кольца), 1365 (CH₃-C), 976 (δ =CH_{транс}). ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.83-2.01 (м., H⁵), 2.15-2.29 (м., H⁷), 2.38 (с., CH₃), 2.53-2.75 (м., H⁶), 6.86 (с., =C-H), 7.27-7.53 (м., 2 x Ph), 7.63 (с., NH).

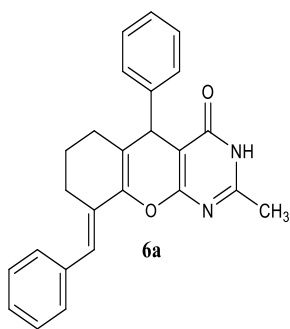
3.6. Синтез 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов

Соединения (6a-6f, 6d'-6f'). Путь А: Раствор 1 ммоль 2-аминохроменкарбонитрила, 10 ммоль уксусного ангидрида и 0.1 ммоль серной кислоты кипятили 13-18 часов и выдерживали сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, и сушили на воздухе.

Путь Б: Раствор 1 ммоль 2-аминохроменкарбонитрила, 10 ммоль уксусного ангидрида и 10 мас.% оксида графена кипятили 7-12 часов. По завершении реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу заливали хлороформом до полного растворения, отфильтровывали катализатор через нейлоновую мембрану. Фильтрат высушивали на воздухе, полученный маслянистый остаток заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

Путь В: 0.1 ммоль N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамида, 2.7 ммоль уксусного ангидрида, 0.27 ммоль серной кислоты кипятили 1 час и выдерживали сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе.

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6a)



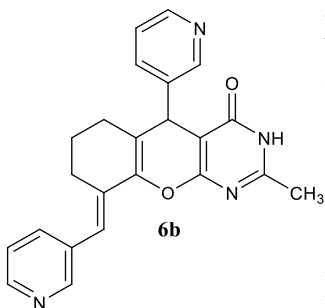
Желтые кристаллы, выходы: А) 0.34 г (89 %), Б) 0,30 г (77 %), В) 0,02 г (40 %). Т. пл. 262-265 °С (этанол : вода – 2:1). Найдено, %: С 79,02; Н 5,98; N 7,21. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78,51; Н 5,80; N 7,32.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3431, 1590 ($\underline{NH-CO}$), 2938, 2863 (CH_2 алиц), 1737 ($C=O$), 1355 (CH_3-C), 1257 ($C-O-C$), 969 ($\delta =CH_{\text{транс}}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.58-1.69 (м., H^6), 2.03-2.10 (м., H^8), 2.30 (с., CH_3), 2.60-2.78 (м., H^7), 4.40 (с., H^5), 7.19 (с., $=C-H$), 7.21-7.35 (м., 2 x Ph), 12.94 (с., NH). ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($CDCl_3$): 21.21 (CH_3), 22.38 (C^6), 27.12 (C^7), 27.59 (C^8), 41.37 (C^5), 100.22 ($C^{4'}$), 116.24 ($C^{5'}$), 123.22 ($=\underline{C-H}$), 128.06-128.56 ($C_{\text{аром}}$), 129.38 (C^9), 143.08 ($C^{9'}$), 157.80 (C^2), 162.20 ($C^{10'}$), 165.17 ($C=O$). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 1.63/22.68 (H^6/C^6), 2.06/27.49 (H^8/C^8), 2.30/21.21 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.68/26.81 (H^7/C^7),

4.39/41.52 (H^5/C^5), 7.18/123.22 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$). Спектр HMBC $^1H-^{13}C$, ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 2.29/157.80 (CH_3/C^2), 4.40/116.24 ($H^5/C^{5'}$), 4.40/129.38 (H^5/C^9), 4.40/142.08 ($H^5/C^{9'}$), 4.40/162.20 ($H^5/C^{10'}$), 4.40/165.17 ($H^5/C=O$), 7.19/27.08 ($=C-\underline{H}/C^7$), 7.19/142.08 ($=C-\underline{H}/C^{9'}$).

Е-5-(Пиридин-3-ил)-9-(пиридин-3-илметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6b)



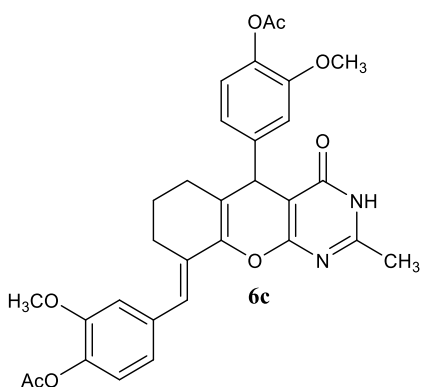
Желтые кристаллы, выходы: А) 0.25 г (64 %), Б) 0,20 г (53 %).

Т. пл. 283-285 °С (этанол : вода – 2:1). Найдено, %: С 71,74; Н 5,21; N 13,96. $C_{23}H_{20}N_4O_2$. Вычислено, %: С 71,86; Н 5,24; N 14,57.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 1602 ($\underline{NH}-CO$), 2924, 2853 (CH_2 алиц), 1741 ($C=O$), 1357 (CH_3-C), 1254 ($C-O-C$), 979 ($\delta =CH_{\text{транс}}$).

ЯМР 1H , (C_3D_6O), δ , м.д.: 1.66-1.73 (м., H^6), 2.18-2.23 (м., H^8), 2.39 (с., CH_3), 2.66-2.82 (м., H^7), 4.46 (с., H^5), 7.09 (с., $=C-H$), 7.29-8.64 (м., 2 х 3-Пу), 11.26 (с., NH). Спектр HSQC $^1H-^{13}C$, (C_3D_6O), δ , м.д. / м.д.: 1.70/22.09 (H^6/C^6), 2.22/27.31 (H^8/C^8), 2.39/20.55 ($\underline{CH}_3/\underline{CH}_3$), 2.74/26.68 (H^7/C^7), 4.46/38.92 (H^5/C^5), 7.09/119.07 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$).

Е-4-(9-(4-Ацетокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-4-оксо-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-2-метоксифенила ацетат (6с)



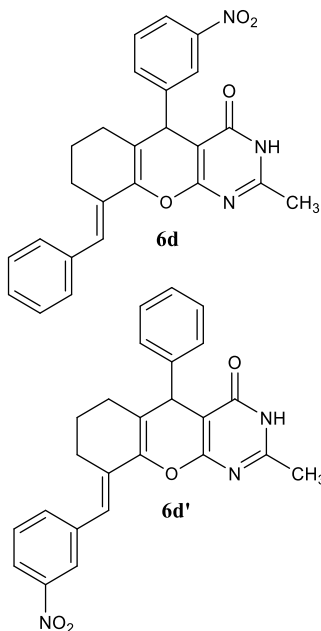
Бесцветные кристаллы, выход А) 0.24 г (42 %). Т. пл. 247-249 °С (этанол). Найдено, %: С 79,02; Н 5,98; N 7,21. $C_{25}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 78,51; Н 5,80; N 7,32.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3431, 1601 ($\underline{NH}-CO$), 2925, 2866 (CH_2 алиц), 1760 ($C=O$), 1365 (CH_3-C), 1253 ($C-O-C$), 982 ($\delta =CH_{\text{транс}}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.62-1.71 (м., H^6), 2.06-2.14 (м., H^8), 2.28, 2.32, 2.33 (с., 3 х $\underline{CH}_3-CO$), 2.61-2.77 (м., H^7), 3.79, 3.83 (с., 2 х CH_3O), 4.41 (с., H^5), 6.89-7.03 (м., Ar), 7.14 (с., $=C-H$), 12.74 (с., NH). ЯМР ^{13}C , δ , м.д. ($CDCl_3$): 20.71, 21.31 (CH_3), 22.37 (C^6),

27.13 (C⁷), 27.60 (C⁸), 41.23 (C⁵), 55.85, 55.91 (OCH₃), 100.04 (C^{4'}), 116.31 (C^{5'}), 122.73 (=C-H), 120.66-141.77 (C_{аром}), 164.99, 168.98, 169.16 (C=O). Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ, м.д. / м.д.: 1.67/22.54 (H⁶/C⁶), 2.10/27.49 (H⁸/C⁸), 2.28/20.53, 2.32/20.54, 2.35/21.24 (CH₃/CH₃), 2.71/27.09 (H⁷/C⁷), 3.79/55.91, 3.83/55.88 (CH₃O), 4.41/41.18 (H⁵/C⁵), 7.14/122.85 (=C-H/=C-H). Спектр HMBC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ, м.д. / м.д.: 4.41/165.18 (H⁵/C=O).

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6d), Е-2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (6d')



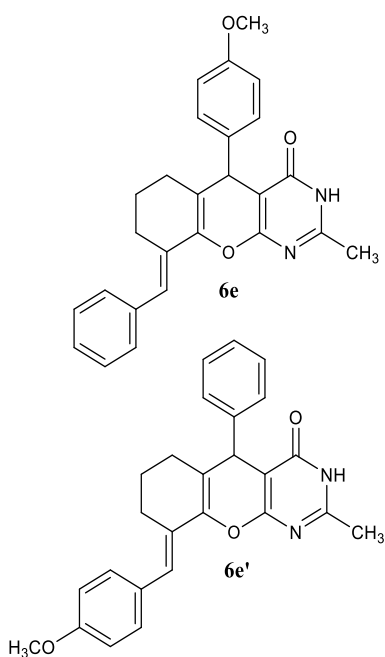
Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0.33 г (77 %), Б) 0,24 г (57 %). Т. пл. 268-271 °С. Найдено, %: С 69,89; Н 4,77; N 9,49. С₂₅H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С 70,25; Н 4,95; N 9,83. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3432, 1568 (NH-CO), 2928, 2859 (CH₂ алиц), 1731 (C=O), 1522 (δ_{ас} NO₂), 1345 (δ_с NO₂), 1333 (CH₃-C), 1257 (C-O-C), 979 (δ =CH_{транс}).

ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.63-1.72 (м., H⁶), 2.07-2.14 (м. H⁸), 2.33 (с., CH₃), 2.63-2.78 (м., H⁷), 4.42 (с., H⁵), 7.20 (с., =C-H), 7.27-8.28 (м., Ar), 12.86 (с., NH) – для соединения **6d**; 1.63-1.72 (м., H⁶), 2.07-2.14 (м. H⁸), 2.36 (с., CH₃), 2.63-2.78 (м., H⁷), 4.04 (с., H⁵), 7.23 (с., =C-H), 7.27-8.28 (м., Ar), 13.05 (с.,

NH) – для соединения **6d'**. ЯМР ¹³C, δ, м.д. (CDCl₃): 21.24 (CH₃), 22.21 (C⁶), 27.01 (C⁷), 27.49 (C⁸), 41.39 (C⁵), 100.16 (C^{4'}), 117.49-135.62 (C_{аром}), 120.81 (=C-H), 165.05 (C=O) – для соединения **6d**; 21.30 (CH₃), 22.23 (C⁶), 27.21 (C⁷), 27.63 (C⁸), 41.77 (C⁵), 99.14 (C^{4'}), 117.49-135.62 (C_{аром}), 124.26 (=C-H), 167.30 (C=O) – для соединения **6d'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ, м.д. / м.д.: 1.67/22.20 (H⁶/C⁶), 2.20/27.27 (H⁸/C⁸), 2.32/21.21 (CH₃/CH₃), 2.69/26.85 (H⁷/C⁷), 4.42/41.39 (H⁵/C⁵), 7.20/120.75 (=C-H/=C-H) – для соединения **6d**; 1.67/22.20 (H⁶/C⁶), 2.20/27.27 (H⁸/C⁸), 2.37/21.36 (CH₃/CH₃), 2.69/26.85 (H⁷/C⁷), 4.04/43.71 (H⁵/C⁵), 7.23/124.26 (=C-H/=C-H) – для соединения **6d'**.

Спектр НМВС ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д. / м.д.: 4.41/162.08 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6d**; 4.04/167.42 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6d'**.

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-он (6e), Е-2-метил-9-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-он (6e')



Желтые кристаллы, суммарный выход А) 0.25 г (60 %).

Т. пл. 203-205 °С. Найдено, %: С 75,23; Н 5,54; N 7,23.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75,71; Н 5,86; N 6,79.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 1510 (NH-CO), 2927, 2855 (CH_2 алиц), 1761 ($\text{C}=\text{O}$), 1342 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 1255 (C-O-C), 976 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$).

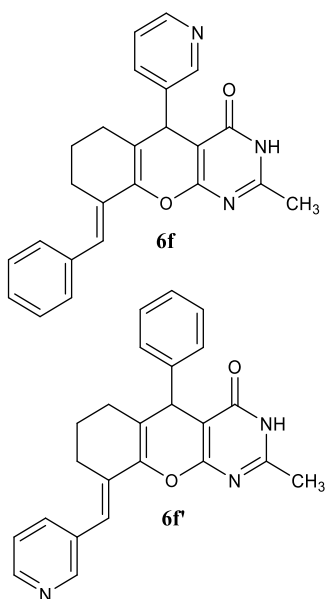
ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.59-1.70 (м., H^6), 2.02-2.12 (м. H^8), 2.31 (с., CH_3), 2.59-2.78 (м., H^7), 3.75 (с., CH_3O), 4.39 (с., H^5), 7.13 (с., $=\text{C-H}$), 6.79-7.34 (м., Ar), 13.03 (с., NH) – для соединения **6e**; 1.59-1.70 (м., H^6), 2.02-2.12 (м. H^8), 2.31 (с., CH_3), 2.59-2.78 (м., H^7), 3.81 (с., CH_3O),

4.35 (с., H^5), 7.18 (с., $=\text{C-H}$), 6.79-7.34 (м., Ar), 13.03 (с., NH) – для соединения **6e'**.

ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (CDCl_3): 21.21 (CH_3), 22.41 (C^6), 27.15 (C^7), 27.55 (C^8), 40.41 (C^4), 55.25 (CH_3O), 100.16 ($\text{C}^{4'}$), 126.57-143.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 123.12 ($=\text{C-H}$), 165.27 ($\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6e**; 21.21 (CH_3), 22.41 (C^6), 27.15 (C^7), 27.55 (C^8), 41.20 (C^4), 55.25 (CH_3O), 100.16 ($\text{C}^{4'}$), 126.57-143.15 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 122.87 ($=\text{C-H}$), 162.29 ($\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6e'**.

Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д. / м.д.: 1.63/22.58 (H^6/C^6), 2.07/27.31 (H^8/C^8), 2.32/21.21 (CH_3/CH_3), 2.69/26.92 (H^7/C^7), 3.74/55.20 (CH_3O), 4.39/41.40 (H^5/C^5), 7.14/122.76 ($=\text{C-H}/=\text{C-H}$) – для соединения **6e**; 1.63/22.58 (H^6/C^6), 2.07/27.31 (H^8/C^8), 2.32/21.21 (CH_3/CH_3), 2.69/26.92 (H^7/C^7), 3.82/55.29 (CH_3O), 4.35/40.47 (H^5/C^5), 7.18/123.17 – для соединения **6e'**. Спектр НМВС ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д. / м.д.: 4.39/165.23 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6e**; 4.35/162.38 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$) – для соединения **6e'**.

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-(пиридин-3-ил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-он (6f), Е-9-(пиридин-3-илметилен)-5-фенил-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-он (6f')



Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0.31 г (82 %), Б) 0,30 г (77 %). Т. пл. 253-256 °С. Разделение региоизомеров осуществлено методом колоночной хроматографии при использовании хроматографической колонки (диаметр 32 мм, длина 457 мм), активированного силикагеля (фракция 0.2-0.5 мм) и элюента состава хлороформ : этилацетат (2:1). Собирая отдельные фракции, получают региоизомер **6f** с Т.пл. 266-269 °С и региоизомер **6f'** с Т.пл. 248-251 °С.

Найдено, %: С 74,60; Н 5,74; N 11,33. $C_{24}H_{21}N_3O_2$.
Вычислено, %: С 75,18; Н 5,52; N 10,96.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 1551 ($\underline{NH}$ -CO), 2929, 2863 (CH_2 алиц), 1725 ($C=O$), 1666, 1603, 1489 (колебания пиридин.кольца), 1332 (CH_3 -C), 1254 (C-O-C), 981 ($\delta = CH_{trans}$). ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.58-1.75 (м., H^6), 1.98-2.10 (м. H^8), 2.35 (с., CH_3), 2.53-2.82 (м., H^7), 4.45 (с., H^5), 6.92 (с., $=C-H$), 7.09-8.82 (м., Ar), 12.38 (с., NH) – для соединения **6f**; 1.58-1.75 (м., H^6), 1.98-2.10 (м. H^8), 2.19 (с., CH_3), 2.53-2.82 (м., H^7), 4.41 (с., H^5), 6.99 (с., $=C-H$), 7.09-8.82 (м., Ar), 12.30 (с., NH) – для соединения **6f'**. Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 1.64/22.12 (H^6/C^6), 2.03/27.26 (H^8/C^8), 2.34/21.45 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.69/26.99 (H^7/C^7), 4.45/39.19 (H^5/C^5), 6.92/120.05 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **6f**; 1.64/22.12 (H^6/C^6), 2.03/27.26 (H^8/C^8), 2.18/23.45 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.69/26.99 (H^7/C^7), 4.40/41.33 (H^5/C^5), 6.99/124.36 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **6f'**. Спектр HMBC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 4.45/162.23 ($H^5/C=O$) – для соединения **6f**; 4.41/161.88 ($H^5/C=O$) – для соединения **6f'**.

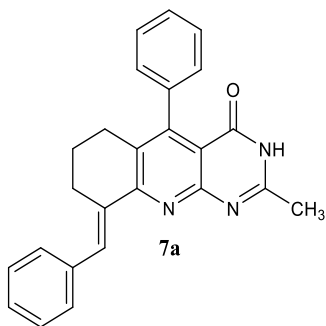
3.7. Синтез 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов

Соединения (7a-7d, 7c', 7d'). Путь А: Раствор 1 ммоль 2-аминохинолинкарбонитрила, 10 ммоль уксусного ангидрида и 0.1 ммоль серной

кислоты кипятили 12-15 часов и выдерживали сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, и сушили на воздухе.

Путь Б: Раствор 1 ммоль 2-аминохинолинкарбонитрила, 10 ммоль уксусного ангидрида и 10 мас.% оксида графена кипятили 7-9 часов. По завершении реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу заливали хлороформом до полного растворения, отфильтровывали катализатор через нейлоновую мембрану. Фильтрат высушивали на воздухе, полученный маслянистый остаток заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-он (7a)



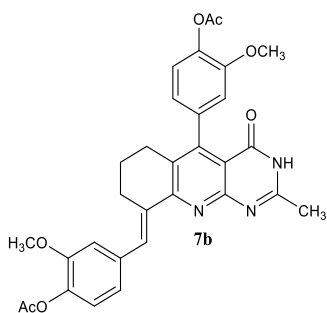
Желтые кристаллы, выходы: А) 0.23 г (61 %), Б) 0,21 г (55 %). Т. пл. 262-265 °С (этанол : вода – 2:1). Найдено, %: С 79,02; Н 4,98; N 11,21. $C_{25}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 79,13; Н 5,58; N 11,07.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3426, 1548 ($\underline{NH}$ -CO), 2929, 2853 (CH_2 алиц), 1770 ($C=O$), 1668, 1601, 1488 (колебания пиридин.

кольца), 1349 (CH_3 -C), 977 ($\delta = CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.78-1.86 (м., H^6), 2.52 (с., CH_3), 2.65-2.72 (м., H^8), 2.89-3.03 (м., H^7), 7.19-7.81 (м., 2 х Ph), 8.17 (с., $=C-H$), 12.00 (с., NH). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 1.84/23.15 (H^6/C^6), 2.53/21.75 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.68/28.64 (H^8/C^8), 2.97/28.28 (H^7/C^7), 8.18/133.63 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$).

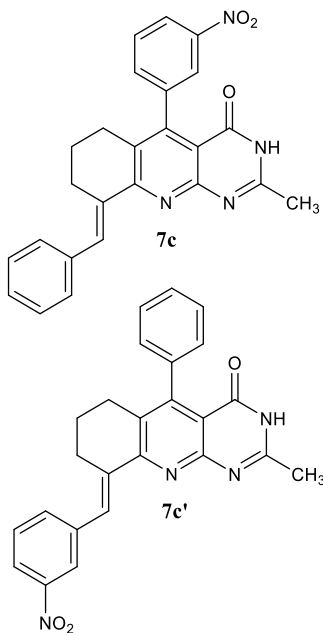
Е-4-(9-(4-Ацетокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-4-оксо-3,4,6,7,8,9-гексагидропиримидо[2,3-d]хинолин-5-ил)-2-метоксифенила ацетат (7b)



Коричневые кристаллы, выход А) 0.26 г (46 %). Т. пл. 272-274 °С. Найдено, %: С 67,78; Н 5,34; N 8,21. $C_{31}H_{29}N_3O_7$. Вычислено, %: С 67,02; Н 5,26; N 7,56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3416, 1553 ($\underline{NH}$ -CO), 2921, 2834 (CH_2 алиц), 1765 ($C=O$), 1654, 1593, 1488 (колебания

пиридин. кольца), 1347 (CH₃-C), 986 (δ =CH_{транс}). ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.64-1.80 (м., H⁶), 2.44-2.65 (м., H⁸), 2.31, 2.34, 2.39 (с., 3 x CH₃-CO), 2.72-2.96 (м., H⁷), 3.79, 3.83 (с., 2 x CH₃O), 6.72-7.49 (м., Ar), 8.03 (с., =C-H), 10.90 (с., NH).

**Е-9-Бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-
b]хинолин-4(3H)-он (7с), Е-2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-6,7,8,9-
тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-он (7с')**

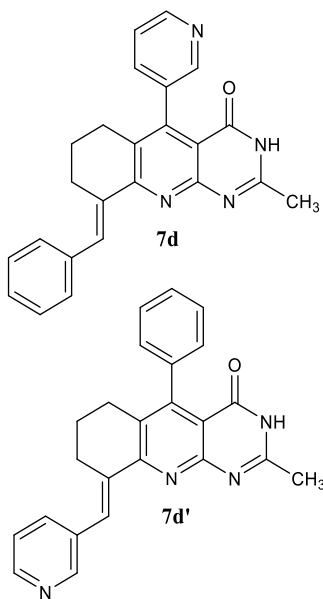


Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0.35 г (83 %), Б) 0,24 г (57 %). Т. пл. 253-256 °С. Найдено, %: С 70,08; Н 4,53; N 12,72. C₂₅H₂₀N₄O₃. Вычислено, %: С 70,74; Н 4,75; N 13,20. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3432, 1568 (NH-CO), 2926, 2856 (CH₂ алиц), 1731 (C=O), 1631, 1598, 1481 (колебания пиридин. кольца), 1528 (δ_{as} NO₂), 1345 (δ_s NO₂), 1332 (CH₃-C), 981 (δ =CH_{транс}).

ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ , м.д.: 1.74-1.85 (м., H⁶), 2.48 (с., CH₃), 2.57-2.61 (м. H⁸), 2.86-2.99 (м., H⁷), 7.30-8.38 (м., Ar), 8.08 (с., =C-H), 12.17 (с., NH) – для соединения **7с**; 1.74-1.85 (м., H⁶), 2.42 (с., CH₃), 2.57-2.61 (м. H⁸), 2.86-2.99 (м., H⁷), 7.30-8.38

(м., Ar), 8.30 (с., =C-H), 12.94 (с., NH) – для соединения **7с'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (CDCl₃), δ , м.д. / м.д.: 1.79/22.27 (H⁶/C⁶), 2.48/24.58 (CH₃/CH₃), 2.59/27.38 (H⁸/C⁸), 2.91/28.18 (H⁷/C⁷), 8.08/128.72 (=C-H/=C-H) – для соединения **7с**; 1.79/22.27 (H⁶/C⁶), 2.42/23.83 (CH₃/CH₃), 2.59/27.38 (H⁸/C⁸), 2.91/28.18 (H⁷/C⁷), 8.30/124.25 (=C-H/=C-H) – для соединения **7с'**.

Е-9-Бензилиден-2-метил-5-(пиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3Н)-он (7d), Е-9-(пиридин-3-илметилен)-5-фенил-2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3Н)-он (7d')



Желтые кристаллы, суммарные выходы: А) 0.29 г (68 %), Б) 0,28 г (65 %). Т. пл. 237-242 °С. Найдено, %: С 74,94; Н 4,73; N 14,33. $C_{24}H_{20}N_4O$. Вычислено, %: С 75,77; Н 5,30; N 14,73.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 1554 ($\underline{NH-CO}$), 2935, 2862 (CH_2 алиц), 1724 ($C=O$), 1664, 1607, 1491 (колебания пиридин.кольца), 1365 (CH_3-C), 977 ($\delta =CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.73-1.84 (м., H^6), 2.42 (с., CH_3), 2.64-2.70 (м. H^8), 2.86-2.95 (м., H^7), 7.29-8.75 (м., Ar), 8.05 (с., $=C-H$), 12.19 (с., NH) – для соединения **7d**;

1.73-1.84 (м., H^6), 2.47 (с., CH_3), 2.64-2.70 (м. H^8), 2.86-2.95 (м., H^7), 7.29-8.75 (м., Ar), 8.13 (с., $=C-H$), 12.87 (с., NH) – для соединения **7d'**. Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д. / м.д.: 1.80/22.35 (H^6/C^6), 2.42/26.17 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.68/27.95 (H^8/C^8), 2.89/27.30 (H^7/C^7), 8.05/128.58 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **7d**; 1.80/22.35 (H^6/C^6), 2.46/25.03 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 2.68/27.95 (H^8/C^8), 2.89/27.30 (H^7/C^7), 8.13/133.54 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **7d'**.

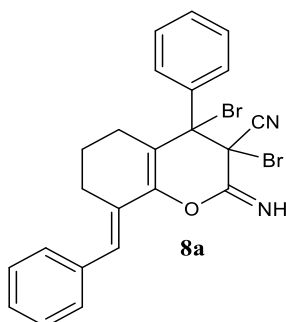
3.8. Синтез 3,4-дибром-2-имино-3,4,5,6,7,8-гексагидрохромен-3-карбонитрилов

Соединения (8a-8e). Путь А: Раствор 1 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 1 ммоль N-бромсукцинимид в 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 6 часов. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель выпаривали, остаток промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

Путь Б: Раствор 1 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 2 ммоль N-бромсукцинимид в 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 6 часов. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель выпаривали, остаток промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

Путь В: Раствор 1 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 3 ммоль N-бромсукцинимиды в 10 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 6 часов. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель выпаривали, остаток промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

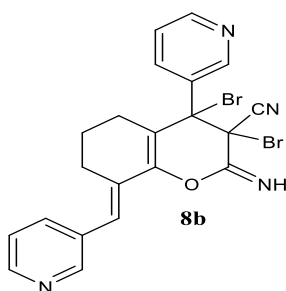
Е-8-Бензилиден-3,4-дибром-2-имино-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрил (8a)



Желтые кристаллы, выходы: А) 0.31 г (62 %); Б) 0,41 г (82 %); В) 0,47 г (94%). Т. пл. 232-235 °С (этанол). Найдено, %: С 55.83; Н 3.87; Br 31.65; N 5.95. $C_{23}H_{18}Br_2N_2O$. Вычислено, %: С 55.45; Н 3.64; Br 32.08; N 5.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3426 (NH), 2929, 2872 ($CH_{2аллиц.}$), 2224 (CN), 1253 (C-O-C), 985 ($\delta =CH$), 699 (C-Br).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.59-1.80 (м, H^5), 2.12-2.38 (м, H^7), 2.52-2.92 (м, H^6), 7.06 (с, $=CH$), 7.26-7.80 (м, 2 х Ph), 10.03 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.04 (C^5), 25.99 (C^7), 26.80 (C^6), 40.40 (C^3), 45.97 (C^4), 114.78 (CN), 124.74 ($=CH$). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.72/22.04 (H^5/C^5), 2.32/25.99 (H^7/C^7), 2.82/26.80 (H^6/C^6), 7.06/124.74 ($=CH/CH$).

Е-3,4-Дибром-2-имино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилен)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрил (8b)



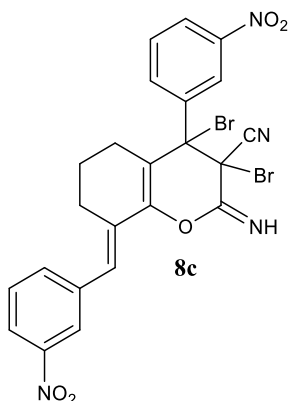
Оранжевые кристаллы, выход: А) 0.27 г (54 %). Т. пл. 225-228 °С (этанол). Найдено, %: С 50.63; Н 3.72; Br 31.81; N 10.98. $C_{21}H_{16}Br_2N_4O$. Вычислено, %: С 50.43; Н 3.22; Br 31.95; N 11.20.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3402 (NH), 2928-2872 ($CH_{2аллиц.}$), 2219 (CN),

1639, 1563, 1477 (колебания пиридин.кольца), 1250 (C-O-C), 978 ($\delta =CH$), 674 (C-Br). ЯМР 1H , (d_6 -DMSO), δ , м.д.: 1.56-1.69 (м, H^5), 2.06-2.29 (м, H^7), 2.64-2.79 (м, H^6), 7.46 (с, $=CH$), 7.44-8.47 (м, 2 х 3-Пу), 10.16 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , (d_6 -DMSO), δ , м.д.:

21.95 (C⁵), 25.48 (C⁷), 26.41 (C⁶), 40.40 (C³), 48.93 (C⁴), 113.80 (CN), 123.99 (=CH). Спектр HSQC ¹H-¹³C, (d6-DMSO), δ, м.д.: 1.62/21.91 (H⁵/C⁵), 2.11/25.53 (H⁷/C⁷), 2.74/26.48 (H⁶/C⁶), 7.46/123.93 (=CH/CH).

Е-3,4-Дибром-2-имино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитробензилиден)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрил (8с)

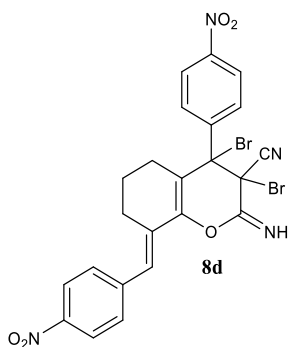


Оранжевые кристаллы, выход: А) 0.39 г (66 %). Т. пл. 165-168 °С (этанол). Найдено, %: С 49.43; Н 3.05; Br 27.69; N 9.93. C₂₃H₁₆Br₂N₄O₅. Вычислено, %: С 49.96; Н 2.74; Br 27.17; N 9.52.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3441 (NH), 2944, 2838 (CH₂ алиц.), 2225 (CN), 1503 (δ_{as} NO₂), 1377 (δ_s NO₂), 1264 (C-O-C), 983 (δ =CH), 615 (C-Br).

ЯМР ¹H, (C₃D₆O), δ, м.д.: 1.82-1.88 (м, H⁵), 2.60-2.78 (м, H⁷), 3.05-3.13 (м, H⁶), 6.86 (с, =CH), 6.60-7.64 (м, Ar), 9.86 (с, NH). Спектр HSQC ¹H-¹³C, (C₃D₆O), δ, м.д.: 1.86/19.93 (H⁵/C⁵), 2.67/27.79 (H⁷/C⁷), 3.10/28.64 (H⁶/C⁶), 6.87/128.07 (=CH/CH).

Е-3,4-Дибром-2-имино-4-(4-нитрофенил)-8-(4-нитробензилиден)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрил (8d)



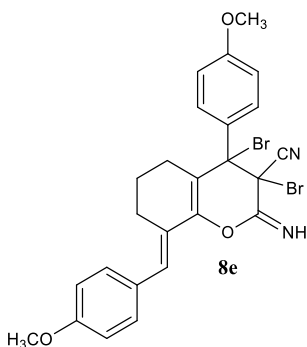
Оранжевые кристаллы, выход: А) 0.38 г (65 %). Т. пл. 158-161 °С (этанол). Найдено, %: С 49.46; Н 3.02; Br 26.69; N 9.93. C₂₃H₁₆Br₂N₄O₅. Вычислено, %: С 49.96; Н 2.74; Br 27.17; N 9.52.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3452 (NH), 2930, 2851 (CH₂ алиц.), 2225 (CN), 1520 (δ_{as} NO₂), 1344 (δ_s NO₂), 1271 (C-O-C), 986 (δ

=CH), 618 (C-Br).

ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м.д.: 1.77-1.83 (м, H⁵), 2.28-2.31 (м, H⁷), 2.80-2.84 (м, H⁶), 7.74 (с, =CH), 7.53-8.44 (м, Ar), 9.91 (с, NH). Спектр HSQC ¹H-¹³C, (C₃D₆O), δ, м.д.: 1.79/21.65 (H⁵/C⁵), 2.30/25.73 (H⁷/C⁷), 2.82/26.78 (H⁶/C⁶), 7.74/131.25 (=CH/CH).

**Е-3,4-Дибром-2-имино-4-(4-метоксифенил)-8-(4-метоксибензилиден)-
3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрил (8e)**



Коричневые кристаллы, выход: А) 0.39 г (70 %). Т. пл. 178-182 °С (этанол). Найдено, %: С 53,93; Н 3,87; Br 27,85 N 5.65. $C_{25}H_{22}Br_2N_2O_3$. Вычислено, %: С 53,79; Н 3,97; Br 28.63; N 5.02.

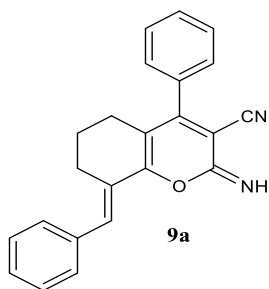
ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3470 (NH), 2943, 2852 (CH_2 алиц.), 2220 (CN), 1256 (C-O-C), 980 ($\delta =CH$), 606 (C-Br).

ЯМР 1H , (C_3D_6O), δ , м.д.: 1.58-1.69 (м, H^5), 2.06-2.27 (м, H^7), 2.66-2.80 (м, H^6), 7.46 (с, $=CH$), 7.36-8.78 (м, Ar), 9.90 (с, NH).

3.9. Синтез 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов

Соединения (9a, 9b). Общая методика. В плоскодонную колбу помещают 4.77 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила и 10 мл хлороформа, при охлаждении до 0-5 °С при перемешивании по каплям прибавляют 4.77 ммоль молекулярного брома в 5 мл хлороформа и перемешивают 8-10 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе.

Е-8-Бензилиден-2-имино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрил (9a)

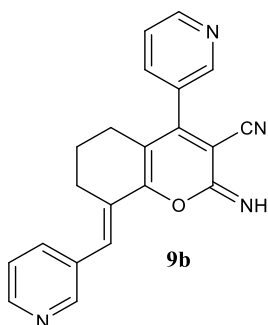


Желтые кристаллы, выход 1.12 г (72 %). Т. пл. 252-254 °С. Найдено, %: С 81.33; Н 5.04; N 8.13. $C_{23}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (NH), 2924, 2851 (CH_2 алиц), 2219 (CN), 1677 (C=N), 1238 (C-O-C), 979 ($\delta =CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.66-1.76 (м, H^5), 2.27-2.37 (м, H^7), 2.76-2.86 (м, H^6), 7.26-7.66 (м, 2 x Ph), 7.86 (с, $=CH$), 12.50 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.44 (C^5), 26.59 (C^7), 27.23 (C^6), 116.72 (CN), 131.87 ($=CH$), 115.62-162.36 ($C_{аром}$). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.71/22.60 (H^5/C^5), 2.33/27.61 (H^7/C^7), 2.82/27.15 (H^6/C^6), 7.85/131.82 ($=C-H/\underline{C}-H$).

Е-2-Имино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрил (9b)



Оранжевые кристаллы, выход 1.19 г (78 %). Т. пл. 226-229 °С.

Найдено, %: С 73.82; Н 4.76; N 16.25.

$C_{22}H_{16}N_4O$. Вычислено, %: С 74.10; Н 4.74; N 16.46.

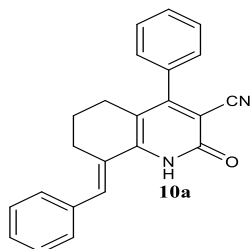
ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3441 (NH), 2928, 2858 (CH_2 алиц), 2222 (CN), 1665 (C=N), 1642, 1568, 1486 (колебания пиридин.кольца), 1261 (C-O-C), 983 ($\delta =CH_{\text{транс}}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.73-1.82 (м, H^5), 2.30-2.33 (м, H^7), 2.75-2.85 (м, H^6), 7.34-8.80 (м, 2 x 3-Пу), 7.66 (с, =CH), 11.71 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.88 (C^5), 25.91 (C^7), 26.62 (C^6), 114.85 (CN), 130.06 (=CH), 123.67-151.51 ($C_{\text{аром}}$). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.77/21.78 (H^5/C^5), 2.33/25.86 (H^7/C^7), 2.81/26.64 (H^6/C^6), 7.66/130.42 (=C-H/=C-H).

3.10. Синтез 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов

Соединения (10a-10e). Общая методика. Раствор 0.59 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила, 20 мол.% молекулярного иода в 15 мл этанола кипятили 5-10 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе.

Е-8-Бензилиден-2-оксо-4-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (10a)



Желтые кристаллы, выход 0.15 г (75 %). Т. пл. 225-227 °С (этанол). Найдено, %: С 81.35; Н 5.32; N 7.99.

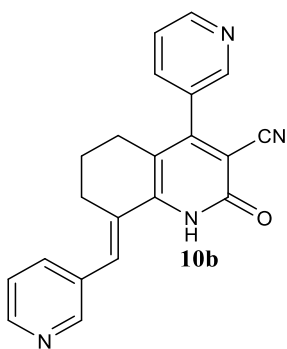
$C_{23}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3441, 1590 ($\underline{NH}$ -CO), 2929, 2859 (CH_2 алиц),

2222 (CN), 1711 (C=O), 1641, 1601, 1492 (колебания пиридин.кольца), 967 ($\delta =CH_{\text{транс}}$).

ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65-1.72 (м, H^5), 2.28-2.47 (м, H^7), 2.73-2.79 (м, H^6), 6.50 (с, $=\text{CH}$), 7.11-7.56 (м, 2 x Ph), 12.56 (с, NH). Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.70/22.47 (H^5/C^5), 2.32/26.32 (H^7/C^7), 2.78/27.12 (H^6/C^6), 6.50/121.59 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{\text{C}}-\text{H}$).

Е-2-Оксо-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилен)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (10b)



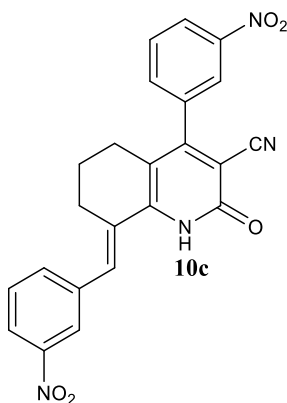
Желтые кристаллы, выход 0.16 г (80 %). Т. пл. 171-174 °С (этанол). Найдено, %: С 74.67; Н 5.30; N 16.36.

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 74.10; Н 4.74; N 16.46.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3402, 1563 ($\underline{\text{NH}}-\text{CO}$), 2930, 2859 (CH_2 алиц), 2218 (CN), 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1637, 1588, 1476 (колебания пиридин.кольца), 975 ($\delta =\text{CH}_{\text{транс}}$).

ЯМР ^1H , ($d_6\text{-DMSO}$), δ , м.д.: 1.58-1.74 (м, H^5), 2.18-2.25 (м, H^7), 2.62-2.73 (м, H^6), 7.04 (с, $=\text{CH}$), 6.99-8.70 (м, 2 x 3-Пу), 12.26 (с, NH). Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , ($d_6\text{-DMSO}$), δ , м.д.: 1.65/22.98 (H^5/C^5), 2.21/26.41 (H^7/C^7), 2.68/27.09 (H^6/C^6), 7.04/118.87 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{\text{C}}-\text{H}$).

Е-8-(3-Нитробензилиден)-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (10с)



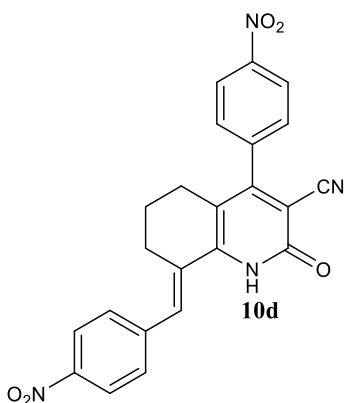
Желтые кристаллы, выход 0.22 г (88 %). Т. пл. 176-180 °С (этанол). Найдено, %: С 63.95; Н 3.32; N 13.49.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.48; Н 3.76; N 13.08.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 1574 ($\underline{\text{NH}}-\text{CO}$), 2934, 2862 (CH_2 алиц), 2221 (CN), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1650, 1558, 1463 (колебания пиридин.кольца), 1528 ($\delta_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1349 ($\delta_{\text{с}} \text{NO}_2$), 997 ($\delta =\text{CH}_{\text{транс}}$).

ЯМР ^1H , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58-1.81 (м, H^5), 2.09-2.45 (м, H^7), 2.72-2.89 (м, H^6), 6.61 (с, $=\text{CH}$), 7.47-8.67 (м, Ar), 12.15 (с, NH). Спектр HSQC ^1H - ^{13}C , (CDCl_3), δ , м.д.: 1.67/23.24 (H^5/C^5), 2.31/26.52 (H^7/C^7), 2.78/26.96 (H^6/C^6), 6.61/120.74 ($=\text{C}-\underline{\text{H}}/\underline{\text{C}}-\text{H}$).

Е-8-(4-Нитробензилиден)-4-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (10d)

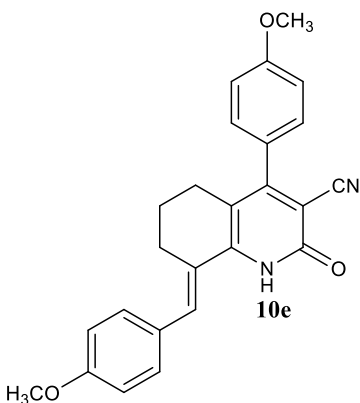


Коричневые кристаллы, выход 0.20 г (79 %). Т. пл. 198-200 °С (этанол). Найдено, %: С 64.15; Н 4.24; N 12.63. $C_{23}H_{16}N_4O_5$. Вычислено, %: С 64.48; Н 3.76; N 13.08.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3444, 1565 ($\underline{NH}$ -CO), 2926, 2854 (CH_2 алиц), 2219 (CN), 1732 (C=O), 1641, 1597, 1455 (колебания пиридин.кольца), 1518 (δ_{as} NO_2), 1344 (δ_s NO_2), 993 (δ $=CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.44-1.69 (м, H^5), 2.16-2.43 (м, H^7), 2.68-2.88 (м, H^6), 6.68 (с, $=CH$), 7.10-9.39 (м, Ar), 12.53 (с, NH).

Е-4-(4-Метоксифенил)-8-(4-метоксибензилиден)-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (10e)



Желтые кристаллы, выход 0.18 г (76 %). Т. пл. 195-198 °С (этанол). Найдено, %: С 74.78; Н 5.21; N 7.49. $C_{25}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 5.57; N 7.03.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 1573 ($\underline{NH}$ -CO), 2937, 2835 (CH_2 алиц), 2221 (CN), 1726 (C=O), 1638, 1565, 1495 (колебания пиридин.кольца), 967 (δ $=CH_{trans}$).

ЯМР 1H , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.63-1.87 (м, H^5), 2.20-2.37 (м, H^7), 2.68-2.94 (м, H^6), 3.82, 3.85 (с., CH_3O), 6.44 (с, $=CH$), 6.85-8.11 (м, Ar), 12.73 (с, NH). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.74/22.92 (H^5/C^5), 2.27/26.38 (H^7/C^7), 2.84/27.92 (H^6/C^6), 3.82/55.42 ($\underline{CH_3O}/\underline{CH_3O}$), 6.44/120.29 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$).

3.11. Синтез иодметилатов 2-аминохромен-3-карбонитрилов

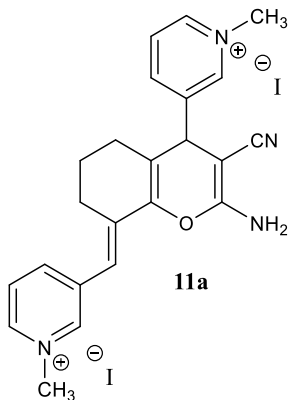
Соединения (11a, 11b, 11b'). Путь А: Раствор 0.43 ммоль 2-аминохромен-3-карбонитрила и 1.29 ммоль иодистого метила в 10 мл ацетонитрила перемешивают при комнатной температуре 34-45 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) растворитель выпаривают на воздухе.

Путь Б: Раствор 1.81 ммоль халкона, 1.81 ммоль малононитрила, триэтиламина (3 капли) в 15 мл этанола выдерживают 40 минут в УЗ-ванне при 55

°C, добавляют 5.43 ммоль иодистого метила, перемешивают 38 часов при комнатной температуре. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) растворитель выпаривают на воздухе.

Путь В: Раствор 1.55 г (14.5 ммоль) пиридин-3-карбальдегида, 0.71 г (7.24 ммоль) циклогексанона и 5 мл 30%-ого раствора NaOH в 15 мл этанола перемешивают при комнатной температуре 1 час, затем добавляют 0.48 г (7.24 ммоль) малононитрила и выдерживают в УЗ-ванне при 55 °C 30 минут. Нейтрализуют щелочь соляной кислотой и вносят 4.09 г (28.8 ммоль) иодистого метила и перемешивают при комнатной температуре 25 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) растворитель выпаривают на воздухе. Продукт отделяют от NaCl путем его растворения в ацетонитриле.

Е-3-((2-Амино-3-циано-4-(1-метилпиридин-1-ия-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8(5Н)-илиден)метил)-1-метилпиридин-1-ия дииодид (11a)

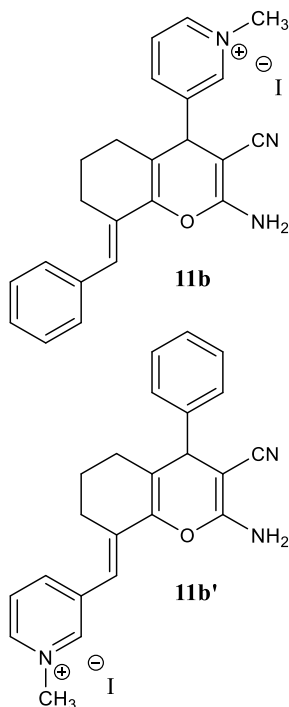


Оранжевые кристаллы, выходы: А) 0.13 г (48 %); Б) 0.58 г (85 %); В) 3.28 г (73 %). Т. пл. 207-210 °C. Найдено, %: С 42.37; Н 3.72; N 9.04. $C_{23}H_{24}I_2N_4O$. Вычислено, %: С 42.11; Н 3.86; N 8.95.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3442, 3264 (NH_2), 2922, 2851 (CH_2 алиц), 2832 (ν N- CH_3), 2186 (CN), 1626, 1574, 1465 (колебания пиридин.кольца), 1405 (δ N- CH_3), 1270 (C-O-C), 984 (δ =C- H_{trans}).

ЯМР 1H , (d_6 -DMSO), δ , м.д.: 1.56-1.72 (м, H^5), 2.07-2.16 (м, H^7), 2.52-2.69 (м, H^6), 4.34, 4.37 (с, 2 x CH_3), 4.46 (с, H^4), 6.98 (с, =CH), 7.19 (с, NH_2), 7.05-9.01 (м, 2 x 3-Пу). Спектр HSQC 1H - ^{13}C , (d_6 -DMSO), δ , м.д.: 1.66/22.10 (H^5/C^5), 2.11/26.66 (H^7/C^7), 2.59/26.53 (H^6/C^6), 4.33/48.50, 4.38/48.54 ($\underline{CH_3}/\underline{CH_3}$), 4.46/40.84 (H^4/C^4), 6.98/116.14 (=C- $\underline{H}/=\underline{C}$ -H). Спектр HMBC 1H - ^{13}C , (d_6 -DMSO), δ , м.д. / м.д.: 4.35/143.65, 4.37/145.08 ($\underline{CH_3}/3$ -Пу).

Е-3[2-Амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-4-ил]-1-метилпиридиний иодид (11b), Е-3-[(2-амино-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8-илиден)метил]-1-метилпиридиния иодид (11b')



Оранжевые кристаллы, выход А) 0.10 г (64 %). Т. пл. 193-196 °С. Разделение региоизомеров осуществлено методом ВЭЖХ при использовании хроматографической колонки SUPERCOSIL LC-NH₂ (250 x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм, сорбент – аминопропил силикагель) и элюента состава ацетонитрил : водный раствор ацетата аммония 0.4 % (90:10). Собирая отдельные фракции, получают региоизомер **6f** с Т.пл. 223-226 °С и региоизомер **6f'** с Т.пл. 209-212 °С. Найдено, %: С 57.65; Н 5.04; N 9.05. C₂₃H₂₁IN₃O. Вычислено, %: С 57.15; Н 4.59; N 8.69.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3422, 3257 (NH₂), 2923, 2855 (CH₂ алиц), 2833 (ν N-CH₃), 2183 (CN), 1628, 1583, 1466 (колебания пиридин.

кольца), 1407 (δ N-CH₃), 1260 (C-O-C), 985 (δ =CH_{транс}).

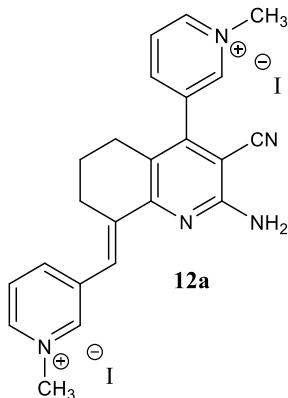
ЯМР ¹H, (d6-DMSO), δ, м.д.: 1.51-1.59 (м, H⁵), 1.78-1.87 (м, H⁷), 2.47-2.70 (м, H⁶), 4.37 (с, CH₃), 4.39 (с, H⁴), 6.92 (с, =CH), 7.13 (с, NH₂), 7.18-8.95 (м, Ar) – для соединения **11b**; 1.51-1.59 (м, H⁵), 1.78-1.87 (м, H⁷), 2.47-2.70 (м, H⁶), 4.03 (с, H⁴), 4.32 (с, CH₃), 6.82 (с, NH₂), 7.02 (с, =CH), 7.18-8.95 (м, Ar) – для соединения **11b'**. Спектр HSQC ¹H-¹³C, (d6-DMSO), δ, м.д.: 1.55/22.19 (H⁵/C⁵), 1.81/26.87 (H⁷/C⁷), 2.56/26.46 (H⁶/C⁶), 4.37/48.62 (CH₃/CH₃), 4.39/40.98 (H⁴/C⁴), 6.92/115.42 (=C-H/=C-H) – для соединения **11b**; 1.55/22.19 (H⁵/C⁵), 1.81/26.87 (H⁷/C⁷), 2.56/26.46 (H⁶/C⁶), 4.03/43.51 (H⁴/C⁴), 4.32/48.58 (CH₃/CH₃), 7.02/123.58 (=C-H/=C-H) – для соединения **11b'**. Спектр HMBC ¹H-¹³C, (d6-DMSO), δ, м.д. / м.д.: 4.37/144.87 (CH₃/3-Py) – для соединения **11b**; 4.32/143.40 (CH₃/3-Py) – для соединения **11b'**.

3.11. Синтез иодметилатов 2-аминохинолин-3-карбонитрилов

Соединения (12a, 12b, 12b'). Общая методика. Раствор 0.83 ммоль 2-аминохинолин-3-карбонитрила и 1.29 ммоль иодистого метила в 10 мл ацетонитрила

перемешивают при комнатной температуре 18-32 часов. По окончании реакции (мониторинг по ТСХ) растворитель выпаривают на воздухе.

Е-3-((2-Амино-3-циано-4-(1-метилпиридин-1-ия-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8(5Н)-илиден)метил)-1-метилпиридин-1-ия диiodид (12a)



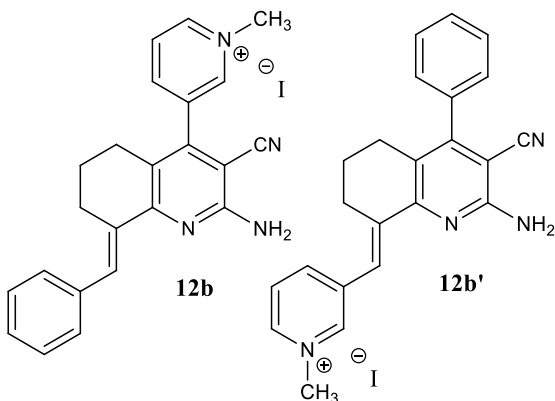
Коричневые кристаллы, выходы 0.18 г (53 %). Т. пл. 201-205 °С.

Найдено, %: С 43,81; Н 3,41; N 10,81. $C_{23}H_{23}I_2N_5$. Вычислено, %: С 44,32; Н 3,72, N 11,24.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3426, 3227 (NH_2), 2930, 2862 (CH_2 алиц), 2831 (ν N- CH_3), 2210 (CN), 1619, 1551, 1459 (колебания пиридин.кольца), 1402 (δ N- CH_3), 972 (δ =CH_{транс}).

ЯМР 1H , (d_6 -DMSO), δ , м.д.: 1.61-1.76 (м, H^5), 2.02-2.18 (м, H^7), 2.76-2.89 (м, H^6), 4.34, 4.35 (с, 2 x CH_3), 4.46 (с, H^4), 6.94 (с, NH_2), 6.98 (с, =CH), 7.87-9.08 (м, 2 x 3-Рy).

Е-3[2-Амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-ил]-1-метилпиридиный иодид (12b), Е-3-[(2-амино-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-илиден)метил]-1-метилпиридиния иодид (12b')



Коричневые кристаллы, выход 0.33 г (77 %). Т.

пл. 177-181 °С. Найдено, %: С 57,87; Н 4,68; N 11,89. $C_{23}H_{21}IN_4$. Вычислено, %: С 57,51; Н 4,41; N 11,66.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 3298 (NH_2), 2936, 2859 (CH_2 алиц), 2835 (ν N- CH_3), 2208 (CN), 1632, 1549, 1502 (колебания

пиридин. кольца), 1437 (δ N- CH_3), 977 (δ =CH_{транс}).

ЯМР 1H , (C_3D_6O), δ , м.д.: 1.68-1.77 (м, H^5), 2.41-1.48 (м, H^7), 2.84-2.95 (м, H^6), 4.71 (с, CH_3), 6.16 (с, NH_2), 8.09 (с, =CH), 7.24-9.48 (м, Ar) – для соединения **12b**; 1.68-1.77 (м, H^5), 2.41-1.48 (м, H^7), 2.84-2.95 (м, H^6), 4.81 (с, CH_3), 6.38 (с, NH_2), 8.10 (с, =CH), 7.24-9.48 (м, Ar) – для соединения **12b'**. Спектр HSQC 1H - ^{13}C , (C_3D_6O), δ , м.д.:

1.74/22.43 (H^5/C^5), 2.46/26.77 (H^7/C^7), 2.89/27.27 (H^6/C^6), 4.70/48.51 ($C\text{H}_3/C\text{H}_3$), 8.09/121.56 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **12b**; 1.74/22.43 (H^5/C^5), 2.46/26.77 (H^7/C^7), 2.89/27.27 (H^6/C^6), 4.81/48.90 ($C\text{H}_3/C\text{H}_3$), 8.09/121.56 ($=C-\underline{H}/=\underline{C}-H$) – для соединения **12b'**. Спектр НМВС $^1H-^{13}C$, (C_3D_6O), δ , м.д. / м.д.: 4.71/143.13, 4.71/145.62 ($C\text{H}_3/3\text{-Py}$) – для соединения **12b**; 4.80/145.16, 4.80/146.74 ($C\text{H}_3/3\text{-Py}$) – для соединения **12b'**.

Выводы

1. Осуществлен синтез серии новых 4,8-С-замещенных 2-аминогидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда на основе доступных карбонильных соединений, С- и N-нуклеофильных реагентов при варьировании синтетических подходов; изучены их превращения в реакциях с участием различных активных центров, строение и свойства.
2. Среди использованных подходов к синтезу замещенных 2-аминогидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов (термическая, УЗ- и электрохимическая активация) наиболее эффективным и перспективным является электрохимический из-за исключения токсичных реагентов, сокращения продолжительности, мониторинга в реальном времени, получения чистых продуктов в наноразмерном диапазоне.
3. Впервые в синтезе хроменопиримидинов и пиримидохинолинов посредством аннелирования пиримидинового фрагмента к 2-аминогидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилам использован гетерогенный кислотный катализатор оксид графена (альтернатива агрессивной серной кислоте), проявивший себя как эффективный, безопасный, рециркулируемый катализатор.
4. Выявлены различные направления превращений amino(арил/гетарил)гидрохроменкарбонитрилов под действием галогенов, протекающие избирательно по гетерофрагменту с образованием продуктов радикального бромирования, окислительного дегидрирования, O,N-рециклизации.
5. 3-Пиридилзамещенные аминогидрохромен(хинолин)карбонитрилы при взаимодействии с иодистым метилом образуют водорастворимые иодметилаты с участием линейносвязанных пиридилных заместителей, не затрагивая иные возможные реакционные центры. Разработаны эффективные синтезы иодметилатов с использованием методологии мультикомпонентных реакций.
6. Строение новых соединений установлено с помощью ИК-, одномерной (^1H , ^{13}C) и двумерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии; выделены ключевые сигналы для каждого типа соединений.
7. Среди серии синтезированных веществ с биогенными фрагментами и группами выявлены соединения-лидеры с выраженной цитотоксической, антистафилококковой активностью.

Список литературы

1. Mobinikhaledi, A. Piperazine catalyzed convenient synthesis of 4H-pyran derivatives from α, α' -bis(substituted-benzylidene) cycloalkanones and malononitrile under reflux conditions / A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, H. Moghanian, N. Keshavarzi // J. Saudi Chem. Soc. – 2015. – V. 19. – P. 399–403.
2. Егоров, С. В. Взаимодействие арил(гетарил)метиленцикланонов с динитрилом малоновой кислоты / С. В. Егоров, А. Г. Голиков // Сб. науч. тр. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». – 2008. – С. 102–103.
3. Bayomi, S. M. Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents / S. M. Bayomi, H. A. El-Kashef, M. B. El-Ashmawy, M. N. A. Nasr, M. A. El-Sherbeny, F. A. Badria, L. A. Abou-zeid, M. A. Ghaly, N. I. Abdel-Aziz // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22. – P. 1147–1162.
4. Sheikhhosseini, E. Synthesis of novel tetrahydroquinoline derivatives from α, α' -bis(substituted-benzylidene)cycloalkanones / E. Sheikhhosseini, E. Farrokhi, M. A. Bigdeli // J. Saudi Chem. Soc. – 2012. – V. 20. – P. S227–S230.
5. Chen, C. Synthesis and Evaluation of 2-Amino-4H-Pyran-3-Carbonitrile Derivatives as Antitubercular Agents / C. Chen, M. Lu, Z. Liu, J. Wan, Z. Tu, T. Zhang, M. Van // Open J. Med. Chem. – 2013. – V. 3. – № 4. – P. 128–135.
6. Zhou, J.-F. One-Step Synthesis of Pyridine and 4H-Pyran Derivatives from Bisarylidene cyclohexanone and Malononitrile Under Microwave Irradiation / J.-F. Zhou // Synth. Commun. – 2003. – V. 33. – № 1. – P. 99–103.
7. Zaki, R. M. An Efficient Green Synthesis Approach to the Synthesis of 4H-Chromene Compounds under Solvent-free Conditions / R. M. Zaki, S. A. Metwally, Y. A. Elossaily, T. A. Gaber // J. Heterocycl. Chem. – 2018. – V. 55. – № 10. – P. 2417–2426.
8. Verma, A. K. A rapid and efficient route to synthesis of 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile derivatives in the presence of L-proline and their antimicrobial activity / A. K. Verma, A. Bishnoi, S. Fatuna, A. Srivastava, V. Singh // Der Pharma Chem. – 2016. – V. 8. – № 1. – P. 380–391.

9. Jin, T.-S. Clean, One-Pot Synthesis of 4H-Pyran Derivatives Catalyzed by Hexadecyltrimethyl Ammonium Bromide in Aqueous Media // *Synth. Commun.* – 2005. – V. 35. – № 14. – P. 1859–1863.
10. Mobinikhaledi, A. Green chemistry preparation of MgO grit like nanostructures: efficient catalyst for the synthesis of 4H-pyrans and α, α' – bis(substituted-benzylidene)cycloalkanone derivatives / A. Mobinikhaledi, A. Yazdanipour, M. Ghashang // *Green Process. Synth.* – 2016. – V. 5. – № 3. – P. 289–295.
11. Karimi-Jaberi, Z. A Facile Synthesis of New 2-Amino-4H-pyran-3-carbonitriles by a One-Pot Reaction of α, α' -Bis(arylidene) Cycloalkanones and Malononitrile in the Presence of K_2CO_3 / Z. Karimi-Jaberi, B. Pooladian // *Scien. World J.* – 2011. – V. 10. – P. 1–5.
12. Kumar, R. R. Antimycobacterial activity of novel 1,2,4-oxadiazole-pyranopyridine/chromene hybrids generated by chemoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides / R. R. Kumar, S. Perumal, J. C. Menendez, P. Yogeeswari, D. Sriram // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – № 11. – P. 3444–3450.
13. Mirek, J. Differences between the Reaction of 2-Benzylidenecyclopentanone with Malononitrile and the Reaction of Cyclopentylidenemalononitrile with Aromatic Aldehydes; Synthesis of Strong Fluorescent *o*-Aminonitriles / J. Mirek, P. Milart // *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* – 1986. – V. 41. – № 11. – P. 1471–1478.
14. Sofan, M. A. Studies on Cinnamonnitriles: The Reaction of Cinnamonnitriles with Cyclopentanone / M. A. Sofan, F. M. El-Taweel, A. G. A. Elagamey, M. H. Elnagbi // *Liebigs Ann. Chem.* – 1989. – V. 1989. – № 9. – P. 935–936.
15. Otto, H. – H. Zur Darstellung einiger Cycloalka[b]pyridinderivate 6. Mitt. Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen / H. – H. Otto // *Arch. Pharm.* – 1974. – V. 307. – № 6. – P. 422–426.
16. Hawas, U. W. Anticancer Activity of Some New Synthesized Tetrahydroquinoline and Tetrahydrochromene Carbonitrile Derivatives / U. W. Hawas, M. A. Al-Omar,

- A. E.-G. E. Amr, A. E.-F. G. Hammam // Am. J. Appl. Sci. – 2011. – V. 8. – № 10. – P. 945–952.
17. Голиков А. Н. Синтез, стереохимия, реакции кросс-сопряженных диенонов, дикарбонильных соединений алициклического ряда и карбо-, гетероциклов на их основе: дис. д-ра хим. наук : 02.00.03 – Саратов, 2008. – С. 287.
18. Bayomi, S. M. Synthesis and biological evaluation of new curcumin analogues as antioxidant and antitumor agents: Molecular modeling study / S. M. Bayomi, H. A. El-Kashef, M. B. El-Ashmawy, M. N. A. Nasr, M. A. El-Sherbeny, N. I. Abdel-Aziz, M. A.-A. El-Sayed, G. M. Suddek, S. M. El-Messery, M. A. Ghaly // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 101. – P. 584–594.
19. Takla, F. N. Molecular Modeling and Synthesis of New Heterocyclic Compounds Containing Pyrazol as Anticancer Drugs / F. N. Takla, A. A. Farahat, M. A.-A. El-Sayed, M. N. A. Nasr // IJOC. – 2017. – V. 7. – № 4 – P. 369–388.
20. Mogle, P. P. Synthesis and evaluation of 7,8,9,10-tetrahydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline-2,5-dicarbonitrile derivatives as antimicrobial agents / P. P. Mogle, S. V. Hese, R. D. Kamble, M. J. Hebade, A. N. Ambhore, S. N. Kadam, S. S. Kadam, S. S. Kamble, R. N. Gacche, B. S. Dawane // J. Chem. Pharm. Res. – 2015. – V. 7. – № 7 – P. 894–900.
21. Mogle, P. P. Bleaching earth clay (pH 12.5)/PEG-400: an efficient recyclable catalytic system for synthesis of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile derivatives / P. P. Mogle, R. D. Kamble, S. V. Hese, B. S. Dawane // Res. Chem. Intermed. – 2015. – V. 41. – № 7 – P. 4673–4678.
22. El-Subbagh, H. I. Synthesis and Biological Evaluation of Certain α,β -Unsaturated Ketones and Their corresponding Fused Pyridines as Antiviral and Cytotoxic Agents / H. I. El-Subbagh, S. M. Abu-Zaid, M. A. Mahran, F. A. Badria, A. M. Al-Obaid // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – № 15. – P. 2915–2921.
23. Rostom, S. A. F. Synthesis and Biological Evaluation of Some Polymethoxylated Fused Pyridine Ring Systems as Antitumor Agents / S. A. F. Rostom, G. S. Hassan,

- H. I. El-Subbagh // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – V. 342. – № 10. – P. 584–590.
24. Kumar, R. R. An atom efficient, solvent-free, green synthesis and antimycobacterial evaluation of 2-amino-6-methyl-4-aryl-8-[ϵ -arylmethylidene]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-3-carbonitriles / R. R. Kumar, S. Perumal, P. Senthilkumar, P. Yogeewari, D. Sriram // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – V. 17. – № 23. – P. 6459–6462.
25. Wang, D.-C. Efficient and mild cyclization procedures for the synthesis of novel 2-amino-4H-pyran derivatives with potential antitumor activity / D.-C. Wang, Y.-M. Xie, C. Fau, S. Yao, H. Song // Chin. Chem. Lett. – 2014. – V. 25. – № 7. – P. 1011–1013.
26. Naeimi, H. Synthesis of 1H-isochromenes, 4H-chromenes, and ortho-aminocarbonitrile tetrahydronaphthalenes from the same reactions by using metal-free catalyst / H. Naeimi, S. Mohammadi // ChemistrySelect – 2019. – V. 5 – № 8. – P. 2627–2633.
27. Mohammadi, S. Functionalized CoFe₂O₄/lamellar mesopore silica anchored to melamine nanocomposite as a novel catalyst for synthesis of 4H-chromenes under mild conditions / S. Mohammadi, H. Naeimi // Appl. Organomet. Chem. – 2020. – V. 34. – № 6. – P. 1–10.
28. Mobinikhaledi, A. Synthesis of Some Novel Chromenopyrimidine Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities / A. Mobinikhaledi, N. Foroughifar, T. Mosleh, A. Hamta // Iran. J. Pharm. Res. – 2014. – V. 13. – № 3. – P. 873–879.
29. Dyachenko, I. V. Three-Component Synthesis and Crystal Structure of 2-Amino-3-cyano-4H-pyran and -thiopyran Derivatives / I. V. Dyachenko, V. D. Dyachenko, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, D. G. Rivera, V. G. Nenajdenko // Russ. J. Org. Chem. – 2022. – V. 58. – № 12 – P. 1786–1798.
30. Ameli, S. Rapid One-pot Aspartic Acid-promoted Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans in Water / S. Ameli, A. Davoodnia, M. Pordel // Org. Prep. Proced. Int. – 2016. – V. 47. – № 48. – P. 328–336.

31. Chavan, P. Ultrasound-assisted synthesis and biological significance of substituted 4H-chromene-3-carbonitrile using greenery approaches / P. Chavan, D. Pansare, R. Shelke, S. Shejul, P. Bhoir // *Curr. Chem. Lett.* – 2021. – V. 10. – № 1. – P. 43–52.
32. Moghaddas, M. Atom-economy click synthesis of tetrahydrobenzo[b]-pyrans using carbon-based solid acid as a novel, highly efficient and reusable heterogeneous catalyst / M. Moghaddas, A. Davoodnia // *Res. Chem. Intermed.* – 2014. – V. 41. – № 7. – P. 4373–4386.
33. Maleki, B. Nano α -Al₂O₃ supported ammonium dihydrogen phosphate (NH₄H₂PO₄/Al₂O₃): preparation, characterization and its application as a novel and heterogeneous catalyst for the one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives / B. Maleki, S. S. Ashrafi // *RSC Adv.* – 2014. – V. 46. – № 12. – P. 42873–42891.
34. Maleki, B. Silica-coated magnetic NiFe₂O₄ nanoparticles-supported H₃PW₁₂O₄₀; synthesis, preparation, and application as an efficient, magnetic, green catalyst for one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives / B. Maleki, H. Eshghi, M. Barghamadi, N. Nasiri, A. Khojastehnezhad, S. S. Ashrafi, O. Pourshiani // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – V. 42. – № 4. – P. 3071–3093.
35. Maleki, B. Ultrasound Promoted Facile One Pot Synthesis of Highly Substituted Pyran Derivatives Catalyzed by Silica-Coated Magnetic NiFe₂O₄ Nanoparticles-Supported H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀] under Mild Conditions / *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – № 99. – P. 96644–96661.
36. Maleki, B. Green Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans, Pyrano[2,3-c]pyrazoles and Spyro[indoline-3,4'-Pyrano[2,3-c]pyrazoles Catalyzed by Nano-structured diphosphate in Water / B. Maleki, N. Nasiri, R. Tayebbe, A. Khojastehnezhad, H. A. Akhlaghi // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – № 82. – P. 79128–79134.
37. Mane, V. U. Microwave Assisted Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]Pyrans Via One Pot Multicomponent Reaction Using [Et₃NH][HSO₄] as Ionic Liquid Catalyst / V.

- U. Mane, S. M. Chavan, V. R. Choudhari, D. V. Mane // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2019. – V. 6. – № 4. – P. 311–319.
38. Shaterian, H. R. Domino Knoevenagel condition, Michael addition, and cyclization using ionic liquid, 2-hydroxyethylammonium formate, as a recoverable catalyst / H. R. Shaterian, M. Arman, F. Rigi // J. Mol. Liq. – 2011. – V. 158. – № 2. – P. 145–150.
39. Fotouhi, L. Electrogenated base-promoted synthesis of tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives / L. Fotouhi, M. M. Heravi, A. Fatchi, K. Bakhtiari // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48. – № 31. – P. 5379–5381.
40. Kefayati, H. Green Electrosynthesis of Pyrano[2,3-d]Pyrimidines at Room Temperature / H. Kefayati, M. Valizadeh, A. Islamnezhad // Anal. Bioanal. Electrochem. – 2014. – V. 6. – № 1. – P. 80–90.
41. Abdel-Gawad, S. M. Synthesis and Radiation Stability of Some New Biologically Active Hydroquinoline and Pyrimido[4,5-b]quinoline Derivatives / S. M. Abdel-Gawad, M. S. A. El-Gaby, H. I. Heiba, H. M. Aly, M. M. Ghorab // J. Chin. Chem. Soc. – 2005. – V. 52. – № 6 – P. 1227–1236.
42. Alqasoumi, S. I. Synthesis and biological evaluation of 2-amino-7,7-dimethyl 4-substituted-5-oxo-1-(3,4,5-trimethoxy)-1,4,5,6,7,8-hexahydro-quinoline-3-carbonitrile derivatives as potential cytotoxic agents / S. I. Alqasoumi, A. M. Al-Taweel, A. M. Alafeefy, M. M. Hamed, E. Noaman, M. M. Ghorab // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 41. – № 16 – P. 6939–6942.
43. Karad, S. C. Green synthesis and pharmacological screening of polyhydroquinoline derivatives bearing fluorinated 5-aryloxypyrazole nucleus / S. C. Karad, V. B. Purohit, D. K. Raval, P. N. Kalaria, J. R. Avalani, P. Thakor, V. R. Thakkar // RSC Adv. – 2015. – V. 46. – № 28 – P. 1–11.
44. Ghoneim, A. A. Synthesis of Some New Hydroquinoline and Pyrimido[4,5-b]Quinoline Derivatives / A. A. Ghoneim, M. G. Assy // Curr. Res. Chem. – 2015. – V. 7. – № 1 – P. 14–20.

45. Elgaafary, M. Synthesis of β -Enaminonitrile-Linked 8-Methoxy-1H-Benzo[f]Chromene Moieties and Analysis of Their Antitumor Mechanisms / M. Elgaafary, A. M. Fouda, H. M. Mohamed, A. Hamed, H. K. A. El-Mawgoud, L. Jin, J. Ulrich, T. Simmet, T. Syrovets, A. M. El-Agrody // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – P. 1–15.
46. Okasha, R. M. Structural Characterization and Antimicrobial Activities of 7H-Benzo[h]chromeno[2,3-d]pyrimidine and 14H-Benzo[h]chromeno[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine Derivatives / R. M. Okasha, F. F. Albalawi, T. H. Afifi, A. M. Fouda, A. – A. M. Al-Dies, A. M. El-Agrody // *Mol.* – V. 21. – № 11. – P. 1–15.
47. Доценко, В. В. Синтез и свойства 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрилов / В. В. Доценко, К. В. Халатян, А. А. Русских, Е. А. Варзиева, Д. А. Крамарева, В. К. Василин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова // *Журн. Общ. Химии.* – 2023. – Т. 93. – № 1 – С. 31–42.
48. Mobinikhaledi, A. Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-Amino-2-chromenes Using Piperazine as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions / A. Mobinikhaledi, H. Moghanian, F. Sasani // *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.* – 2011. – V. 41. – № 3. – P. 262–265.
49. Datta, B. Glycine catalyzed convenient synthesis of 2-amino-4H-chromenes in aqueous medium under sonic conditions / B. Datta, M. A. Pasha // *Ultrason. Sonochem.* – 2012. – V. 19. – № 4. – P. 725–728.
50. Manake, A. P. An Ultrasound and Microwave Assisted Benign Synthesis of 2-Amino-4-Aryl-7-Hydroxy-4H-Chromene-3-Carbonitriles Over Harsh Conventional Method / A. P. Manake, S. R. Patil, A. A. Patil // *AIP Conf. Proc.* 2100 – 2019. – P. 020093-1–020093-6.
51. Sen, B. Bimetallic PdRu/grapheme oxide based Catalysts for one-pot three-component synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives / B. Sen, N. Lolak, O. Parali, M. Koca, A. Savk, S. Akocak, F. Sen // *Nanostruct. Mater. Nano-Obj.* – 2017. – V. 12. – P. 33–40.

52. Akocak, S. One-pot three-component synthesis of 2-Amino-4H-Chromene derivatives by using monodisperse Pd nanomaterials anchored graphene oxide as highly efficient and recyclable catalyst / S. Akocak, B. Sen, N. Lolak, A. Savk, M. Koca, S. Kuzu, F. Sen // *Nanostruct. Mater. Nano-Obj.* – 2017. – V. 11. – P. 25–31.
53. Mobinikhaledi, A. Green synthesis of 2-amino-7-hydroxy-4-aryl-4H-chromene-3-carbonitriles using ZnO nanoparticles prepared with mulberry leaf extract and ZnCl₂ / A. Mobinikhaledi, A. Yazdanipour, M. Ghashang // *Turk. J. Chem.* – 2015. – V. 39. – P. 667–675.
54. Safari, J. Ultrasound assisted the green synthesis of 2-amino-4H-chromene derivatives catalyzed by Fe₃O₄-functionalized nanoparticles with chitosan as a novel and reusable magnetic catalyst / J. Safari, L. Javadian // *Ultrason. Sonochem.* – 2015. – V. 22. – P. 341–348.
55. Makarem, S. A multi-component electro-organic synthesis of 2-amino-4H-chromenes / S. Makarem, A. A. Mohammadi, A. R. Fakhari // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 50. – P. 7194–7196.
56. Pawar, G. T. Mesolite catalyzed one pot synthesis of quinoline-3-carbonitrile derivatives / G. T. Pawar, R. R. Magar, M. K. Lande // *IJC.* – 2016. – V. 6. – № 4 – P. 355–362.
57. Gusain, P. Greener one pot synthesis of 2-amino-4-arylquinoline-3- carbonitriles in neat water under microwaves / P. Gusain, K. Arya, D. S. Rawat // *Proc. 16th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.* – 2012 – P. 1–7.
58. Khurana, J. M. DBU: a highly efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrano[3,2-c]chromenes, dihydropyrano[4,3-b]pyranes, 2-amino-4H-benzo[h]chromenes and 2-amino-4H benzo[g]chromenes in aqueous medium / J. M. Khurana, B. Nand, P. Saluja // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – № 30. – P. 5637–5641.
59. Maleki, B. One-Pot Synthesis of Some 2-Amino-4H-chromene Derivatives Using Triethanolamine as a Novel Reusable Organocatalyst under Solvent-Free Conditions and Its Application in Electrosynthesis of Silver Nanoparticles / B. Maleki, M.

- Baghayeri, S. Sheikh, S. Babaei, S. Farhadi // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2017. – V. 87. – № 5. – P. 1064–1072.
60. Rao, M. S. A Greener Synthesis of 2-Aminochromenes in Ionic Liquid and Evaluation of Their Antiproliferative Activities / M. S. Rao, B. S. Chhikara, R. Tiwari, A. N. Shirazi, K. Parang, A. Kumar // *Chem. Biol. Interface.* – 2012. – V. 2. – № 6. – P. 362–372.
61. Khodajoo, M. Straightforward and Solvent-Free Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes in the Presence of a Choline-Based Magnetic Ionic Liquid as Catalyst / M. Khodajoo, S. Sayyahi, S. J. Saghanezhad // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – V. 86. – № 5. – P. 1177–1181.
62. Nabinia, N. An affordable DABCO-based ionic liquid efficiently in the synthesis of 3-amino-1-aryl-1H-benzo[f]chromene-2-carbonitrile, 1-(benzothiazolylamino)phenylmethyl-2-naphthol, and 1-(benzoimidazolylamino)phenylmethyl-2-naphthol derivatives / N. Nabinia, F. Shirini, H. Tajik, M. Mashhadinezhad, M. S. N. Langarudi // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2018. – V. 15. – № 9. – P. 2147–2157.
63. Shaterian, H. R. Mild preparation of 2-amino-3-cyano-4-aryl-4H-benzo[h]chromenes and 2-amino-3-cyano-1-aryl-1H-benzo[f]chromenes, under solvent-free conditions, catalyzed by recyclable basic ionic liquids / H. R. Shaterian, M. Mohammadnia // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – V. 41. – № 3. – P. 1301–1313.
64. Azizi, K. Ultrasound irradiation for the green synthesis of chromenes using L-arginine-functionalized magnetic nanoparticles as a recyclable organocatalyst / K. Azizi, M. Karimi, H. R. Shaterian, A. Heydari // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – № 79. – P. 42220–42225.
65. Ren, Y. – M. Convenient and efficient method for synthesis of substituted 2-amino-2-chromenes using catalytic amount of iodine and K₂CO₃ in aqueous medium / Y. – M. Ren, C. Cai // *Catal. Commun.* – 2008. – V. 9. – № 6. – P. 1017–1020.
66. Ali, T. E. Synthesis of some new functionalized pyrano[2,3-c]pyrazoles and pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidines bearing a chromone ring as

- antioxidant agents / T. E. Ali, D. A. Bakhotmah, M. A. Assiri // *Synth. Commun.* – 2020. – V. 50. – № 21. – P. 3314–3325.
67. Amer, M. M. K. Synthesis, DFT calculation, pharmacological evaluation, and catalytic application in the synthesis of diverse pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives / M. M. K. Amer, M. H. Abdellattif, S. M. Mouneir, W. A. Zordok, W. S. Shehab // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 114. – P. 1–23.
68. Mourad, A. K. A comprehensive synthesis and antimicrobial evaluation of some fused heterocycles based on coumarin moiety / A. K. Mourad, F. K. Mohamed, A. E.-N. I. Essawy, S. M. Sayed // *Arkivoc.* – 2018. – № 7. – P. 407–422.
69. Yousif, M. N. M. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel chromenes and chromene(2,3-d)pyrimidines / M. N. M. Yousif, A.-R. B. A. El-Gazzar, A. A. Fayed, M. A. El-Manawaty, N. M. Yousif // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2020. – V. 10. – № 12. – P. 35–43.
70. Ebrahimi, Z. Synthesis of Benzo[f]chromeno[2,3-d]pyrimidines via the Tandem Intramolecular Pinner/Dimroth Rearrangement and their Antibacterial and Antioxidant Evaluation / Z. Ebrahimi, A. Davoodnia, A. Motavalizadehkakhky, J. Mehrzad // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2019. – V. 51. – № 4. – P. 357–367.
71. Karimi, N. Synthesis of new 3H-chromeno[2,3-d]pyrimidine 4,6(5H,7H)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement / N. Karimi, A. Davoodnia, M. Pordel // *Heterocycl. Commun.* – 2017. – V. 24. – № 1. – P. 1–5.
72. Moustafa, A. H. Synthesis and Antimicrobial Activity of New 3H-Chromeno[2,3-d]pyrimidine Derivatives / A. H. Moustafa, S. M. Mohammed, E. A. Abd El-Salam, H. A. El-Sayed // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2020. – V. 90. – № 8 – P. 1566–1572.
73. Zaki, R. M. An Efficient Green Synthetic Approach to the Synthesis of 4H-Chromene Compounds under Solvent-free Conditions / R. M. Zaki, S. A. Metwally, Y. A. Elossaily, T. A. Gaber // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – V. 55. – № 10 – P. 2417–2426.

74. Youssef, M. S. K. Synthesis and evaluation of chromene-based compounds containing pyrazole moiety as antimicrobial agents / M. S. K. Youssef, A. A. O. Abeed, T. I. El-Emary // *Heterocycl. Commun.* – 2017. – V. 23. – № 1. – P. 55–64.
75. Litvinov, Y. M. Convenient selective synthesis of pyrano[2,3d]pyrimidines / Y. M. Litvinov, A. M. Shestopalov // *Russ. Chem. Bull.* – 2008. – V. 57. – № 10. – P. 2223–2226.
76. El-Ashmawy, M. B. Synthesis and antitumor screening of new series of pyrimido-[4,5-b]quinolines and [1,2,4]triazolo[20,30:3,4]pyrimido[6,5-b]quinolines / M. B. El-Ashmawy, M. A. El-Sherbeny, N. S. El-Gohary // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – № 6 – P. 2724–2736.
77. Abu-Zied, K. M. A simple approach to fused pyrido[2,3-d] pyrimidines incorporating khellinone and trimethoxyphenyl moieties as new scaffolds for antibacterial and antifungal agents / K. M. Abu-Zied, T. K. Mohamed, O. K. Al-Duiaj, M. E. A. Zaki // *Heterocycl. Commun.* – 2014. – V. 20. – № 2 – P. 93–102.
78. Abdel-Gawad, S. M. Synthesis and Radiation Stability of Some New Biologically Active Hydroquinoline and Pyrimido[4,5-b]quinoline Derivatives / S. M. Abdel-Gawad, M. S. A. El-Gaby, H. I. Heiba, H. M. Alyc and M. M. Ghorabc // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2005. – V. 52. – № 6 – P. 1227–1236.
79. Kandeel, M. M. Synthesis of novel chromenes as cytotoxic agents / M. M. Kandeel, A/ M. Kamal, E. K. A. Abdelall, H. A. H. Elshemy // *J. Chem. Res.* – 2013. – V. 37. – № 2. – P. 110–114.
80. Abd El-Salam, O. I. Synthesis, docking studies and anti-inflammatory activity of some 2-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitriles and related compounds / O. I. A. El-Salam, D. A. A. El Ella, N. S. M. Ismail, M. Abdullah // *Pharmazie.* – 2009. – V. 64. – № 3. – P. 147–155.
81. Bigdeli, M. A. Synthesis of Novel Pyrano[2,3-b]pyridines from α, α' -Bis(substituted-benzylidene)cycloalkanones / M. A. Bigdeli, K. Marjani, E. Farokhi,

- E. Sheikhhosseini, D. Ghazanfari // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – V. 44. – № 46 – P. 1–5.
82. Ali, T. E. Facile synthesis of novel 6-methyl-5-phenyl-2-sulfido-1,2,3,5-tetrahydro-4H[1,2]oxazolo[4',5':5,6]pyrano[2,3-d][1,3,2]diazaphosphinines / T. E. Ali, M. A. Assiri, S. M. Abdel-Kariem, I. S. Yahia // J. Sulphur Chem. – 2018. – V. 39. – № 5 – P. 472–482.
83. Badrey, M. G. An Approach to Polysubstituted Triazipines, Thiadiazoles and Thiazoles Based on Benzopyran Moiety Through The Utility of Versatile Hydrazonoyl Halides as In Vitro Monoamine Oxidase Inhibitors / M. G. Badrey, S. M. Gomha, W. A. A. Arafa, M. M. Abdulla // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – V. 54. – № 2 – P. 1215–1227.
84. Madkour, H. M. F. Synthetic utility of enamionitrile moiety in heterocyclic synthesis / H. M. F. Madkour, A. A. E. Afify, G. A. Elsayed, M. S. Salem // Bulg. Chem. Commun. – 2008. – V. 40. – № 2 – P. 147–159.
85. Sabry, N. M. Synthesis of 4H-chromene, coumarin, 12H-chromeno[2,3-d]pyrimidine derivatives and some of their antimicrobial and cytotoxicity activities / N. M. Sabry, H. M. Mohamed, E. S. A. E. H. Khattab, S. S. Motlaq, A. M. El-Agrody // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – № 2 – P. 765–772.
86. Mansour, S. Y. Synthesis and anticancer assessment of some new 2-amino-3-cyanopyridine derivatives / S. Y. Mansour, G. H. Sayed, M. I. Marzouk, S. S. Shaban // Synth. Commun. – 2021. – V. 51. – № 8. – P. 1160–1170.
87. Ilavsky, D. Synthesis of New 2-Substituted 4-(2-Furyl)-4H-pyrans / D. Ilavsky, M. Bruncko, S. Marchalin, L. Zalibera // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1994. – V. 59. – P. 1458–1462.
88. Han, G. Synthesis of Benzopyran[2,3-b]quinolinone Derivatives / G. Han, B. Cui, L. Chen, Y. Jin // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – V. 47. – № 6 – P. 1335–1339.

89. Han, G.-F. Synthesis and Characterization of Benzochromeno[2,3-b]tetrahydroquinolinone Derivatives / G.-F. Han, M. Wang, Y. Jin, L.-Z. Chen // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 51. – № 3 – P. 648–655.
90. Han, G. Synthesis and Characterization of 11-Amino-3-methoxy-8-substituted-12-aryl-8,9-dihydro-7H-chromeno[2,3-b]quinolin-10(12H)-one Derivatives / G. Han, J. Du, L. Chen, L. Zhao // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 51. – № 4 – P. 1094–1099.
91. Bing, Z. Selective N-Alkylation of 2-Amino-4H-chromene-3-carbonitrile Derivatives with Alcohols Catalyzed by AlCl₃ Under the Assistance of CH₃COOH / Z. Bing, H. Yuqian, K. Wei¹, K. Fengqiao, W. Liyan, S. Bo, W. Wenbo, Y. Guangming, W. Jianxin // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2019. – V. 35. – № 15 – P. 997–1001.
92. Goda, F. E. Synthesis and biological evaluation of certain new substituted pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-one and pyrido[2,3-d]triazolo[3,4-b]pyrimidine analogs / F. E. Goda, F. A. Badria // *Saudi Pharm. J.* – 2005. – V. 13. – № 2. – P. 65–73.
93. Samadi, A. The reaction of 2-amino-4H-pyrans with N-bromosuccinimide / A. Samadi, D. Silva, M. Chioua, L. Infantes, E. Soriano, J. Marco-Contelles // *Mol. Divers.* – 2014. – V. 19. – № 1 – P. 103–122.
94. Bardasov, I. N. New approach to synthesis of 4-arylcoumarin derivatives / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, O. V. Ershov, M. D. Surazhskaya, A. V. Churakov, D. A. Grishanov // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 44 – P. 6145–6148.
95. Buduma, K. Iodine catalyzed simple and efficient synthesis of antiproliferative 2-pyridones / K. Buduma, S. Chinde, N. K. Arigari, P. Grover, K. V. N. S. Srinivas, J. K. Kumar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – № 9 – P. 2159–2163.
96. Hernandez, F. Synthesis, ex vivo and in silico studies of 3-cyano-2-pyridone derivatives with vasorelaxant activity / F. Hernandez, A. Sanchez, P. Rendon-Vallejo, C. Millan-Pacheco, Y. Alcaraz, F. Delgado, M. A. Vazquez, S. Estrada-Soto // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 669–676.

97. Bhattacharyya, P. Nano crystalline ZnO catalyzed one pot multicomponent reaction for an easy access of fully decorated 4H-pyran scaffolds and its rearrangement to 2-pyridone nucleus in aqueous media / P. Bhattacharyya, K. Pradhan, S. Paul, A. R. Das // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – № 35 – P. 4687–4691.
98. Zhang, Z. Molecular mechanism of colibactin in complex with tubulin provides a rationale for drug design / Z. Zhang, C. Wang, L. Ma, X. Jiang, C. Wu, Y. Wang, Y. Jiang, W. Zheng, Y. Yang, Y. Ma, J. Yang // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2019. – V. 511. – № 2. – P. 381–386.
99. Panda, D. Suppression of Microtubule Dynamics by LY290181 / Dulal Panda, Jai Pal Singh, Leslie Wilson // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – № 12. – P. 7681–7687.
100. Kulshrestha, A. Microtubule inhibitor, SP-6-27 inhibits angiogenesis and induces apoptosis in ovarian cancer cells / A. Kulshrestha, G. K. Katara, S. A. Ibrahim, R. Patil, S. A. Patil, K. D. Beaman // *Oncotarget.* – 2017. – V. 8. – № 40. – P. 67017–67028.
101. Kasibhatla, S. Discovery and mechanism of action of a novel series of apoptosis inducers with potential vascular targeting activity / S. Kasibhatla, H. Gourdeau, K. Meerovitch, J. Drewe, S. Reddy, L. Qiu, H. Zhang, F. Bergeron, D. Bouffard, Q. Yang, J. Herich, S. Lamothe, S. X. Cai, B. Tseng // *Mol. Cancer Ther.* – 2004. – V. 3. – № 11. – P. 1365–1373.
102. Пат. RU 2464026 C2, A61K 31/4709. Лечение лейкемии, устойчивой к иматинибу, с применением 4-аминохинолин-3-карбонитрила
103. Romines K.R. Use of medium-sized cycloalkyl rings to enhance secondary binding: discovery of a new class of human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors / K. R. Romines, K. D. Watenpaugh, P. K. Tomich, W. J. Howe, J. K. Morris, K. D. Lovasz, A. M. Mulichak, B. C. Finze1, J. C. Lynn, M.-M. Horng, F. J. Schwende, M. J. Ruwart, G. L. Zipp, K.-T. Chong, L. A. Dolak, L. N. Toth, G. M. Howard, B. D. Rush, K. F. Wilkinson, P. L. Possert, R. J. Dalga, R. R. Hinshaw // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – № 11. – P. 1884 – 1891.

104. Das U. E, E-2-Benzylidene-6-(nitrobenzylidene)cyclohexanones: Syntheses, cytotoxicity and an examination of some of their electronic, steric, and hydrophobic properties / U. Das, A. Doroudi, S. Das, B. Bandy, J. Balzarini, E. D. Clercq, J. R. Dimmock // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. – № 11. – P. 6261 – 6268.
105. Damuka N. Discovery of dual cation- π inhibitors of acetylcholinesterase: design, synthesis and biological evaluation / N. Damuka, K. Kammari, A. M. Potshangbam, R. S. Rathore, A. K. Kondapi, V. Vindal // *Pharm. Rep.* – 2020. – V. 72. – № 3. – P. 705 – 718.
106. Василькова Н.О. Кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексана в реакциях с малондинитрилом. Синтез замещенных гидрохиолин(гидрохромен)карбонитрилов / Василькова Н.О., Калугина А.С., Никулин А.В., Кривенько А.П. // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55. – № 7. – С. 1098 – 1102.
107. Никулин А.В. Аннелирование пиримидинового, пиридинового цикла к замещенным 4Н-хроменам / Никулин А.В., Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. // *Журнал органической химии.* – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1466 – 1473.
108. Кривенько А.П. Методология «зеленой» химии в синтезе замещенных 2-аминопиран(пиридин)-3-карбонитрилов / Кривенько А.П., Василькова Н.О., Никулин А.В., Сорокин В.В. // *Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология.* – 2022. – Т. 65. – № 9. – С. 13 – 19.
109. Никулин А.В. Электрохимический синтез замещенных 2-амино-4Н-хромен-3-карбонитрилов на основе кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана и малонитрила / Никулин А.В., Бурашникова М.М., Василькова Н.О., Кривенько А.П. // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология.* – 2024. – Т. 24. – № 3. – С. 240 – 248.

110. Nikulin A.V. Synthesis, Structure, and Reactions of Substituted 2-Aminotetrahydroquinoline-3-carbonitriles / Nikulin A.V., Vasilkova N.O., Krivenko A.P. // *Rus. J. Org. Chem.* – 2024. – V. 60. – № 9. – P. 1630 – 1637.
111. Пенцак Е. О. Карбокатализ: от тримеризации ацетилену к современному органическому синтезу. Обзор / Е. О. Пенцак, Е. Г. Гордеев, В. П. Анаников // Доклады российской академии наук. Химия, науки о материалах – 2020. – Т. 492 – 493. – № 1. – Стр. 70 – 103.
112. Никулин А.В. Оксид графена в каталитическом синтезе хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов / Никулин А.В., Брудник С.В., Василькова Н.О., Кривенько А.П., Яковлева Е.В. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2025. – Т. 74. – № 1. – С. 94 – 101.
113. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *J. Immunol. Methods.* – 1983. – Т. 65. – №. 1-2. – С. 55 – 63.
114. Яковлев А. В. Синтез многослойного оксида графена при электрохимическом диспергировании графита в H_2SO_4 / Яковлев А. В., Яковлева Е. В., Целуйкин В. Н., Краснов В. В., Мостовой А. С., Викулова М. А., Фролов И. Н., Рахметулина Л. А. // *Журнал прикладной химии.* – 2020. – № 2. – С. 222 – 228.

ПРИЛОЖЕНИЕ

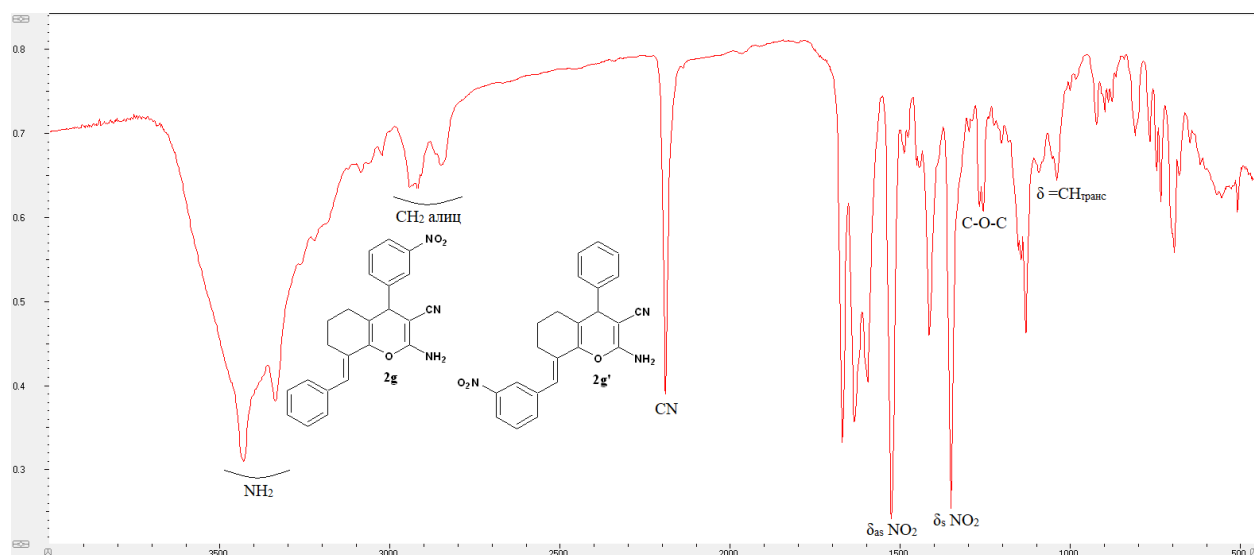


Рисунок 1 - ИК-спектр смеси 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g**) и 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g'**), (ν , cm^{-1}).

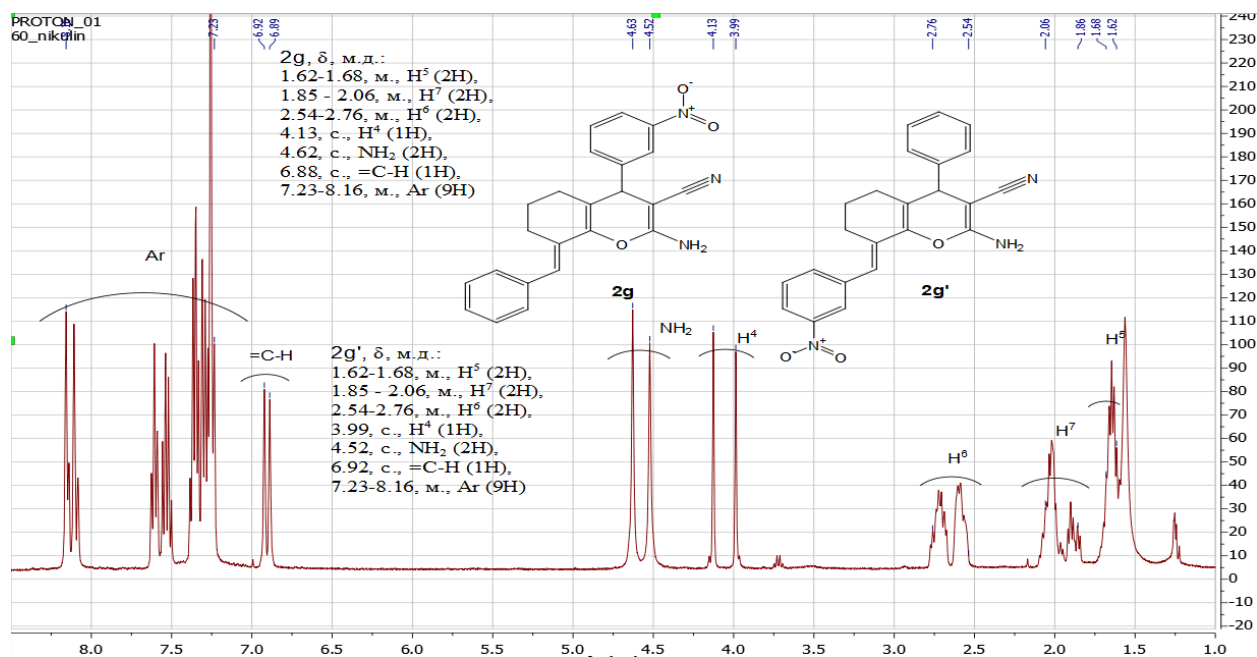


Рисунок 2 - ЯМР ^1H спектр смеси 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g**) и 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g'**), (δ , м.д.).

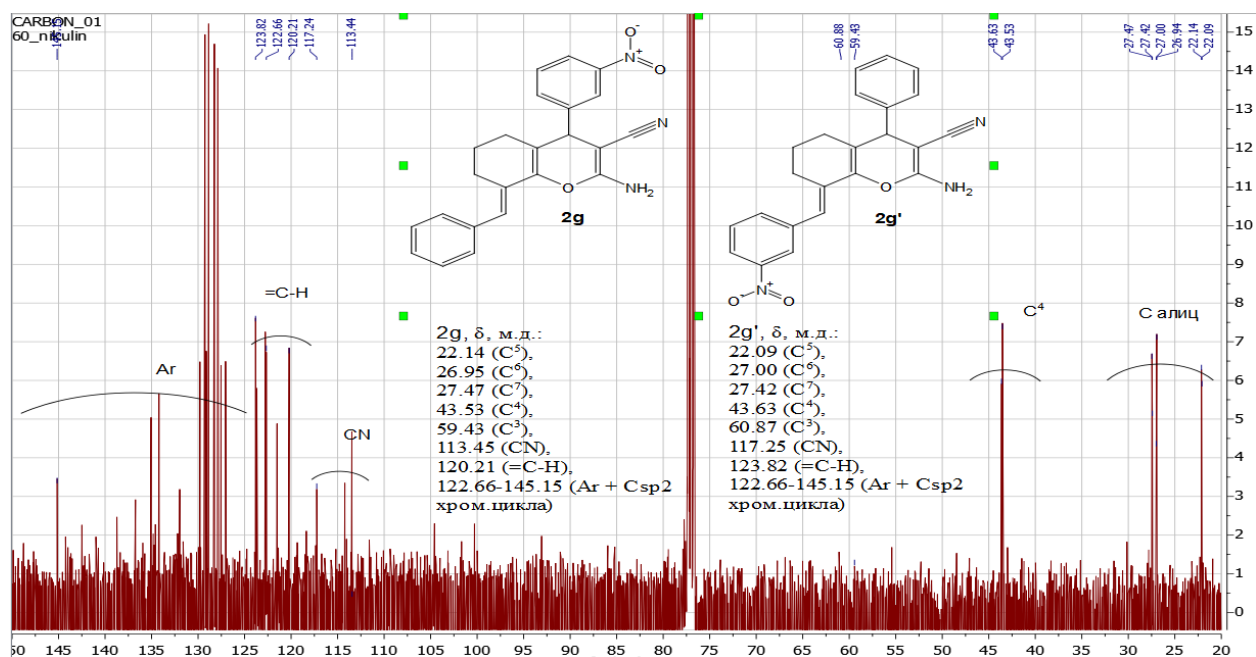


Рисунок 3 - ЯМР ^{13}C спектр смеси 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g**) и 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g'**), (δ , м.д.).

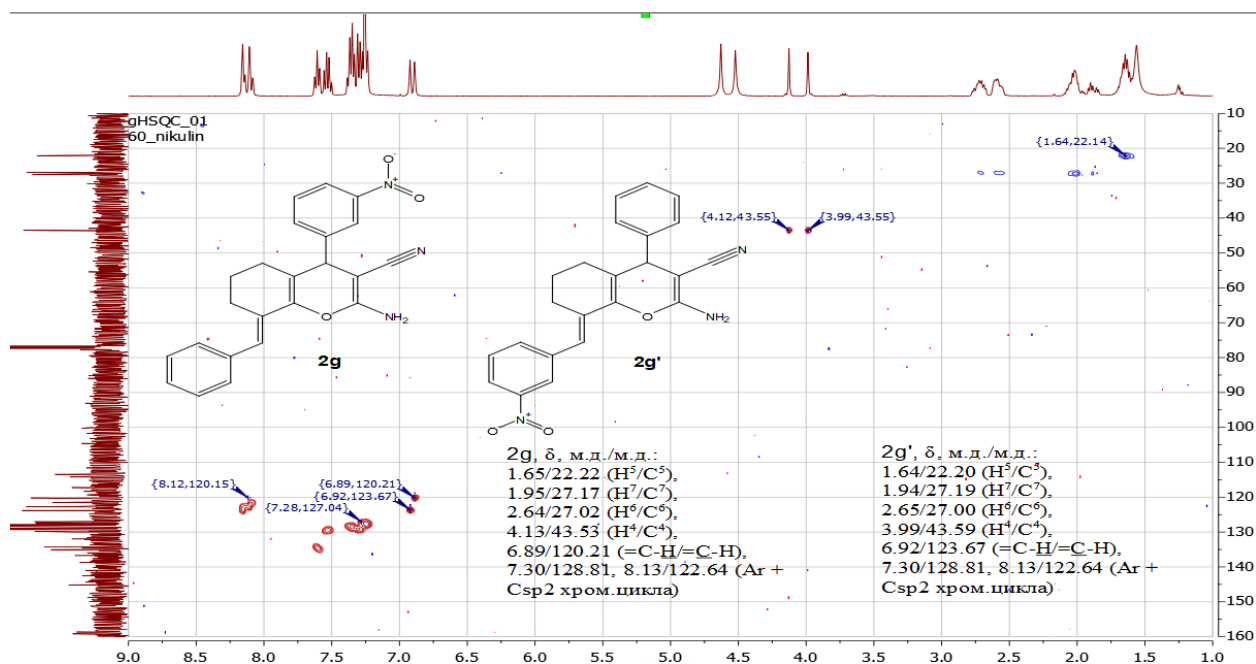


Рисунок 4 – HSQC спектр смеси 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g**) и 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (**2g'**), (δ , м.д./м.д.).

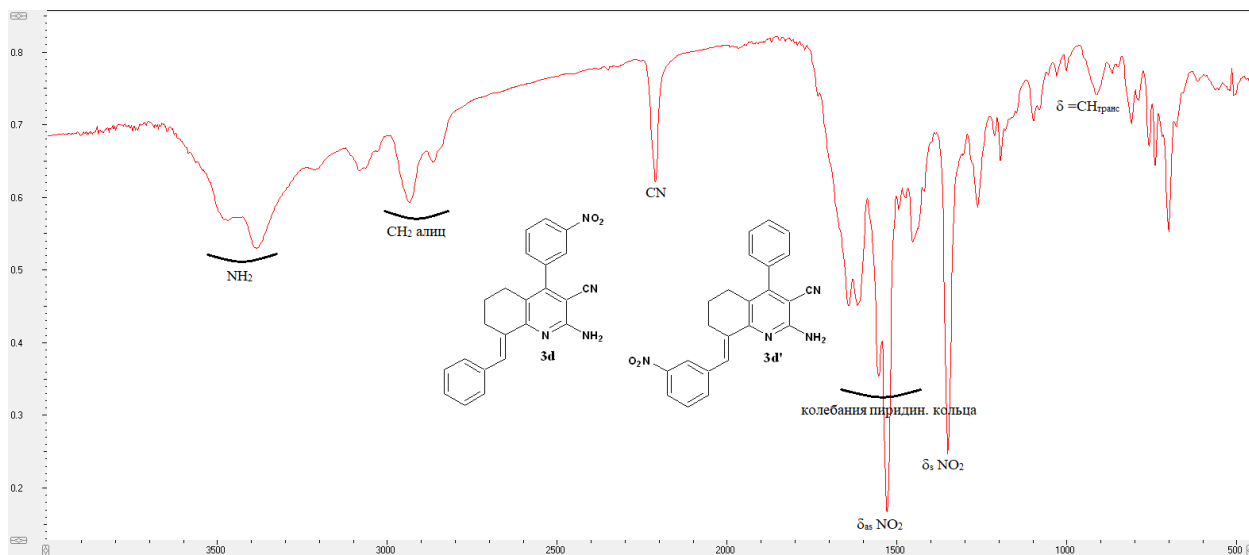


Рисунок 5 - ИК-спектр смеси 2-амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила (**3d**) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила (**3d'**), (ν , cm^{-1}).

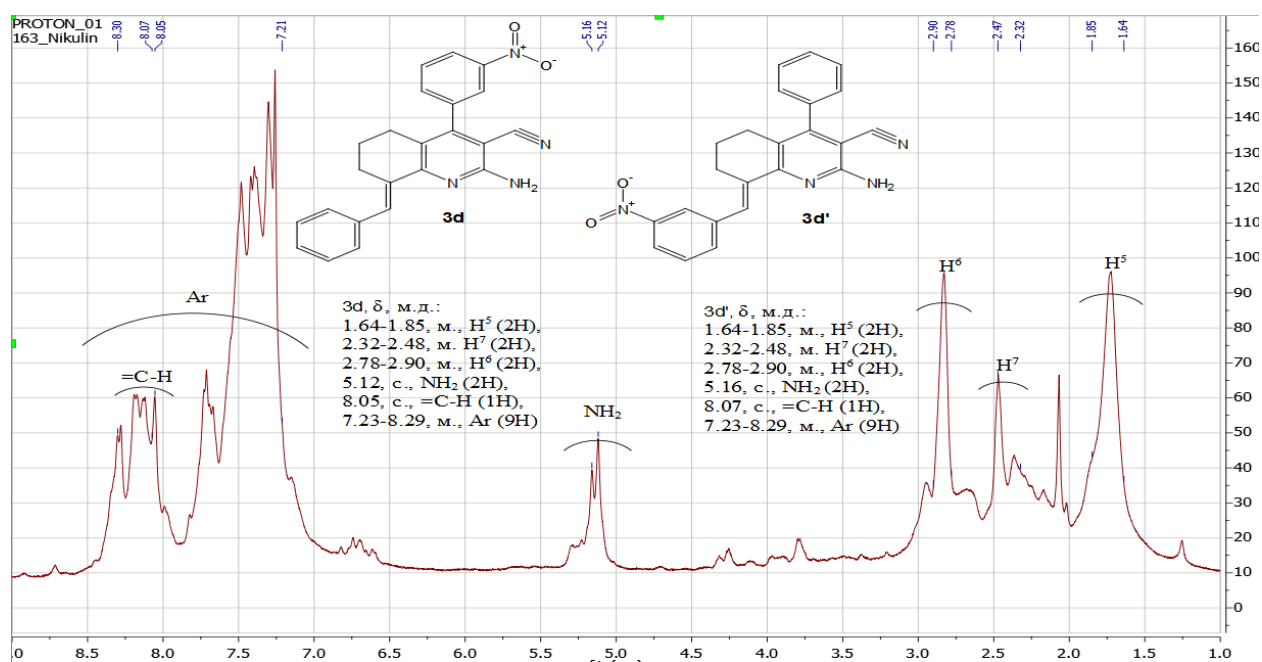


Рисунок 6 – ЯМР ^1H спектр смеси 2-амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила (**3d**) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила (**3d'**) (δ , м.д.).

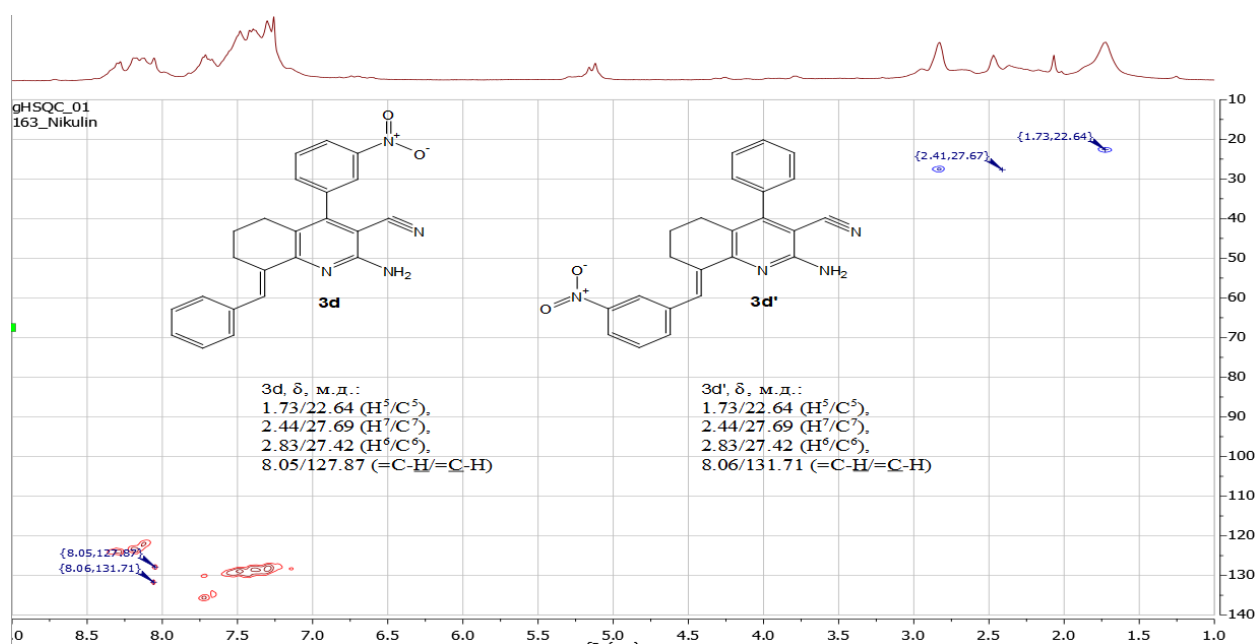


Рисунок 7 – HSQC спектр смеси 2-амино-8-бензилиден-4-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**3d**) и 2-амино-8-(3-нитробензилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила (**3d'**) (δ , м.д.).

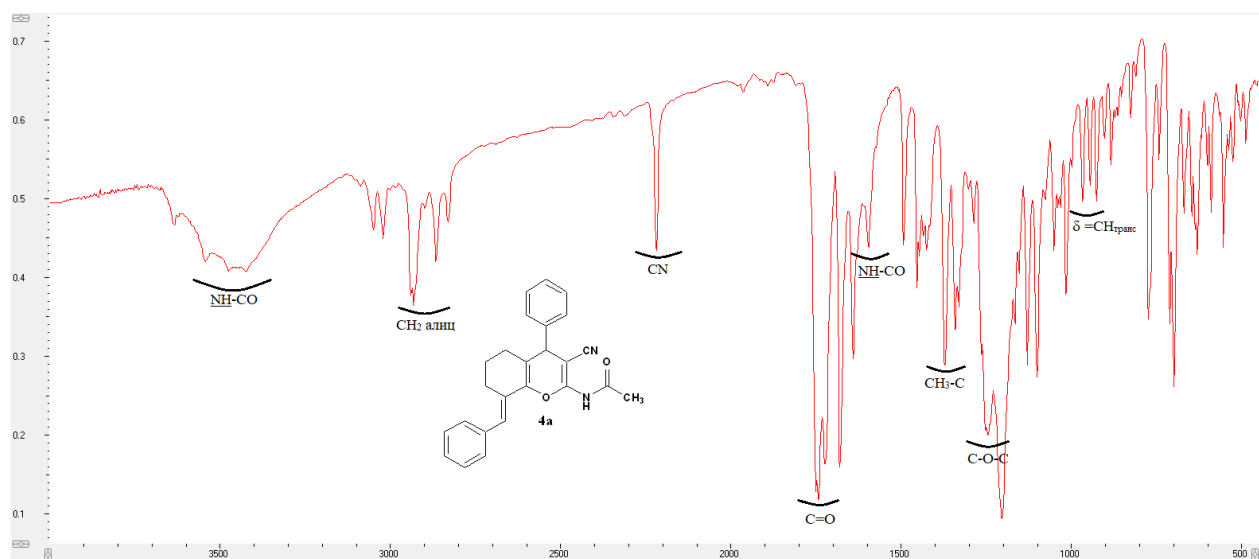


Рисунок 8 - ИК-спектр N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)ацетамида (**4a**), (ν , cm^{-1}).

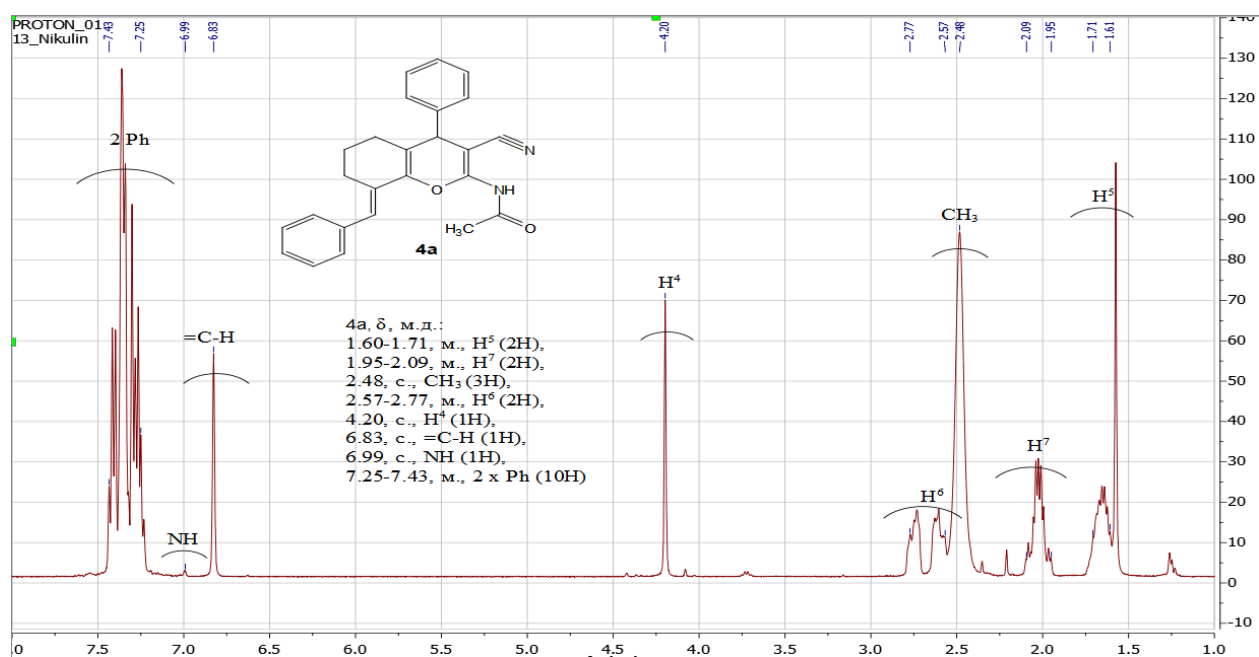


Рисунок 9 - ЯМР 1H спектр N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)ацетамида (**4a**), (δ , м.д.).

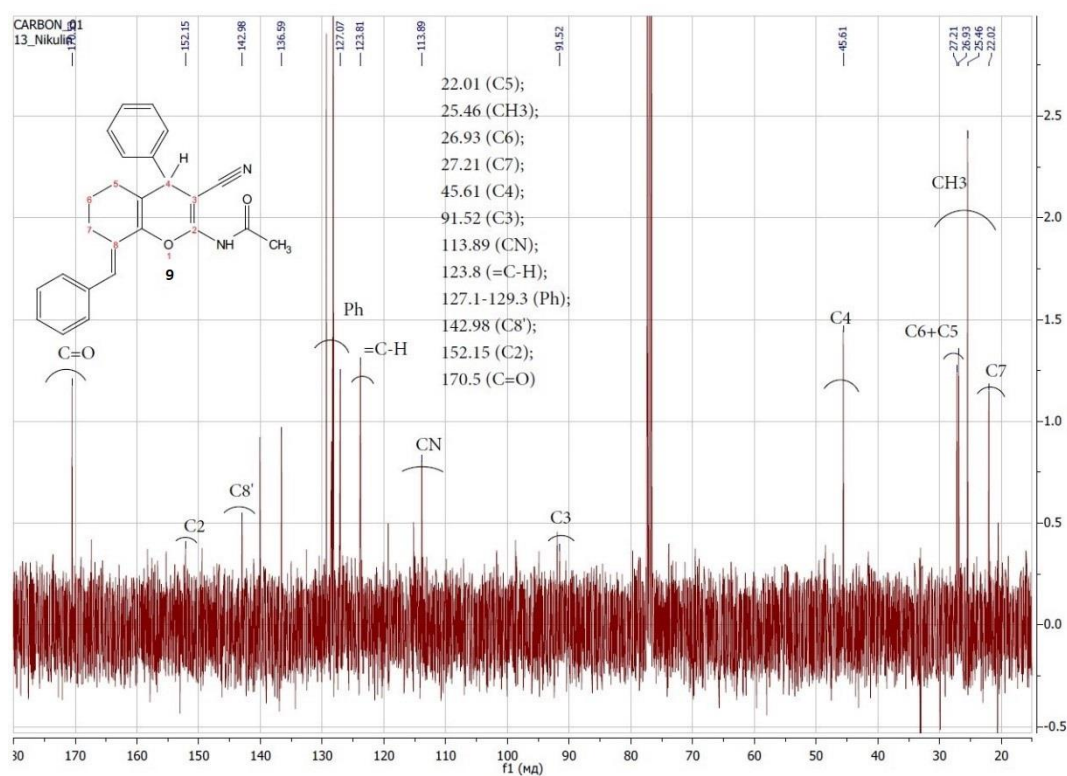


Рисунок 10 - ЯМР ^{13}C спектр N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)ацетамида (**4a**), (δ , м.д.).

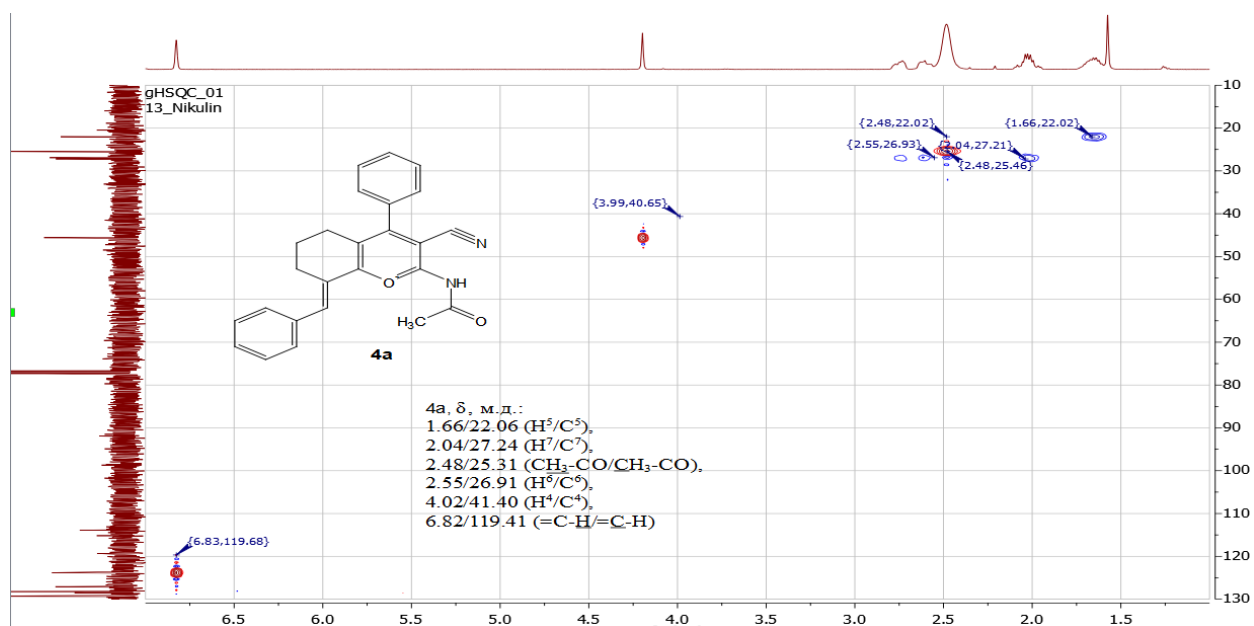


Рисунок 11 - HSQC спектр N-(8-бензилиден-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-ил)ацетамида (**4a**), (δ , м.д./м.д.).

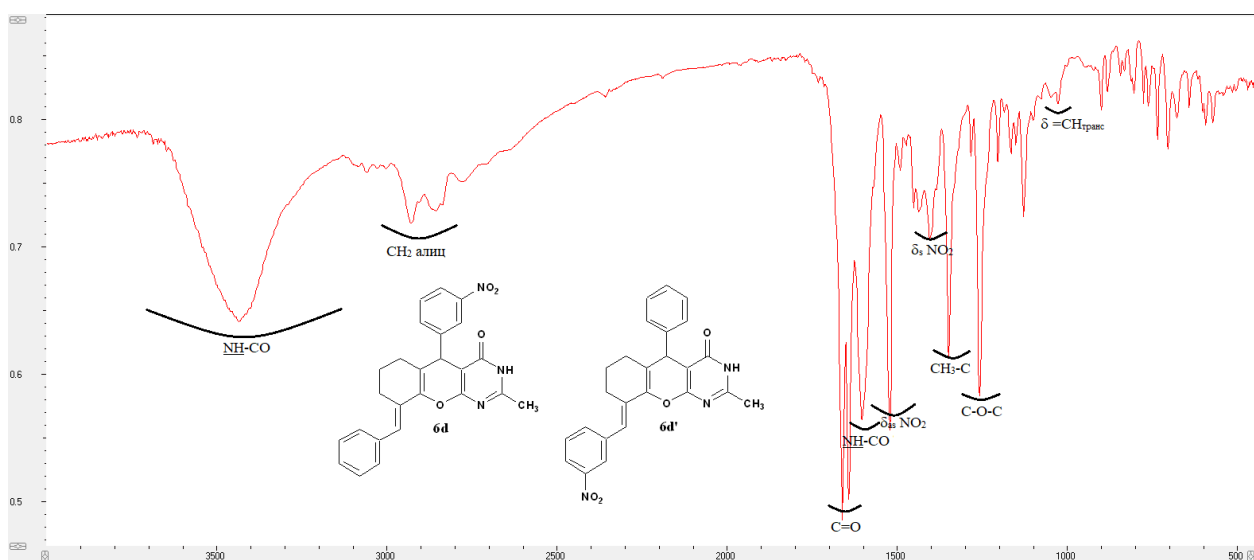


Рисунок 12 - ИК-спектр смеси 5-(3-нитрофенил)-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d**) и 5-фенил-9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d'**), (ν , см⁻¹).

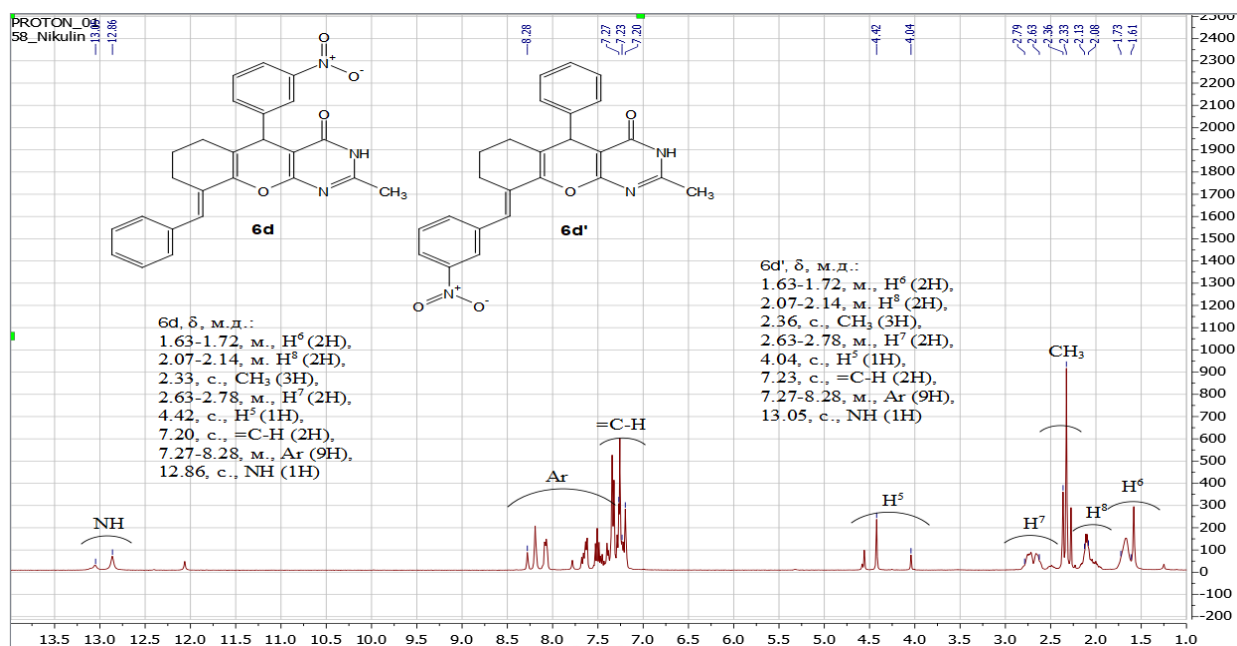


Рисунок 13 - ЯМР 1H спектр смеси 5-(3-нитрофенил)-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**6d**) и 5-фенил-9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**6d'**), (δ , м.д.).

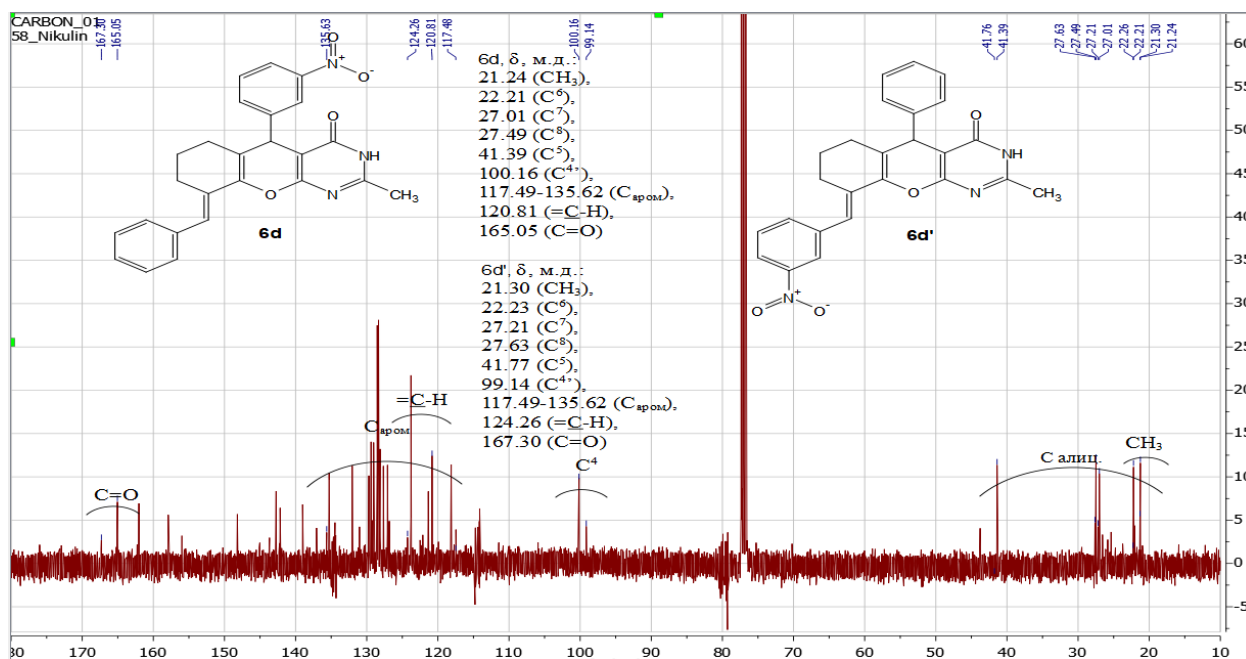


Рисунок 14 - ЯМР ^{13}C спектр смеси 5-(3-нитрофенил)-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**6d**) и 5-фенил-9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**6d'**), (δ , м.д.).

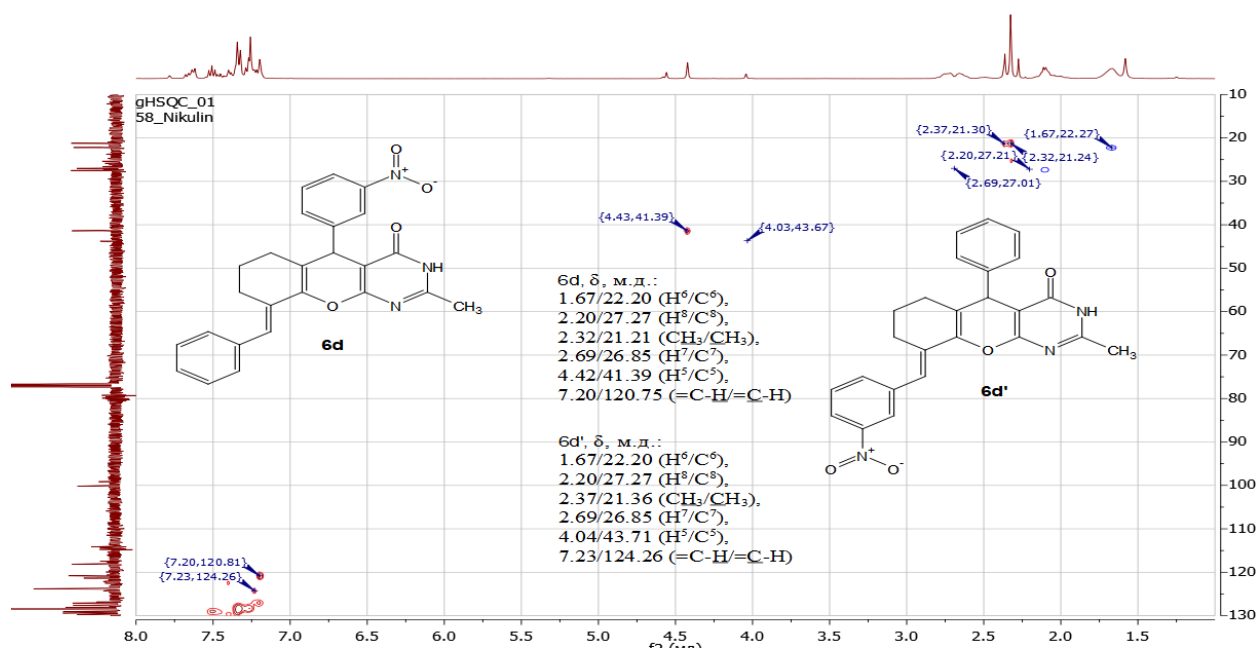


Рисунок 15 - HSQC спектр смеси 5-(3-нитрофенил)-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d**) и 5-фенил-9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d'**), (δ , м.д./м.д.).

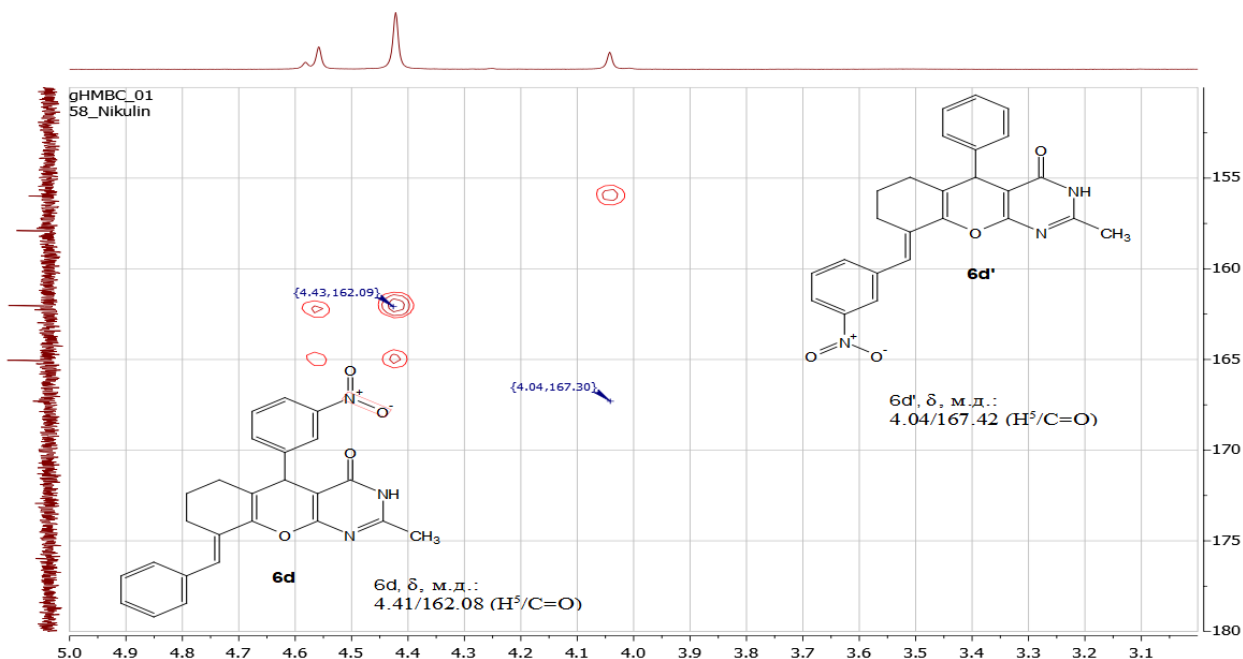


Рисунок 16 - HMBC спектр смеси 5-(3-нитрофенил)-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d**) и 5-фенил-9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (**6d'**), (δ , м.д./м.д.).

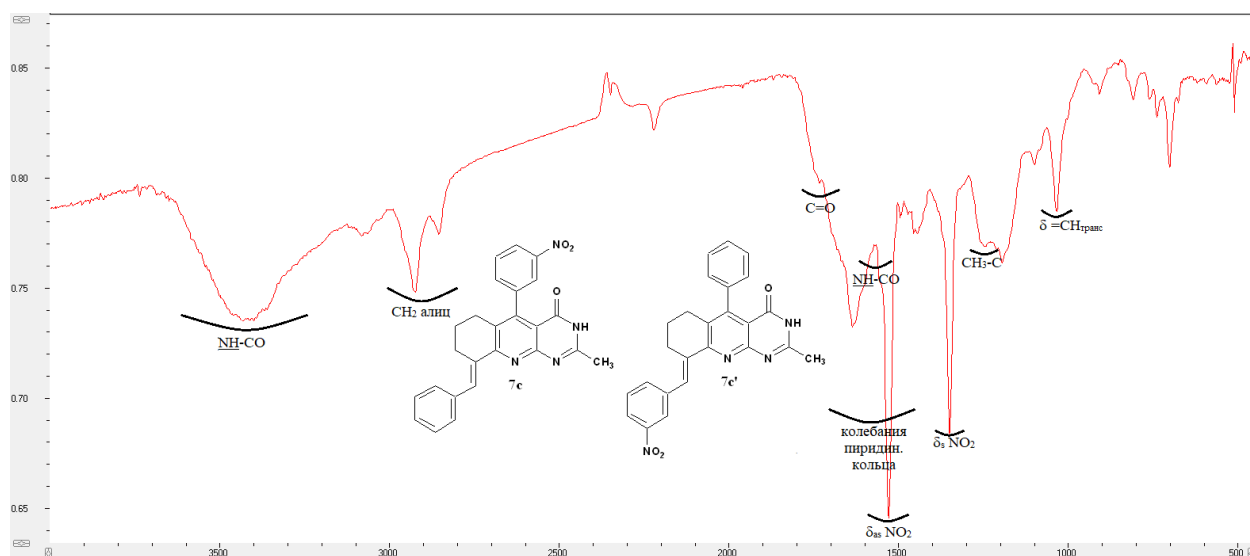


Рисунок 17 - ИК-спектр смеси 9-бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-она (**7c**) и 2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-она (**7c'**), (ν , cm^{-1}).

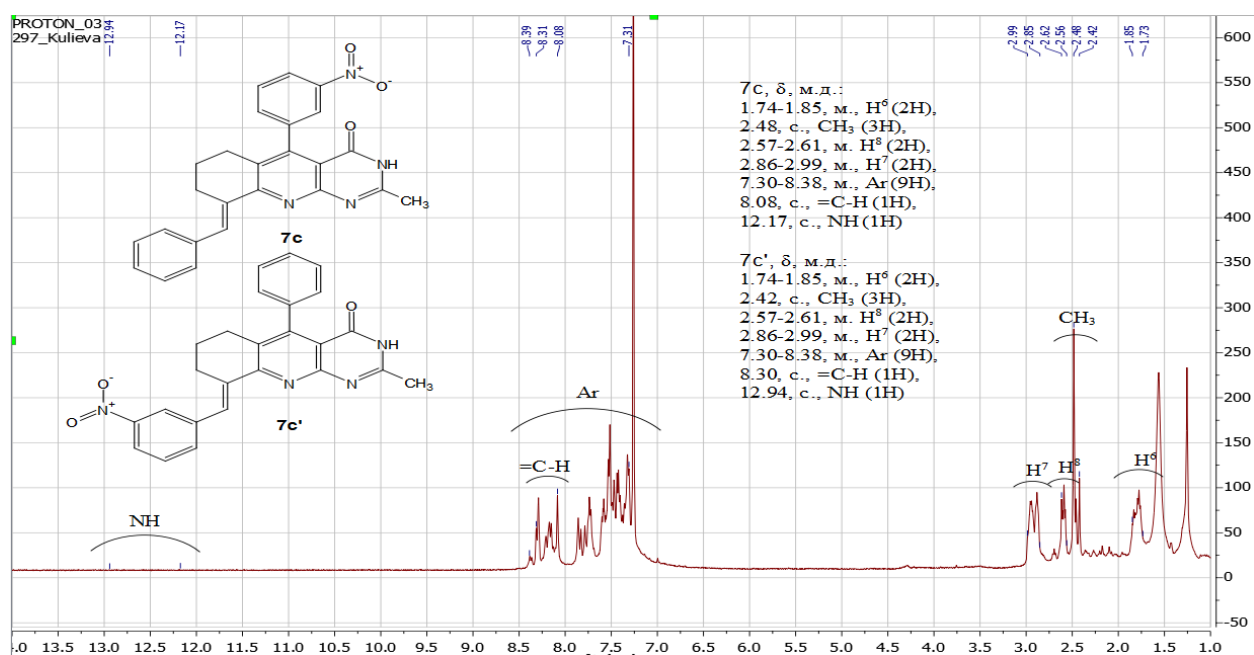


Рисунок 18 – ЯМР ^1H спектр смеси 9-бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-она (**7c**) и 2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-она (**7c'**), (δ , м.д.).

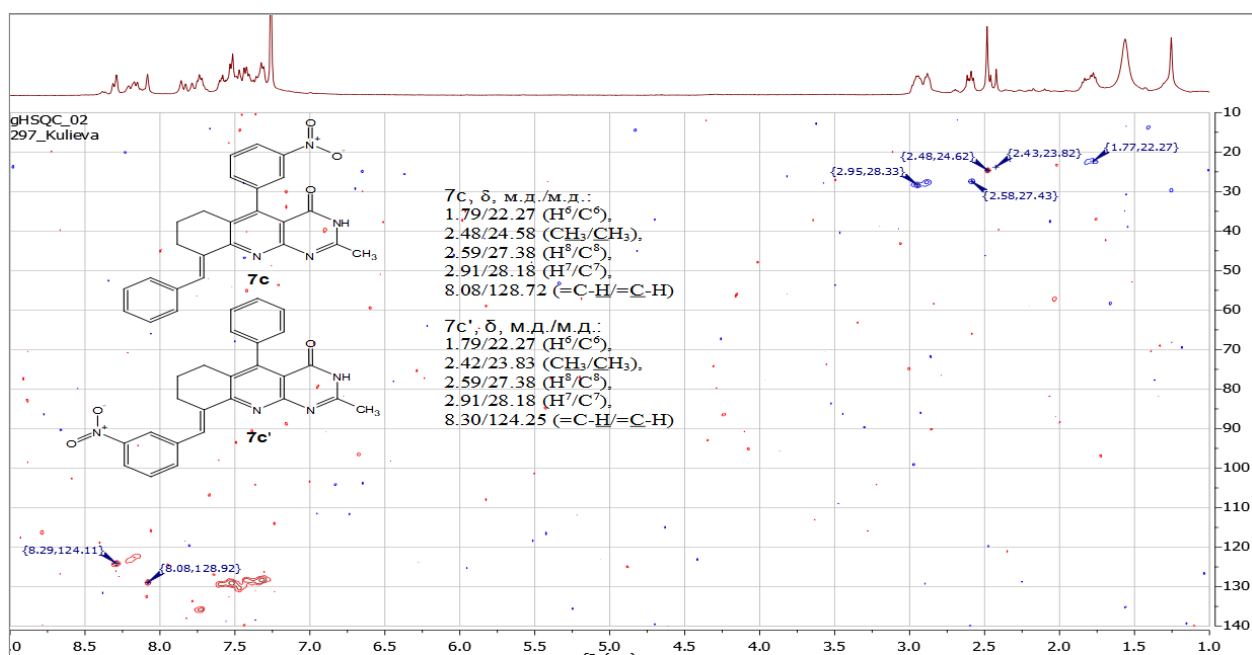


Рисунок 19 – HSQC спектр смеси 9-бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3Н)-она (**7c**) и 2-метил-9-(3-нитробензилиден)-5-фенил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4(3Н)-она (**7c'**), (δ , м.д./м.д.).

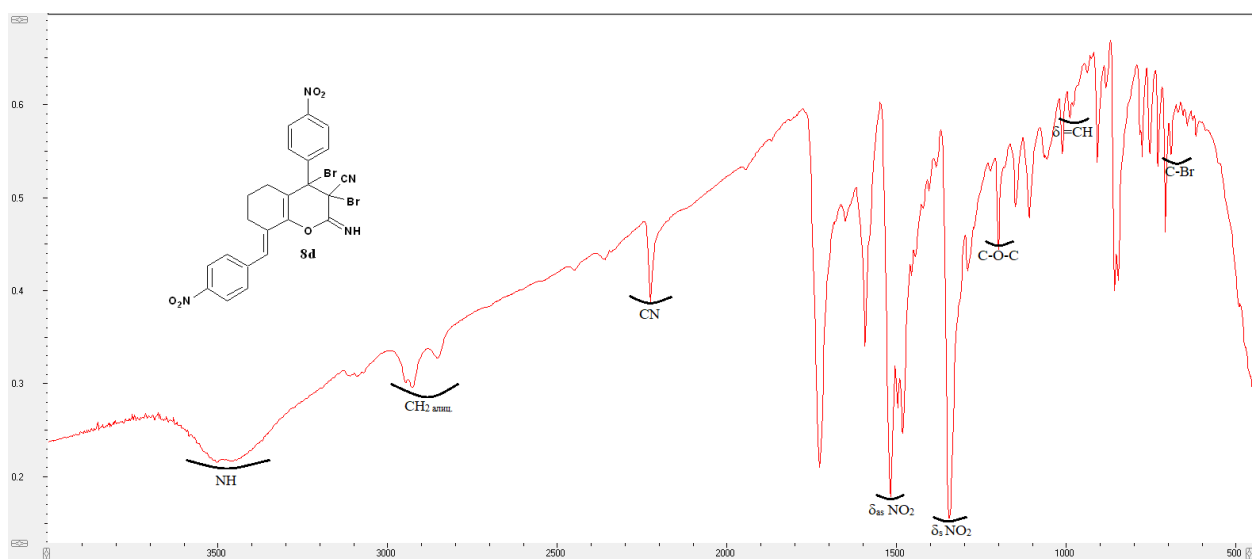


Рисунок 20 - ИК-спектр 3,4-дибром-2-имино-4-(4-нитрофенил)-8-(4-нитробензилиден)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила (**8d**), (ν , см⁻¹).

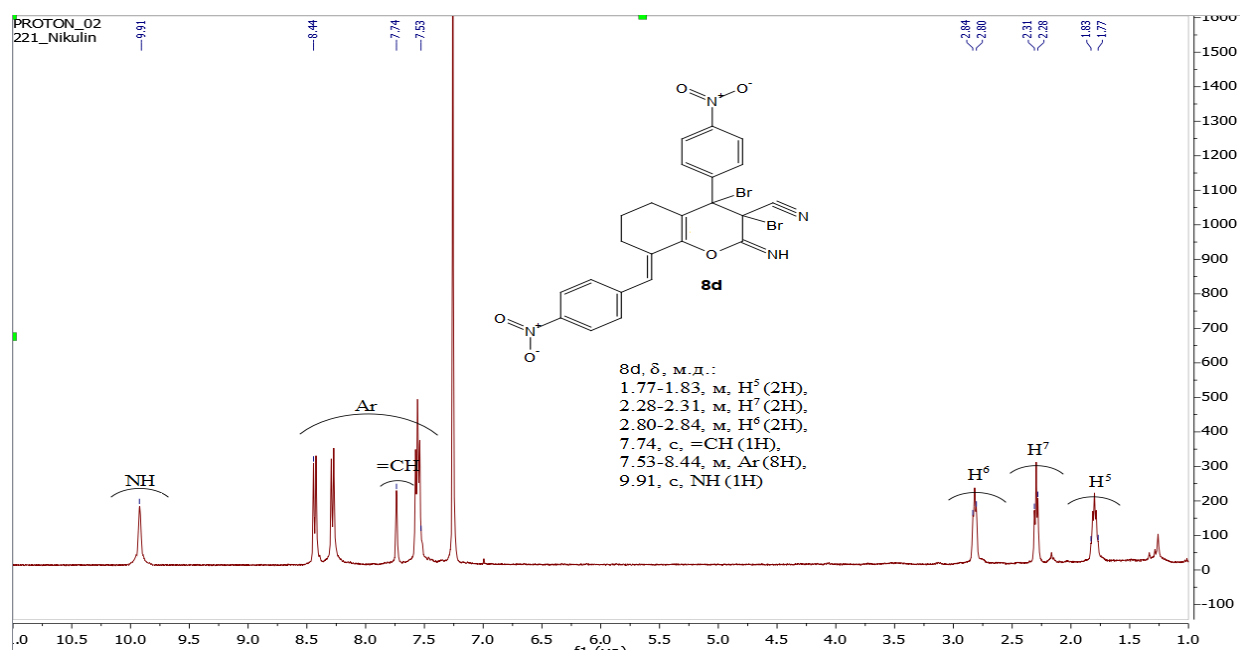


Рисунок 21 – ЯМР 1H 3,4-дибром-2-имино-4-(4-нитрофенил)-8-(4-нитробензилиден)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила (**8d**), (δ , м.д.).

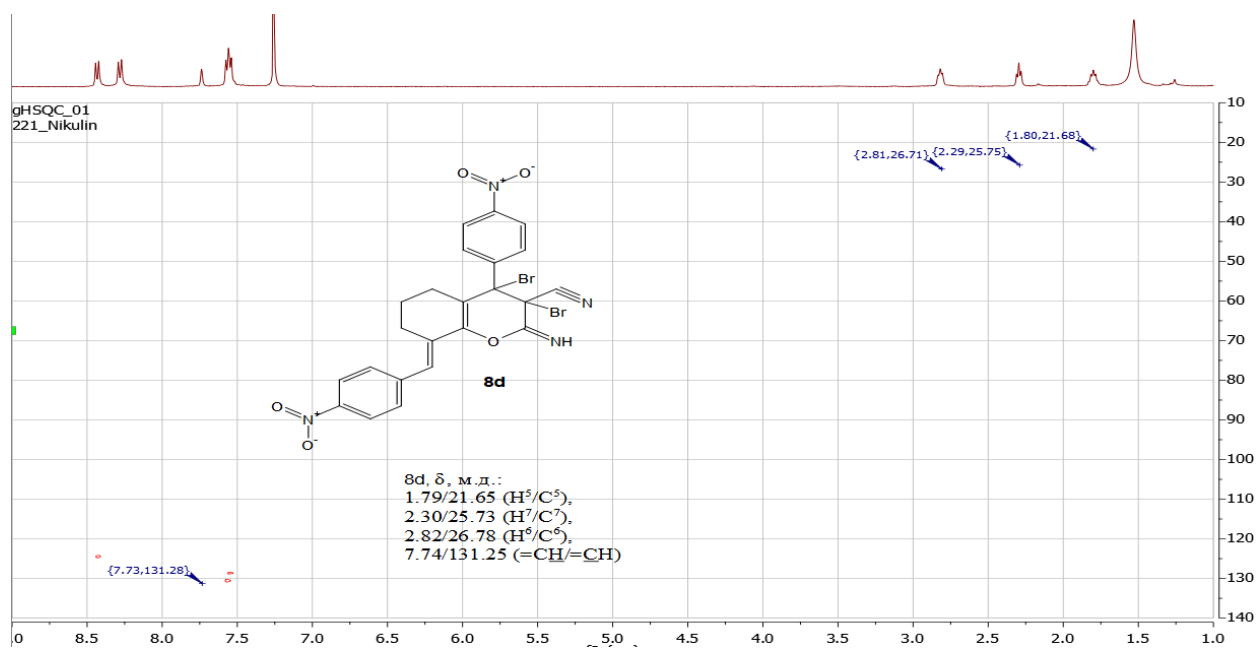


Рисунок 22 – HSQC спектр 3,4-дибром-2-имино-4-(4-нитрофенил)-8-(4-нитробензилиден)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-2Н-хромен-3-карбонитрила (**8d**), (δ , м.д./м.д.).

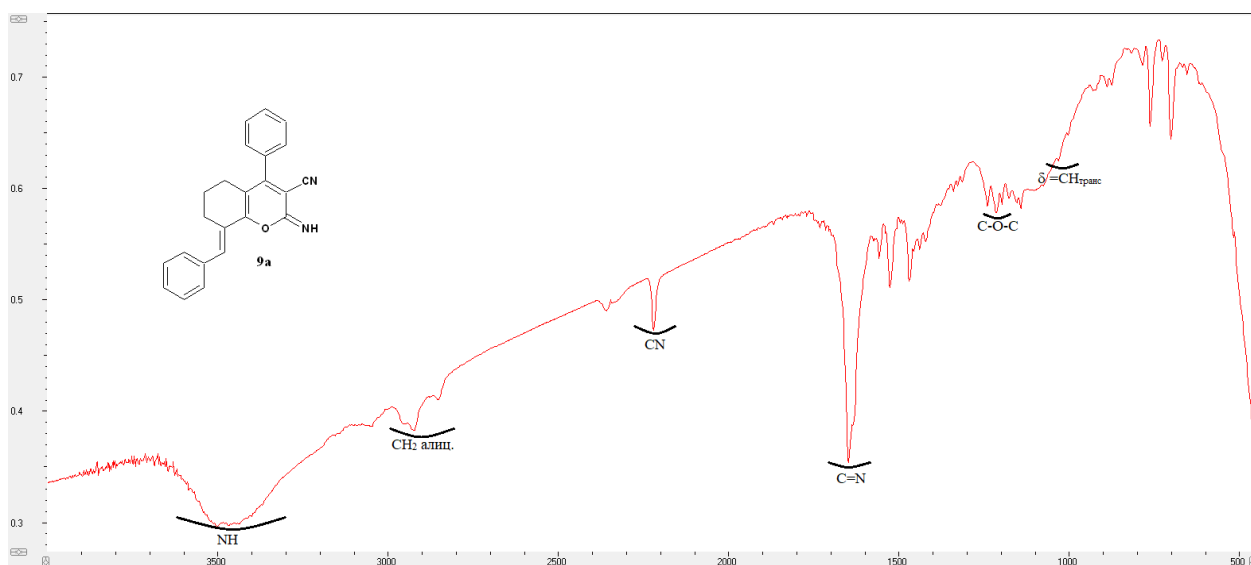


Рисунок 23 - ИК-спектр 8-бензилиден-2-имино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрила (**9a**), (ν , cm^{-1}).

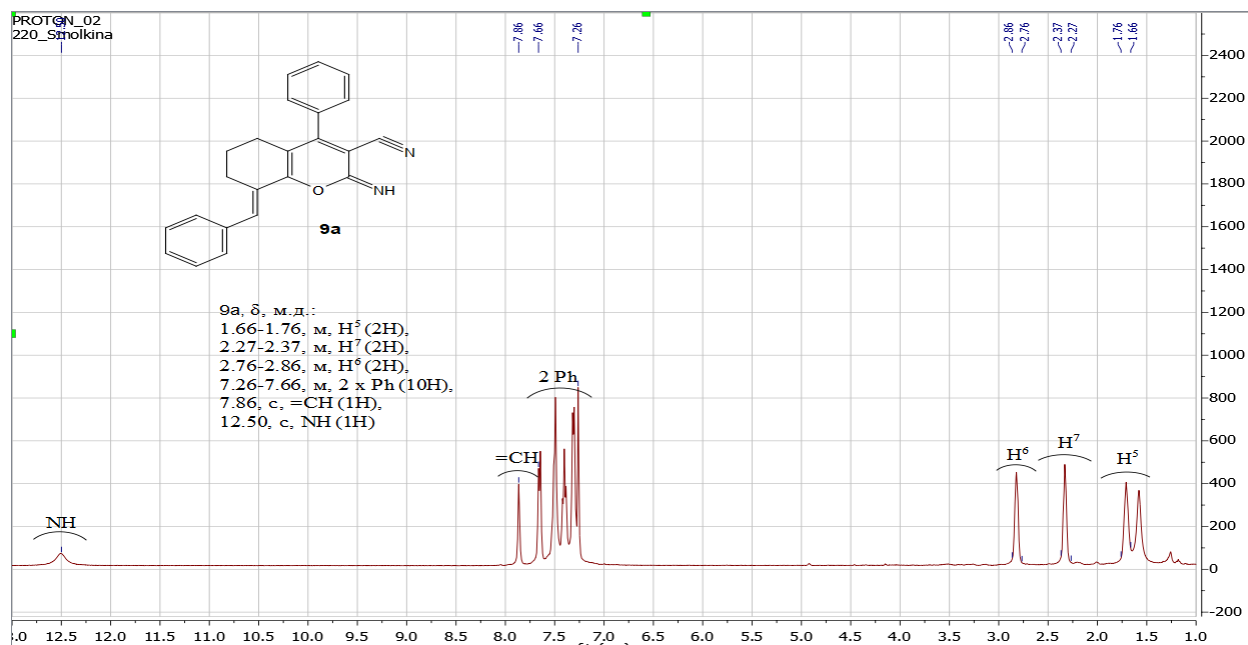


Рисунок 24 – ЯМР ^1H 2-имино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрила (**9a**), (δ , м.д.).

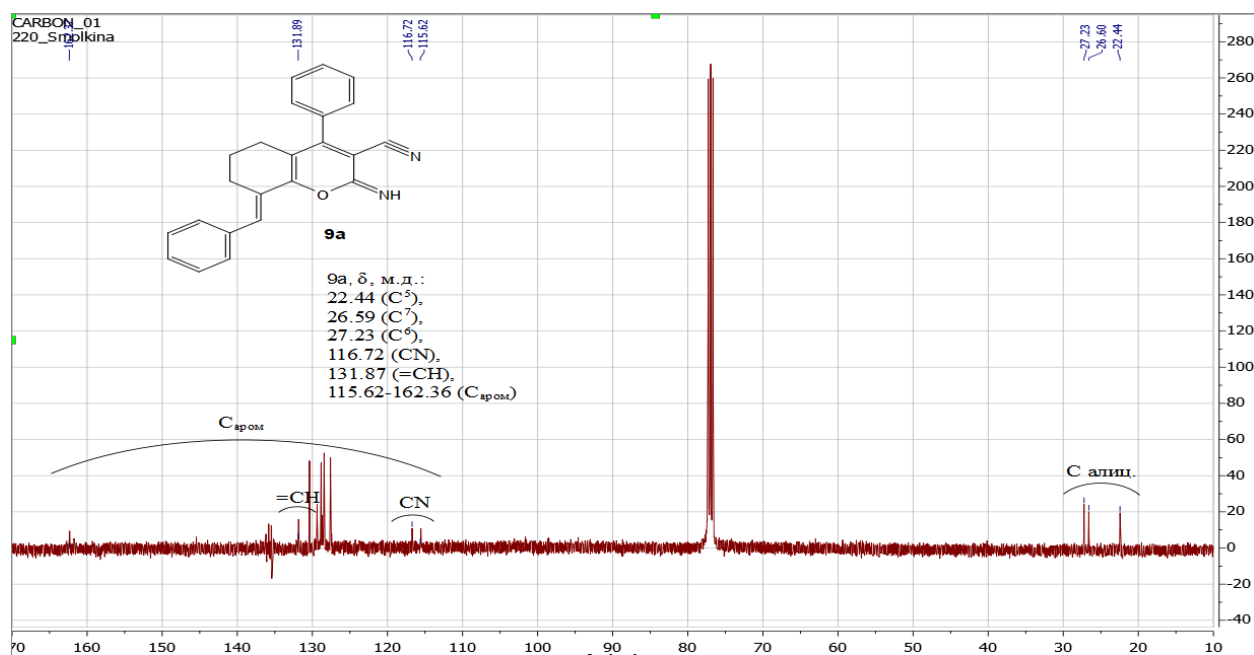


Рисунок 25 – ЯМР ^{13}C 2-имино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрила (**9a**), (δ , м.д.).

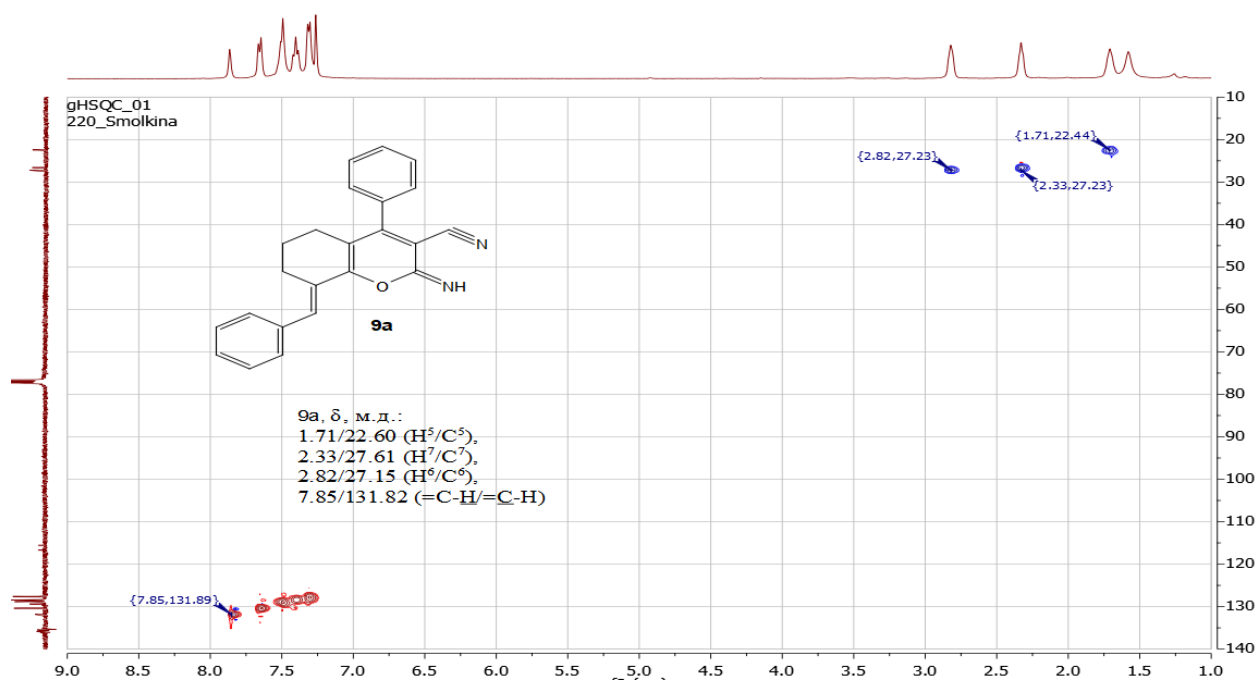


Рисунок 26 – HSQC спектр 2-имино-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрила (**9a**), (δ , м.д./м.д.).

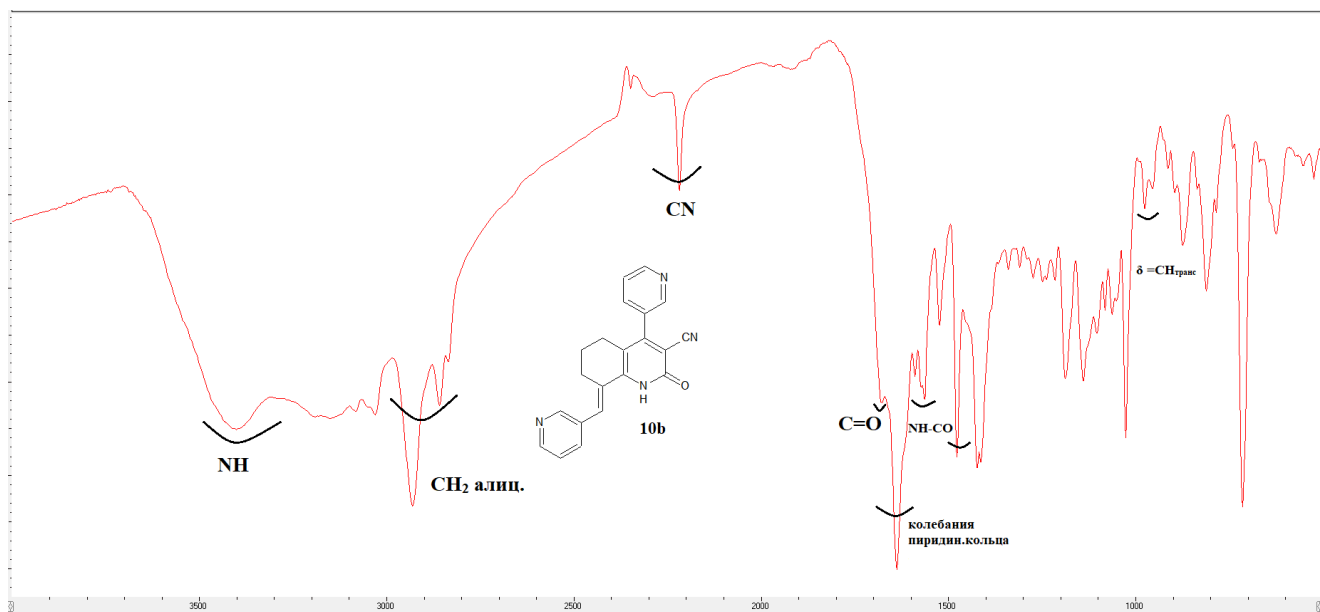


Рисунок 27 - ИК-спектр 2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила (**10b**), (ν , cm^{-1}).

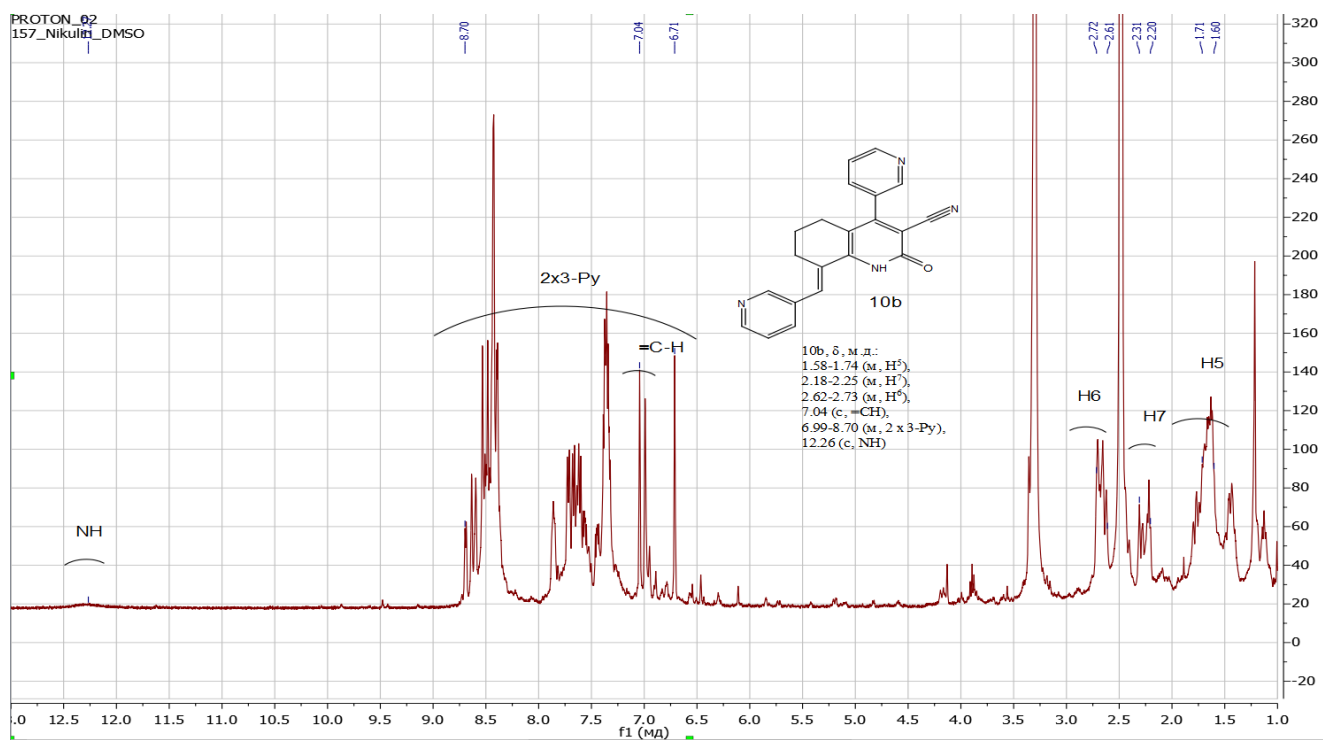


Рисунок 28 – ЯМР ^1H 2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила (**10b**), (δ , м.д.).

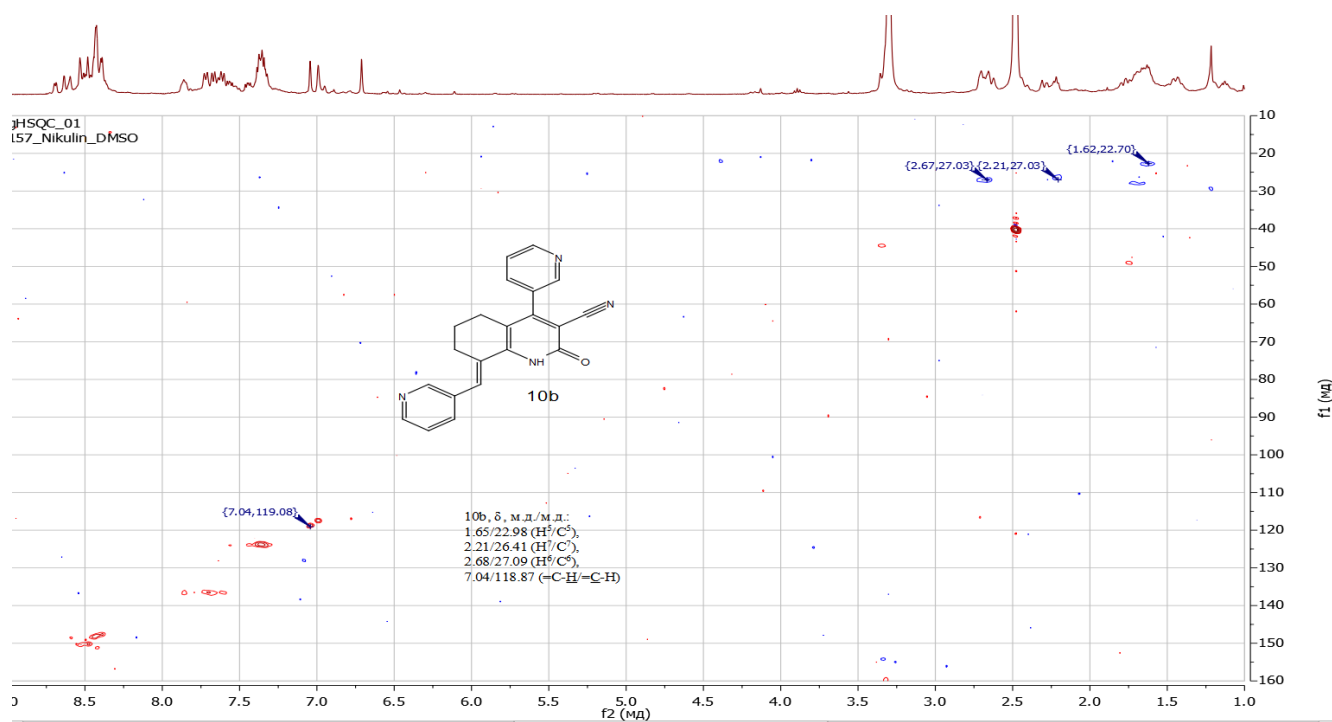


Рисунок 29 – HSQC спектр 2-оксо-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила (**10b**), (δ , м.д./м.д.).

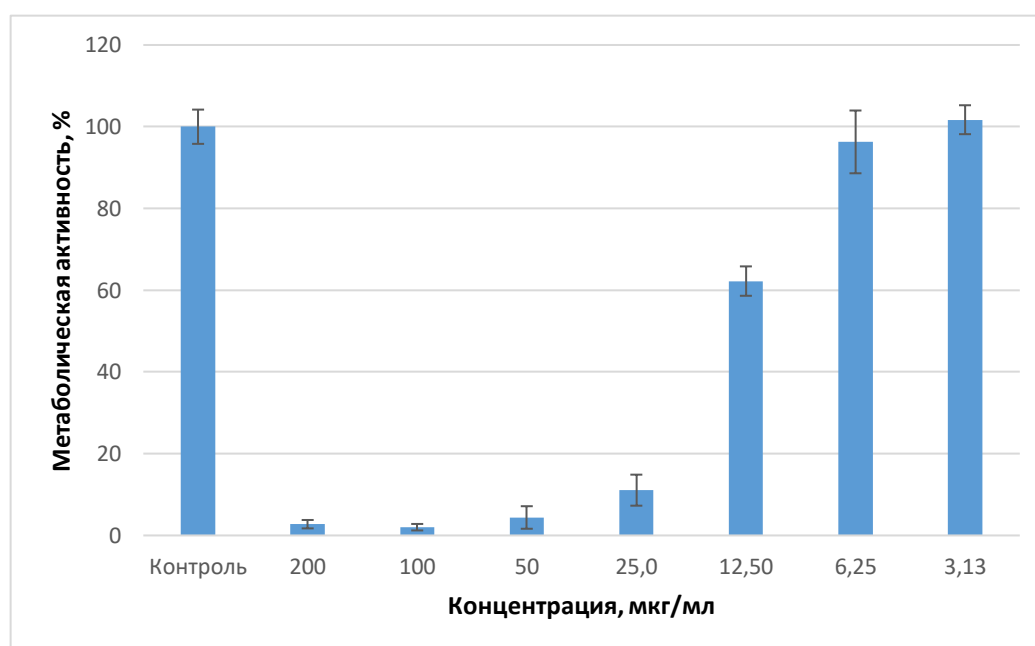


Рисунок 30 - Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединения 2а

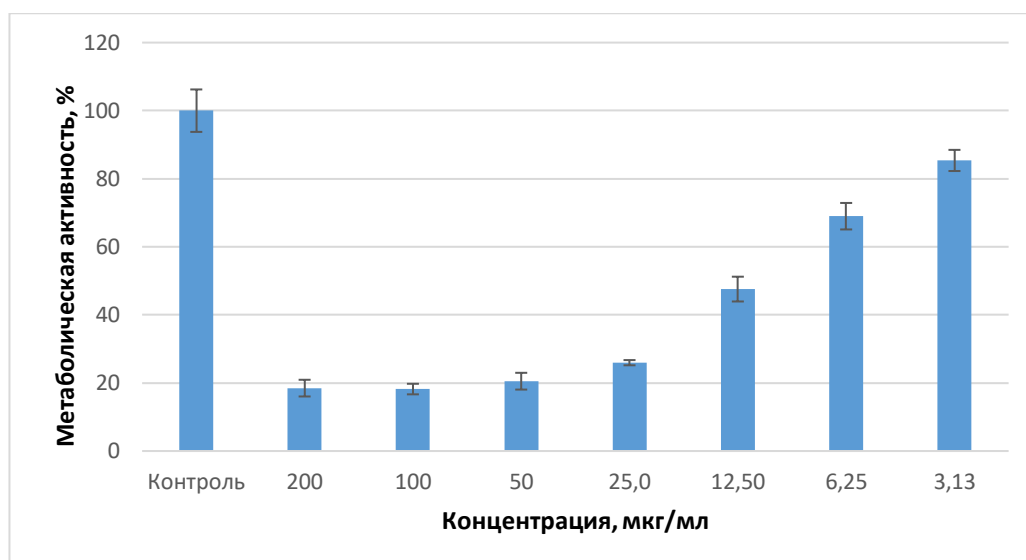


Рисунок 31 - Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединений 2g:2g'

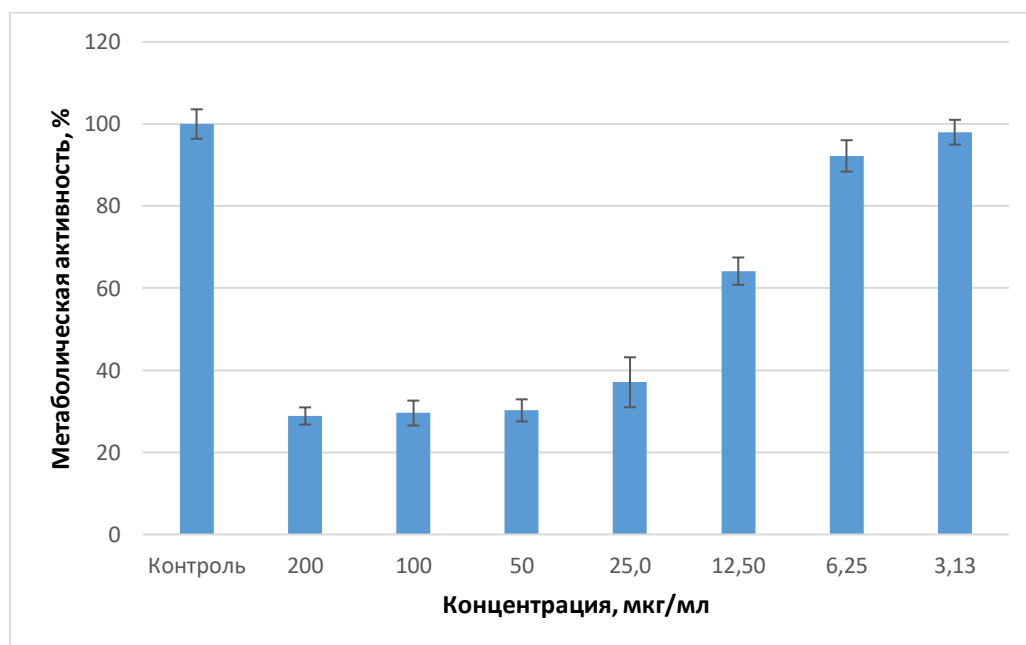


Рисунок 32 - Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединений 2h:2h'

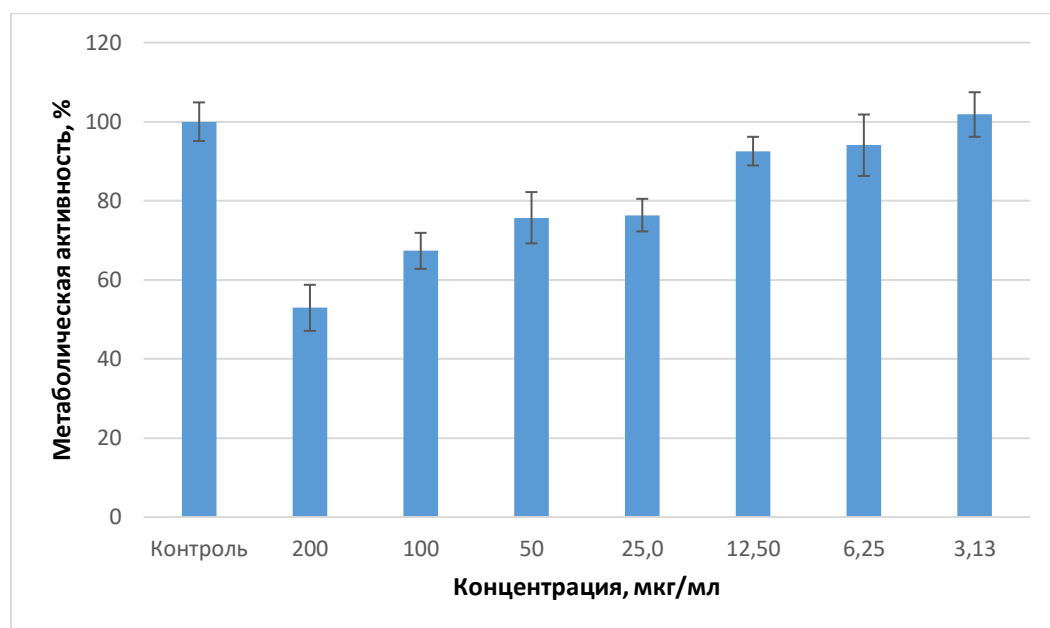
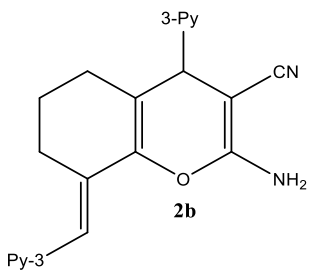
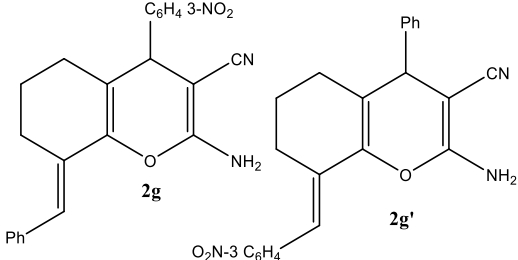
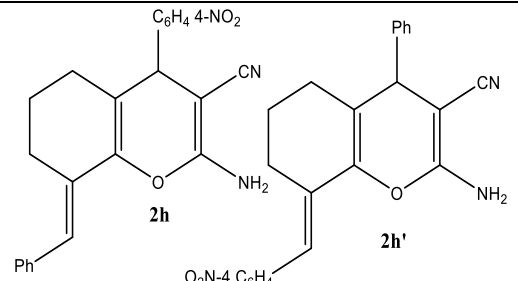
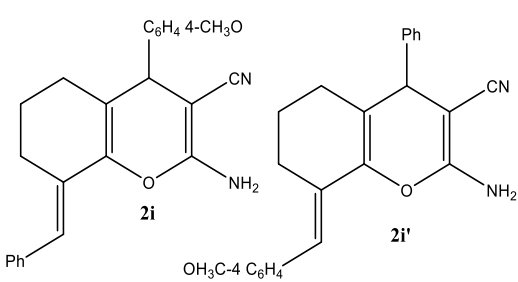
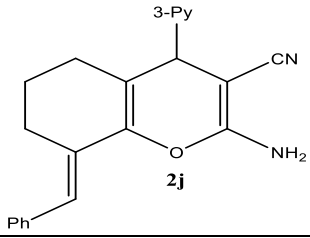


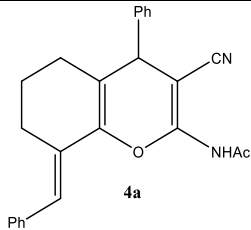
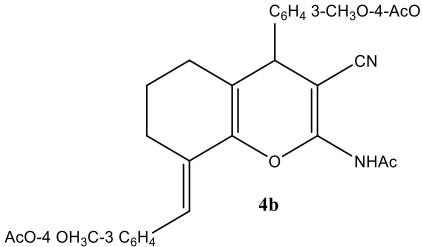
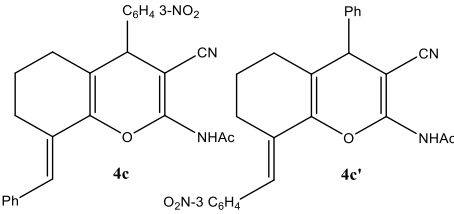
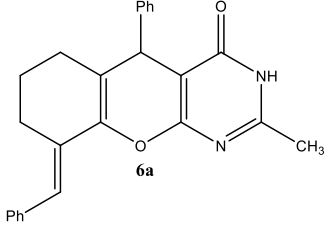
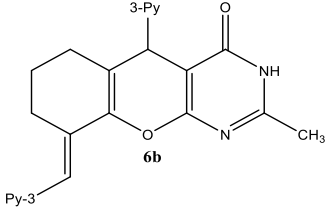
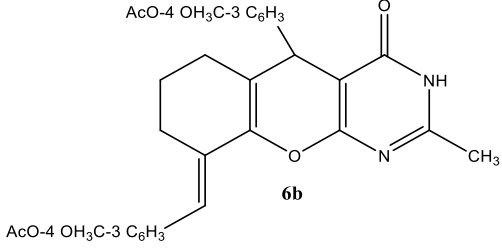
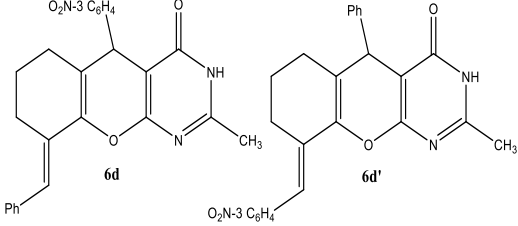
Рисунок 33 - Изменение метаболической активности клеточной линии *HeLa* при исследовании соединений 2j:2j'

Таблица 1.

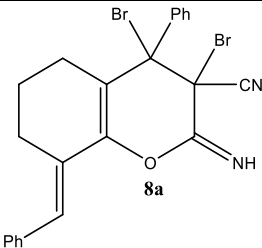
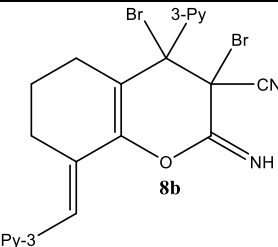
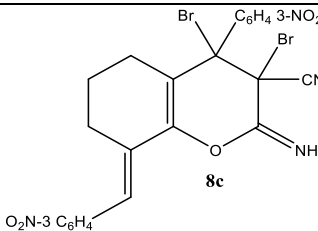
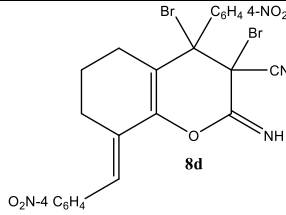
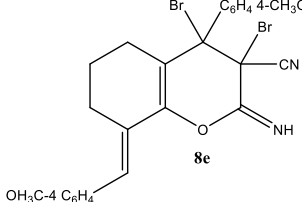
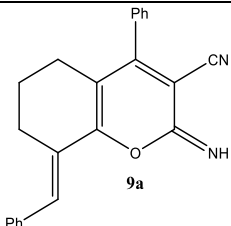
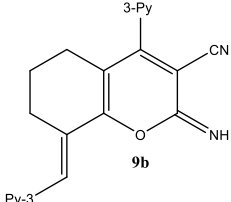
Спектр вероятной биологической активности синтезированных соединений

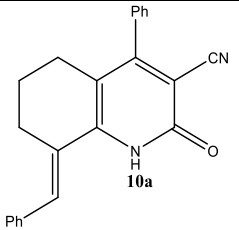
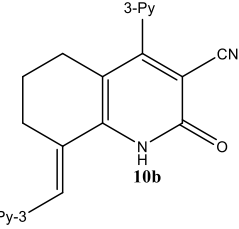
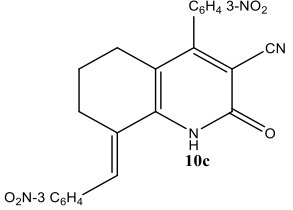
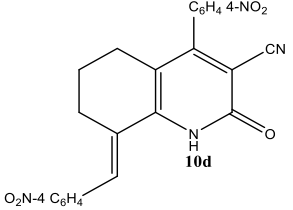
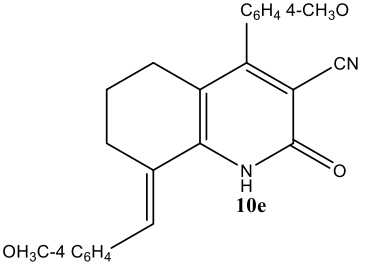
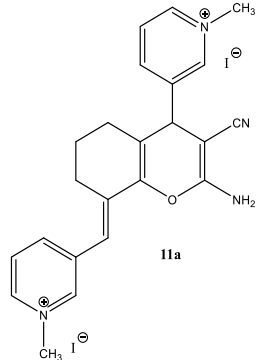
Соединение	Вероятность появления		Вид активности
	Pa	Pi	
 2b	0.817 0.802 0.803 0.778 0.761 0.719 0.686 0.642 0.678 0.544 0.545 0.503	0.002 0.001 0.008 0.003 0.001 0.003 0.013 0.002 0.061 0.004 0.034 0.005	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Excitatory amino acid transporter 1 inhibitor Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Catalase stimulant Estrogen antagonist Neurotransmitter uptake inhibitor Potassium channel large-conductance Ca-activated activator CYP2C12 substrate Systemic lupus erythematosus treatment Alopecia treatment Restenosis treatment
 2g 2g'	0.762 0.715 0.709 0.589 0.567 0.581	0.002 0.001 0.014 0.004 0.003 0.035	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Neurotransmitter uptake inhibitor
 2h 2h'	0.771 0.721 0.721 0.604 0.578 0.593 0.508	0.002 0.001 0.014 0.004 0.002 0.031 0.004	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Neurotransmitter uptake inhibitor Estrogen antagonist
 2i 2i'	0.772 0.778 0.727 0.664 0.603 0.604 0.607 0.602	0.002 0.009 0.001 0.003 0.002 0.004 0.028 0.073	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Apoptosis agonist Catalase stimulant Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Estrogen antagonist Neurotransmitter uptake inhibitor CYP2C12 substrate
 2j	0.776 0.717 0.689 0.594 0.571 0.593	0.002 0.001 0.016 0.004 0.003 0.031	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Neurotransmitter uptake inhibitor

Chemical structure of 2j': A pyridine ring substituted with a phenyl group (Ph), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). It is connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 2j'	0.812 0.731 0.716 0.679 0.579 0.565 0.586 0.558 0.530	0.002 0.001 0.013 0.041 0.004 0.003 0.052 0.055 0.050	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Neurotransmitter uptake inhibitor
Chemical structure of 3b: A pyridine ring substituted with a 3-pyridyl group (3-Py), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). It is connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3b	0.612 0.545 0.499 0.479 0.471	0.038 0.009 0.015 0.013 0.039	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Alzheimer's disease treatment Dementia treatment Cytochrome P450 inhibitor Neurodegenerative diseases treatment
Chemical structures of 3d and 3d': Two pyridine rings. 3d has a 3-nitrophenyl group (C₆H₄ 3-NO₂), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). 3d' has a phenyl group (Ph), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). Both are connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3d 3d'	0.699 0.674 0.568 0.470 0.568	0.009 0.012 0.028 0.035 0.028	CYP1A2 substrate CYP1A substrate Alopecia treatment HMGCS2 expression enhancer Neurotransmitter uptake inhibitor
Chemical structures of 3e and 3e': Two pyridine rings. 3e has a 4-nitrophenyl group (C₆H₄ 4-NO₂), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). 3e' has a phenyl group (Ph), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). Both are connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3e 3e'	0.656 0.626 0.596 0.479	0.011 0.015 0.021 0.070	CYP1A2 substrate CYP1A substrate Alopecia treatment Neurotransmitter uptake inhibitor
Chemical structures of 3f and 3f': Two pyridine rings. 3f has a 4-methoxyphenyl group (C₆H₄ 4-CH₃O), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). 3f' has a phenyl group (Ph), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). Both are connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3f 3f'	0.611 0.506 0.513 0.524 0.486 0.486	0.094 0.014 0.025 0.041 0.030 0.030	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor Dementia treatment CYP1A2 substrate Alopecia treatment CYP1A substrate Alzheimer's disease treatment
Chemical structure of 3g: A pyridine ring substituted with a 3-pyridyl group (3-Py), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). It is connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3g	0.508 0.518 0.467 0.479	0.012 0.043 0.023 0.070	Alzheimer's disease treatment Alopecia treatment Dementia treatment Neurotransmitter uptake inhibitor
Chemical structure of 3g': A pyridine ring substituted with a phenyl group (Ph), a cyano group (CN), and an amino group (NH₂). It is connected via a vinyl bridge to a cyclohexene ring, which is further substituted with a 3-pyridyl group (Py-3). 3g'	0.612 0.514 0.504 0.430	0.038 0.011 0.014 0.019	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Alzheimer's disease treatment Dementia treatment Cytochrome P450 inhibitor

 4a	0.865 0.713 0.617 0.581 0.483 0.455	0.001 0.055 0.026 0.004 0.003 0.050	Cystinyl aminopeptidase inhibitor CYP2C12 substrate Neurotransmitter uptake inhibitor Estrogen antagonist Catalase stimulant Apoptosis agonist
 4b	0.792 0.518 0.501 0.501 0.428 0.450	0.002 0.037 0.071 - 0.005 0.029	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Apoptosis agonist Antineoplastic Antibacterial Estrogen antagonist Menopausal disorders treatment
 4c 4c'	0.699 0.674 0.568 0.470 0.568	0.009 0.012 0.028 0.035 0.028	CYP1A2 substrate CYP1A substrate Alopecia treatment HMGCS2 expression enhancer Neurotransmitter uptake inhibitor
 6a	0.550 0.558 0.429	0.004 0.055 0.005	Estrogen receptor beta antagonist Antineoplastic Estrogen antagonist
 6b	0.600 0.550 0.525 0.502	0.070 0.061 0.068 0.071	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Antineoplastic
 6b	0.656 0.621 0.495 0.404 0.387	0.034 - 0.059 0.005 0.034	Antineoplastic Antibacterial HIF1A expression inhibitor Estrogen receptor beta antagonist Gestagen antagonist
 6d 6d'	0.503 0.415 0.460	0.071 0.005 0.020	Antineoplastic Estrogen receptor beta antagonist RNA-directed RNA polymerase inhibitor

6e 6e'	0.557 0.486 0.377 0.359	0.055 0.004 0.005 0.030	Antineoplastic Estrogen receptor beta antagonist Estrogen antagonist Thiol protease inhibitor
3-Py 6f	0.633 0.611 0.527 0.525 0.411 0.419	0.057 0.046 0.064 0.068 0.005 0.058	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist Antineoplastic Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Estrogen receptor beta antagonist Kinase inhibitor
Ph 6f'	0.430 0.496 0.482 0.385	0.005 0.073 0.131 0.074	Estrogen receptor beta antagonist Antineoplastic Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Kinase inhibitor
7a	0.548 0.431 0.459	0.057 0.022 0.057	Antineoplastic Alzheimer's disease treatment Histamine release inhibitor
AcO-4 OH₃C-3 C₆H₃ 7b	0.646 0.608 0.529 0.477 0.475	0.036 - 0.049 0.032 0.049	Antineoplastic Antibacterial Antiinflammatory Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor Histamine release inhibitor
7c 7c'	0.584 0.492 0.496 0.415 0.462	0.016 0.029 0.073 0.043 0.104	CYP1A2 substrate CYP1A substrate Antineoplastic RNA-directed RNA polymerase inhibitor Acute neurologic disorders treatment
3-Py 7d	0.591 0.551 0.522 0.537 0.560 0.466 0.466	0.044 0.007 0.009 0.028 0.054 0.017 0.053	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist CYP1A2 inhibitor CYP1A inhibitor Kinase inhibitor Antineoplastic Alzheimer's disease treatment Histamine release inhibitor
Py-3 7d'	0.591 0.551 0.522 0.537 0.560 0.466	0.044 0.007 0.009 0.028 0.054 0.017	Alzheimer's disease treatment Antineoplastic CYP1A2 inhibitor Kinase inhibitor CYP1A inhibitor Histamine release inhibitor

 8a	0.692 0.672 0.662 0.580 0.556 0.579 0.514	0.010 0.062 0.076 0.035 0.031 0.095 0.038	Antianginal CYP2C12 substrate Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor Neurotransmitter uptake inhibitor Alopecia treatment CYP2J substrate Apoptosis agonist
 8b	0.623 0.614 0.562 0.460	0.018 0.065 0.054 0.092	Antianginal Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
 8c	0.691 0.491 0.441	0.010 0.031 0.055	Antianginal HMGCS2 expression enhancer Apoptosis agonist
 8d	0.703 0.480 0.459 0.466	0.009 0.033 0.049 0.060	Antianginal HMGCS2 expression enhancer Apoptosis agonist Glucan endo-1.6-beta-glucosidase inhibitor
 8e	0.765 0.678 0.587 0.536	0.044 0.011 0.075 0.034	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor Antianginal CYP2C12 substrate Apoptosis agonist
 9a	0.850 0.669 0.565 0.602	0.003 0.012 0.028 0.073	Neurotransmitter uptake inhibitor Antianginal Alopecia treatment CYP2C12 substrate
 9b	0.785 0.651 0.633 0.441 0.508	0.005 0.014 0.032 0.041 0.116	Neurotransmitter uptake inhibitor Antianginal Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Antiallergic Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist

 10a	0.749 0.646 0.518 0.487 0.488	0.048 0.020 0.066 0.055 0.079	CYP2C12 substrate Neurotransmitter uptake inhibitor Calcium channel (voltage-sensitive) activator Alopecia treatment Oxidoreductase inhibitor
 10b	0.640 0.549 0.563 0.526 0.503	0.031 0.062 0.087 0.051 0.049	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist Neurotransmitter uptake inhibitor Oxygen scavenger
 10c	0.551 0.537 0.510	0.056 0.048 0.028	Acute neurologic disorders treatment Neurotransmitter uptake inhibitor HMGCS2 expression enhancer
 10d	0.553 0.560 0.501	0.043 0.052 0.029	Neurotransmitter uptake inhibitor Acute neurologic disorders treatment HMGCS2 expression enhancer
 10e	0.725 0.595 0.561	0.053 0.025 0.040	CYP2C12 substrate Calcium channel (voltage-sensitive) activator Neurotransmitter uptake inhibitor
 11a	0.797 0.711 0.678 0.555 0.536 0.531	0.002 0.001 0.017 0.004 0.003 0.050	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Neurotransmitter uptake inhibitor

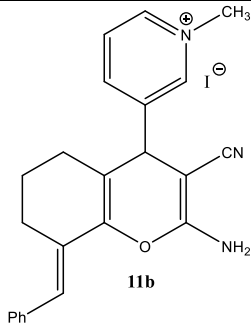
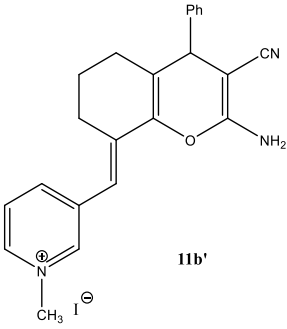
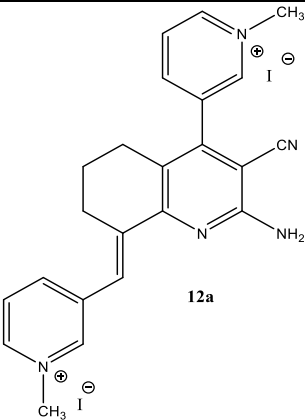
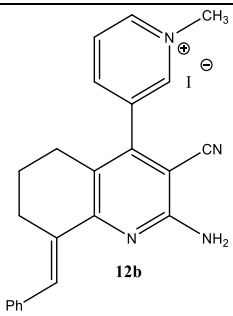
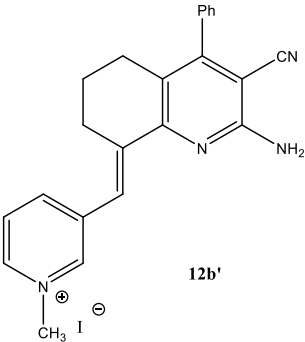
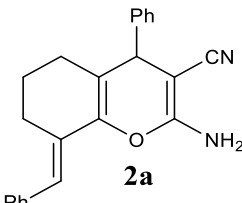
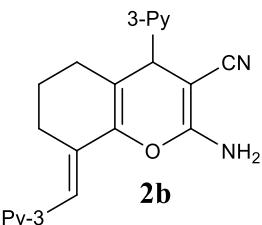
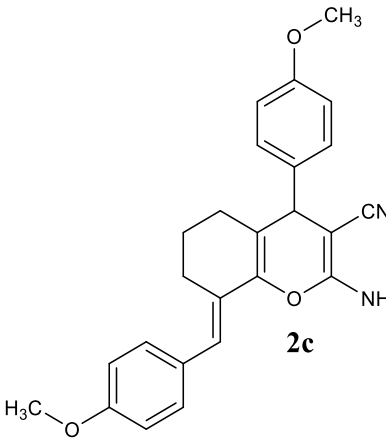
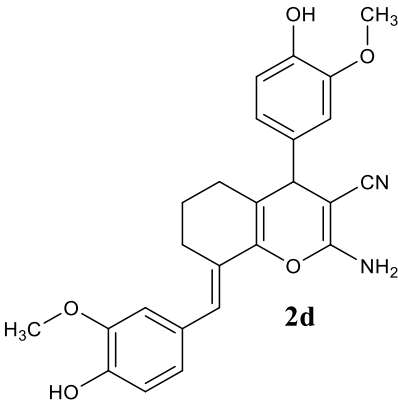
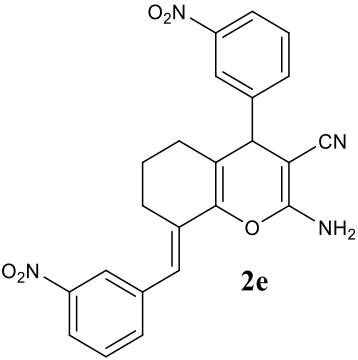
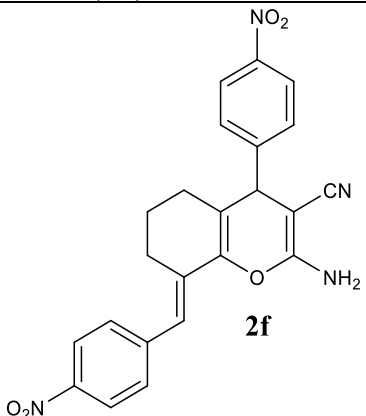
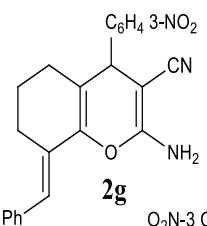
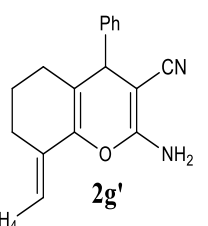
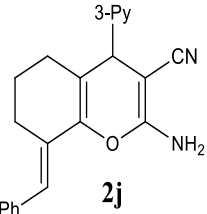
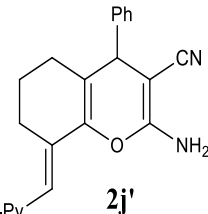
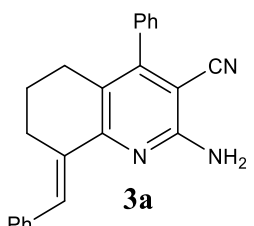
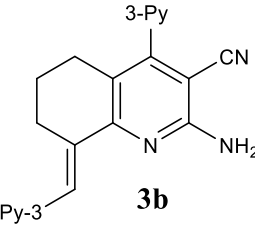
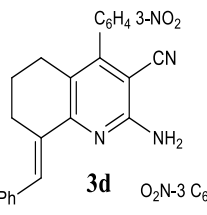
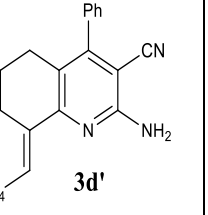
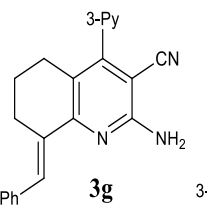
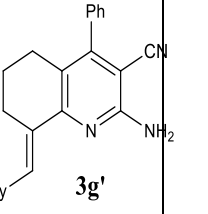
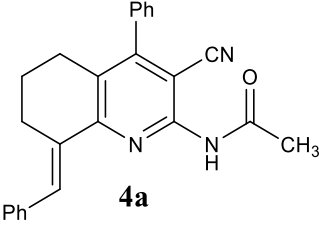
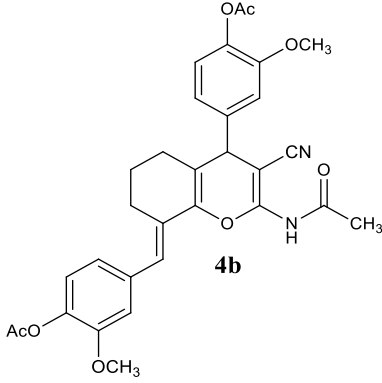
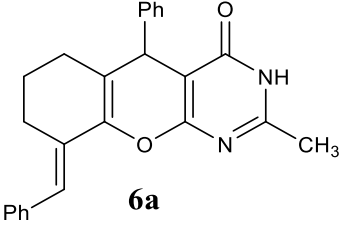
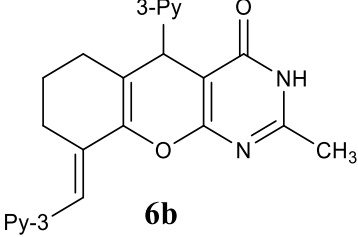
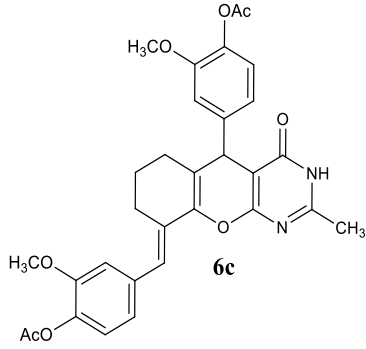
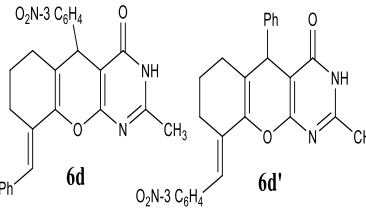
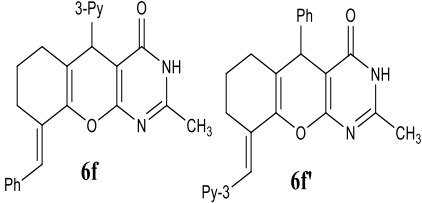
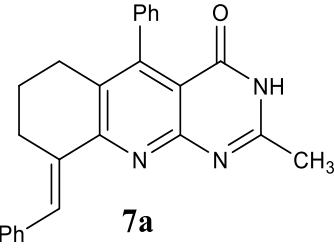
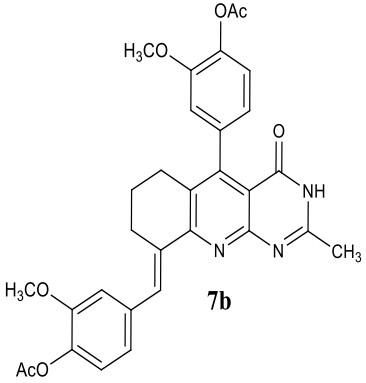
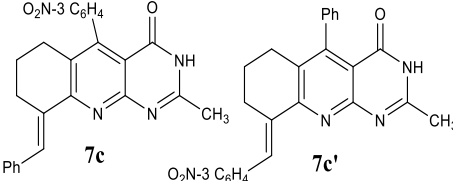
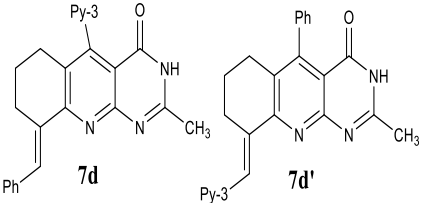
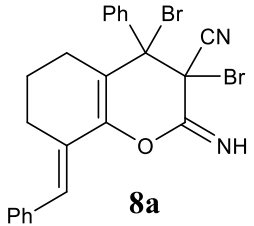
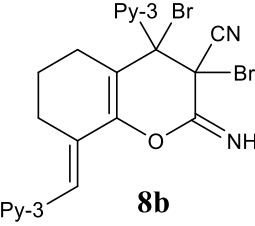
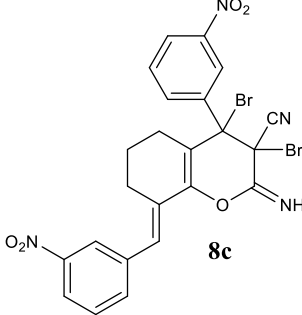
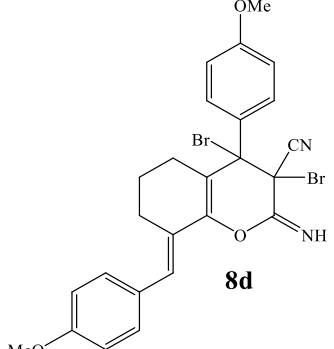
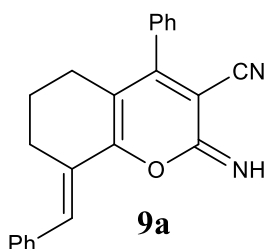
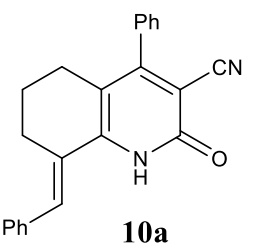
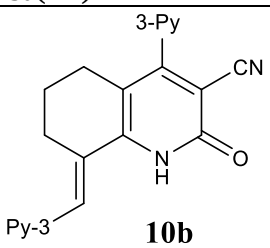
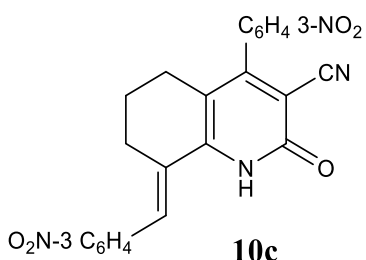
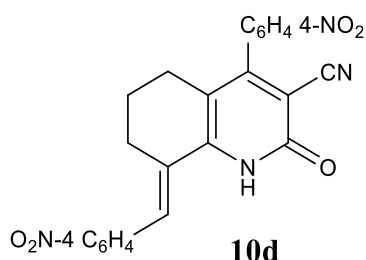
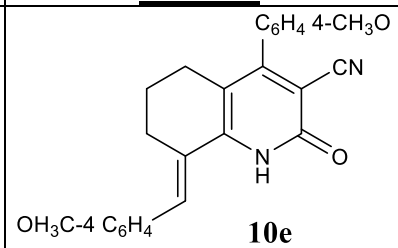
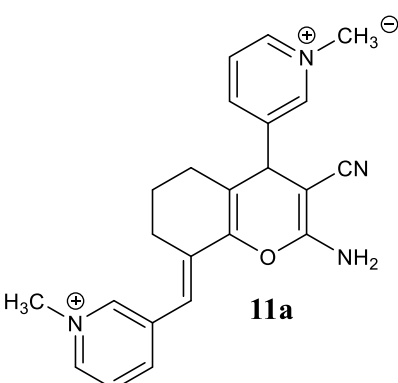
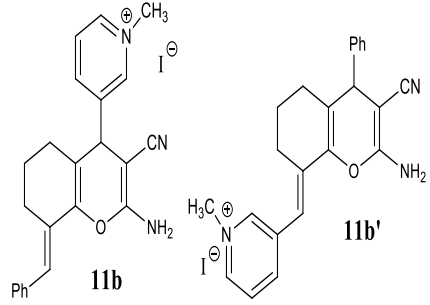
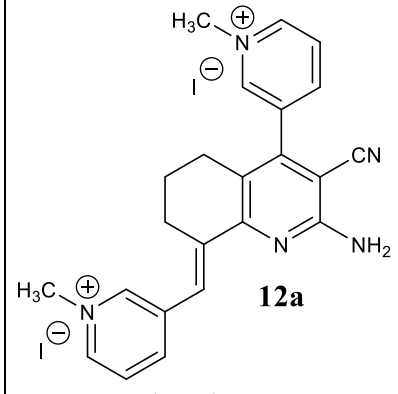
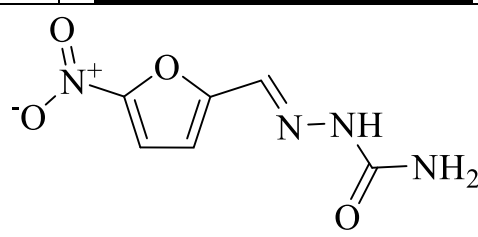
 11b	0.805 0.725 0.707 0.592 0.573 0.579 0.583	0.002 0.001 0.013 0.004 0.003 0.035 0.078	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Neurotransmitter uptake inhibitor Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
 11b'	0.773 0.708 0.687 0.637 0.606 0.588 0.500	0.002 0.002 0.016 0.022 0.004 0.002 0.004	Cystinyl aminopeptidase inhibitor Catalase stimulant Apoptosis agonist Neurotransmitter uptake inhibitor Estrogen receptor beta antagonist Potassium channel large-conductance Ca-activated activator Estrogen receptor beta antagonist
 12a	0.494 0.466 0.441	0.013 0.076 0.079	Alzheimer's disease treatment Neurotransmitter uptake inhibitor Alopecia treatment
 12b	0.502 0.475 0.434	0.012 0.094 0.053	Alzheimer's disease treatment Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Neurodegenerative diseases treatment
 12b'	0.588 0.481 0.453	0.045 0.014 0.028	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist Alzheimer's disease treatment Dementia treatment

Таблица 2

Значения EC_{50} бактерий *Staphylococcus aureus* исследуемых соединений

 2a $EC_{50}(2a) = -$	 2b $EC_{50}(2b) = 36 \text{ мкг/мл}$	 2c $EC_{50}(2c) = 57 \text{ мкг/мл}$
 2d $EC_{50}(2d) = -$	 2e $EC_{50}(2e) = -$	 2f $EC_{50}(2f) > 200 \text{ мкг/мл}$
 2g  2g' $EC_{50}(2g, 2g') = 190 \text{ мкг/мл}$	 2j  2j' $EC_{50}(2j, 2j') = -$ $EC_{50}(2j) = -$ $EC_{50}(2j') = -$	 3a $EC_{50}(3a) > 200 \text{ мкг/мл}$
 3b $EC_{50}(3b) = 10 \text{ мкг/мл}$	 3d  3d' $EC_{50}(3d, 3d') = 178 \text{ мкг/мл}$	 3g  3g' $EC_{50}(3g, 3g') = 80 \text{ мкг/мл}$

 4a $EC_{50}(4a) = -$	 4b $EC_{50}(4b) = 65 \text{ мкг/мл}$	 6a $EC_{50}(6a) = -$
 6b $EC_{50}(6b) = 110 \text{ мкг/мл}$	 6c $EC_{50}(6c) = 65 \text{ мкг/мл}$	 6d, 6d' $EC_{50}(6d, 6d') = -$
 6f, 6f' $EC_{50}(6f, 6f') = 62 \text{ мкг/мл}$ $EC_{50}(6f, 6f') = 12,5 \text{ мкг/мл}$ $EC_{50}(6f, 6f') = 14,5 \text{ мкг/мл}$	 7a $EC_{50}(7a) > 200 \text{ мкг/мл}$	 7b $EC_{50}(7b) = 75 \text{ мкг/мл}$
 7c, 7c' $EC_{50}(7c, 7c') = 170 \text{ мкг/мл}$	 7d, 7d' $EC_{50}(7d, 7d') = 116 \text{ мкг/мл}$	 8a $EC_{50}(8a) > 200 \text{ мкг/мл}$
 8b $EC_{50}(8b) = -$	 8c $EC_{50}(8c) = -$	 8d

		$EC_{50}(8e) = 180 \text{ мкг/мл}$
 9a $EC_{50}(9a) = 33 \text{ мкг/мл}$	 10a $EC_{50}(10a) = 145 \text{ мкг/мл}$	 10b $EC_{50}(10b) = 12,5 \text{ мкг/мл}$
 10c $EC_{50}(10c) = 41 \text{ мкг/мл}$	 10d $EC_{50}(10d) = 38,5 \text{ мкг/мл}$	 10e $EC_{50}(10e) = 35,5 \text{ мкг/мл}$
 11a $EC_{50}(11a) = -$	 11b, 11b' $EC_{50}(11b, 11b') = 148 \text{ мкг/мл}$ $EC_{50}(11b) = 41 \text{ мкг/мл}$ $EC_{50}(11b') = 50 \text{ мкг/мл}$	 12a $EC_{50}(12a) = 33,5 \text{ мкг/мл}$
 $EC_{50}(\text{фурацилин}) = 5 \text{ мкг/мл}$		