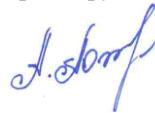


На правах рукописи



АЛЕКСЕЕВА АНАСТАСИЯ ЮРЬЕВНА

**АРИЛМЕТИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫЕ ДИМЕРА МАЛОНОНИТРИЛА
В МИРС ПРОЦЕССАХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2014

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Насакин Олег Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Ившин Виктор Павлович
доктор химических наук, профессор кафедры химии
ФГБОУ ВПО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

Немтарев Андрей Владимирович
кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ФГБУН «Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КазНЦ РАН», г. Казань

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН», г. Москва

Защита диссертации состоится «29» января 2015 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан « » декабря 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.081.30,
доктор химических наук, профессор

Верещагина Я. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Универсальность реакции Михаэля с точки зрения выбора исходных компонентов, растворителя и температуры позволяет использовать ее как стратегическую в тонком органическом синтезе, производстве полимеров, лекарственных препаратов. В качестве доноров Михаэля наиболее часто используются моно- и дикарбонильные соединения. Их реакции с активированными алкенами простого строения (тетрацианоэтиленом, арилиденпроизводными малонитрила, цианацетамида, циануксусного эфира) хорошо изучены, легко поддаются прогнозированию и приводят к формированию производных пирана, пиридина, а также циклопропана (при использовании галогенпроизводных метиленактивных соединений). Подобные трансформации, инициированные реакцией Михаэля и приводящие к последующему замыканию цикла, отмечены термином MIRC (*Michael Initiated Ring Closure*).

Использование полифункциональных алкенов создает предпосылки для протекания каскадных процессов после присоединения по кратной связи. Перспективными объектами для изучения процессов циклизации аддуктов Михаэля являются 2-амино-4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилы (арилметиленпроизводные димера малонитрила или АМДМ). Это обусловлено наличием в структуре данных соединений наряду с сопряженной системой кратных связей amino- и цианогрупп различного функционального окружения, что создает условия для вовлечения их в каскадные превращения.

По химии илиденпроизводных димера малонитрила в российской и зарубежной печати можно найти лишь небольшое число работ. Как правило, публикации посвящены синтезу данных соединений в различном функциональном окружении и возможности их практического применения. При этом большой синтетический потенциал АМДМ практически не раскрыт. Поэтому исследование особенностей внутримолекулярной циклизации гетерофункциональных аддуктов Михаэля на основе АМДМ является актуальным, так как может привести к созданию новых малостадийных и региоселективных методов синтеза циклических органических соединений, а также позволит прогнозировать и управлять направлением процессов циклизации.

Цель работы. Целью настоящей работы является выявление особенностей превращения аддуктов Михаэля на базе арилметиленпроизводных димера малонитрила в рамках MIRC процессов и разработка препаративных методов синтеза новых гетероциклических соединений.

В работе поставлены следующие задачи:

- изучить взаимодействие АМДМ с замещенными фенолами, циклическими и ациклическими моно- и 1,3-дикарбонильными соединениями, их енаминопроизводными, а также бромпроизводными метиленактивных соединений, исследовать MIRC реакции и пути формирования гетероциклических соединений;
- выявить закономерности циклизации аддуктов Михаэля в зависимости от особенностей их строения и условий проведения взаимодействия;
- разработать препаративные методы синтеза гетероциклов на базе MIRC взаимодействия АМДМ с C-нуклеофилами;
- изучить возможность практического использования полученных в ходе исследования результатов.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые: исследована реакционная способность АМДМ с подобранными C–N кислотами циклического и ациклического ряда и выявлены ключевые моменты циклизации аддуктов Михаэля на их основе; раз-

работаны эффективные способы аннелирования карбоциклических соединений и фенолов с пирановым и пиридиновым циклами; показано, что данные реакции сопровождаются двойным гетероаннелированием; обнаружено влияние особенностей строения используемых доноров Михаэля на направление внутримолекулярных процессов циклизации в рамках MIRC реакций на примере АМДМ; подобраны условия для направленного вовлечения реакционных центров АМДМ и карбонильной группы 1,3-циклогександионов путем связывания цианогруппы енаминдинитрильного фрагмента в пиридиновый цикл; выявлено влияние стерических особенностей на направление каскадных процессов циклизации в случае использования монобромпроизводных метиленактивных соединений (малононитрила, цианацетамида, циануксусного и малонового эфиров, димедона и барбитуровой кислоты); разработаны диастереоселективные методы синтеза функционально замещенных циклопропанов, аннелированных с пиррольным циклом.

Практическая значимость. В процессе работы осуществлен синтез 134 новых соединений, производных пиридина, в том числе и мостикового строения, пирано[2,3-*b*]пиридина, 1,8-нафтиридина, циклопропана. Предлагаемые методы просты в выполнении и могут быть использованы как препаративные в органической химии. Разработаны многокомпонентные каскадные методы синтеза хромено[2,3-*b*]пиридинов и аннелированных циклопропанов. Охарактеризована потенциальная противораковая активность производных 4*H*-хромена – структурных аналогов известных противораковых препаратов. У некоторых соединений циклопропанового и хромено[2,3-*b*]пиридинового рядов выявлены антибактериальная и фунгицидная активность.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов, направленных на установление закономерностей циклизации аддуктов Михаэля на базе АМДМ в рамках MIRC процессов. В ходе проведенных исследований были использованы методы ИК, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- основные закономерности взаимодействия АМДМ с С–Н кислотами, участие в циклизации как amino-, так и цианогруппы исходного субстрата;
- тандемные гетероциклизации, ведущие к образованию аннелированных гетероциклических соединений: производных хромено[2,3-*b*]пиридина, 1,8-нафтиридина, азабицикло[3.1.0]гексана;
- изменение направления взаимодействия АМДМ с циклическими β-дикетонами путем связывания цианогрупп;
- принципиальная возможность получения полифункционализированных пиридинов, 1,4-дигидропиридинов, тетрагидропиридинов, а также 2,6-дизабицикло[2.2.2]-октанов в одну синтетическую стадию в зависимости от используемых основных катализаторов.

Личный вклад автора заключается в анализе и теоретической обработке научной информации о MIRC реакциях непредельных нитрилов и карбонильных соединений, в планировании и выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, в выделении и очистке конечных соединений, установлении их строения, обработке и резюмировании полученных результатов, подготовке научных публикаций.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается применением автором современных методов исследования: тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии, масс-

спектрометрии, двумерных методов ЯМР NOESY, HMBC и рентгеноструктурного анализа монокристалла.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены и обсуждены на следующих конференциях: Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014), Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» (Казань, 2010), Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012), Всероссийская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2012), III Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России» (Чебоксары, 2013), VI Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2014), IX Международная молодежная научная конференция «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2014).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликована 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом в Web of Science, 4 статьи в российских изданиях, рекомендованных ВАК и 18 тезисов докладов международных, всероссийских и региональных научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного MIRC реакциям α,β -непредельных нитрилов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (172 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов). Общий объем диссертации 180 страниц, включая 10 таблиц и 30 рисунков.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России (№872) «Домино-реакции полинитрилов как новая эффективная стратегия построения азот- и кислородсодержащих гетероциклов».

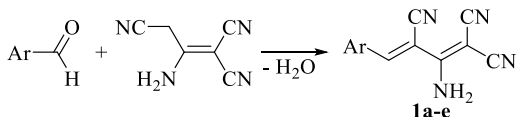
Благодарность. Автор выражает особую благодарность научному консультанту Бардасову Ивану Николаевичу (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за активное участие при обсуждении работы, Ершову Олегу Вячеславовичу (ЧГУ им. И.Н. Ульянова) за помощь в интерпретации ЯМР спектров, Тафеенко Виктору Александровичу (МГУ им. М.В. Ломоносова) за проведение рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез арилметиленпроизводных димера малонитрила

2-Амино-4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилы или арилметиленпроизводные димера малонитрила (АМДМ) **1** – продукты конденсации димера малонитрила и ароматического альдегида по реакции Кнёвенагеля.

Нами усовершенствован метод получения соединений **1**. При этом в качестве катализатора использовался пиперидинацетат и этиловый спирт – в качестве растворителя. Наилучшие результаты были получены при перемешивании реагентов в этиловом спирте при 65-70°C в течение 10 мин. В этих условиях соединения **1a-e** образуются с выходами 83-98%.



- 1:** (a) Ar = C₆H₅; (б) Ar = 4-H₃CC₆H₄; (в) Ar = 3,4-(H₃CO)₂C₆H₃; (г) Ar = 4-FC₆H₄; (д) Ar = 2-ClC₆H₄; (е) Ar = 3-CH₃O-5-HOC₆H₃

Несмотря на то, что АМДМ известны с 1958 г., данные о пространственном расположении функциональных групп при кратной связи в периодической литературе отсутствуют. По данным спектров ¹H ЯМР для соединений **1** образуется только один из возможных изомеров. Данными NOESY выяснено, что соединения **1** находятся в *Z*-конфигурации. Из структурного анализа соединения **1** (рис. 1) видно, что в *E*-изомере между аминогруппой и фенильным заместителем возникло бы неблагоприятное стерическое взаимодействие, по-видимому, объясняющее образование только *Z*-изомера.

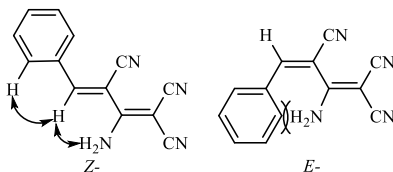


Рис. 1. Структуры *Z*- и *E*-изомеров

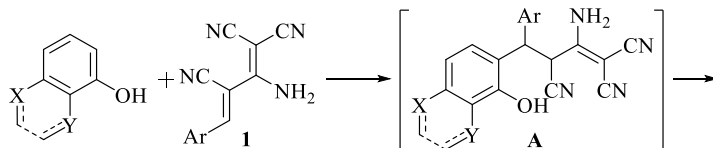
2. Взаимодействие АМДМ с замещенными фенолами

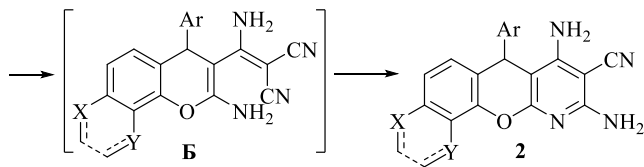
Функционально замещенные фенолы часто используются в качестве доноров Михаэля в реакциях с активированными алкенами. Как правило, после образования аддукта протекает процесс циклизации с участием гидроксильной группы, что приводит к формированию пиранового кольца.

В ходе исследования реакционной способности АМДМ **1** по отношению к замещенным фенолам (резорцину, его метилметилу эфиру, *m*-аминофенолу и α -нафтолу) было обнаружено протекание схожих MIRC процессов, где, в отличие от классических превращений, происходит тандемная гетероциклизация. В результате взаимодействия выделены производные хромено[2,3-*b*]пиридина **2** с выходом 37-68%.

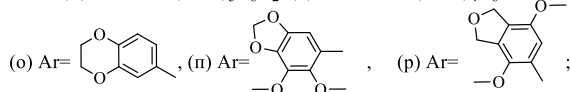
Синтез осуществлялся в среде этилового спирта в течение 10-30 мин. Согласно предлагаемой схеме превращений, на начальной стадии происходит образование аддукта Михаэля **A**, в котором внутримолекулярное взаимодействие гидроксильной и цианогруппы приводит к замыканию цикла 2-амино-4H-хромена **B**. В последнем наличие пространственно сближенных циано- и аминогруппы создает благоприятные условия для повторного процесса гетероциклизации с образованием аннелированного пиридинового цикла.

Структуры соединений **2a-ю** доказаны методами ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.





- 2: X = OH, Y = H: (a) Ar = C₆H₅, (б) Ar = 3-ClC₆H₄, (в) Ar = 2-MeOC₆H₄, (г) Ar = 3-MeOC₆H₄,
 (д) Ar = 4-MeOC₆H₄, (е) Ar = 2-EtOC₆H₄, (ж) Ar = 4-EtOC₆H₄, (з) Ar = 2,3-(MeO)₂C₆H₃,
 (и) Ar = 2,4-(MeO)₂C₆H₃, (к) Ar = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, (л) Ar = 3-MeO-4-EtOC₆H₃,
 (м) Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, (н) Ar = 2,3,4,5-(OMe)₄C₆H,



X = OCH₃, Y = H: (c) Ar = 2-MeOC₆H₄, (r) Ar = 2,5-(MeO)₂C₆H₃, (y) Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; X = NH₂, Y = H: (ф) Ar = C₆H₅, (х) Ar = 4-FC₆H₄;

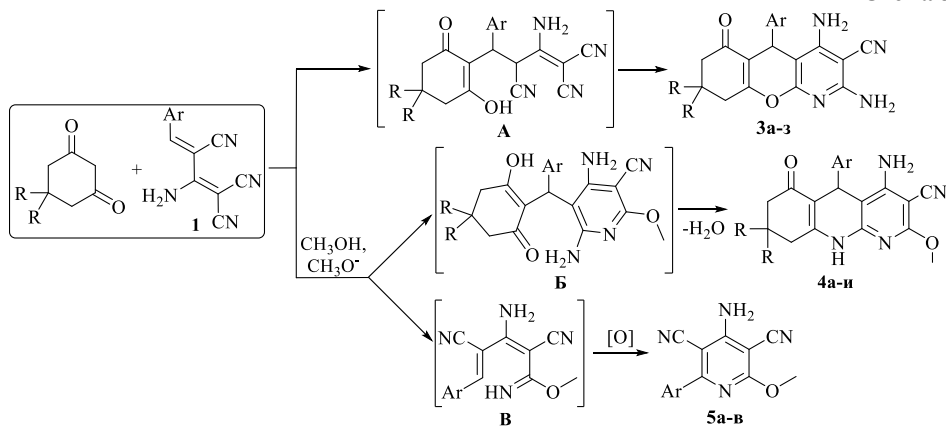
X+Y = C=CH=CH=C: (и) Ar = C₆H₅, (ч) Ar = 2-ClC₆H₄, (ш) Ar = 3-O₂NC₆H₄,
 (ш) Ar = 4-FC₆H₄, (э) Ar = 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, (ю) Ar = 3,4,5-(OCH₃)₃C₆H₂

На примере α -нафтола разработан одностадийный многокомпонентный метод синтеза 7-арил-8,10-диамино-7H-бензо[7,8]хромено[2,3-b]пиридин-9-карбонитрилов, минуя как стадию выделения АМДМ, так и димера малонитрила.

3. Взаимодействие АМДМ с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями

Использование 1,3-циклогександионов в MIRC реакциях с АМДМ привело к аналогичным с замещенными фенолами превращениям, то есть тандемная циклизация промежуточного аддукта приводит к формированию производных пирана. В результате каскадных превращений образуются 5-арил-2,4-диамино-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромено[2,3-b]пиридин-3-карбонитрилы **3a-3** с выходом 50-76%.

Схема 3



- 3: (a) Ar = 3-ClC₆H₄, R = CH₃; (б) Ar = 3-NO₂C₆H₄, R = CH₃; (в) Ar = 4-HOC₆H₄, R = CH₃; (г) Ar = 4-ClC₆H₄, R = H;
 (д) Ar = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂, R = CH₃; (е) Ar = 2-ClC₆H₄, R = H; (ж) Ar = 3-BrC₆H₄, R = H; (з) Ar = 3-NO₂C₆H₄, R = H
 4: (a) Ar = C₆H₅, R = H; (б) Ar = C₆H₅, R = CH₃; (в) Ar = 4-H₃C-C₆H₄, R = CH₃; (г) Ar = 3,4-(H₃CO)₂C₆H₃, R = CH₃; (д) Ar = 4-FC₆H₄,
 R = CH₃; (е) Ar = 2-ClC₆H₄, R = CH₃; (ж) Ar = 3-BrC₆H₄, R = CH₃; (з) Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃, R = CH₃; (и) Ar = 2-тиенил, R = CH₃
 5: (a) Ar = 4-(CH₃)₂NC₆H₄; (б) Ar = 4-HOC₆H₄; (в) Ar = 3-CH₃O-4-HOC₆H₃

Наличие 1,3-дицианового фрагмента в аддукте Михаэля **A** благоприятствует протеканию конкурирующих процессов гетероциклизации. Изменить направление циклизации аддукта Михаэля удалось путем замыкания фрагмента димера малонитрила в пиридиновый цикл. В ходе осуществления данной схемы был использован метилат натрия в абсолютном метиловом спирте. Подобренные условия благоприятствуют нуклеофильной атаке алкоголята анионом нитрильной группы дицианометиленового фрагмента соединений **1**, и исключается образование соединений **3**. В результате трехкомпонентной реакции с выходами 68-90% были выделены 4-амино-5-арил-2-метокси-6-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,8]-нафтиридин-3-карбонитрилы **4a-и**.

Строение 1,8-нафтиридин-3-карбонитрилов **4a-и** установлено методами ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, двумерными спектрами NOESY и HMBC, что позволило выбрать наиболее вероятную последовательность превращений.

Осуществить аналогичный синтез на основе *n*-диметиламинофенил-, *n*-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенилзамещенных соединений **1** не удалось, и в ходе взаимодействия были выделены 4-амино-2-арил-6-метоксипиридин-3,5-дикарбонитрилы **5a-в** с выходами 20-58%. Данное альтернативное направление, по-видимому, обусловлено сильным положительным мезомерным эффектом, создаваемым гидрокси- и N,N-диметиламиногруппой, что приводит к понижению активности илиденовой двойной связи. В результате на начальной стадии взаимодействия вместо присоединения по Михаэлю происходит нуклеофильная атака алкоголята аниона цианогруппы енаминдинитрильного фрагмента.

Как показал эксперимент, недостаточная осушка растворителя приводит к образованию соединений **3**. Это может быть связано с тем, что в присутствии воды протекает конкурирующая реакция образования производных хромено[2,3-*b*]пиридина **3**.

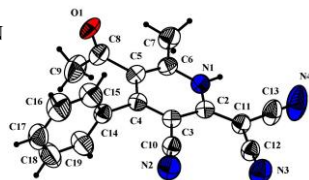
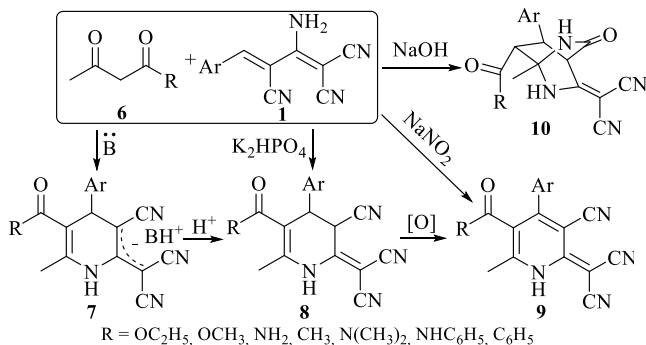
Строение соединений **3a-з** и **5a-в** подтверждено методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, дополнительно методом ^{13}C ЯМР спектроскопии для соединения **5a**.

4. Взаимодействие АМДМ с ациклическими 1,3-дикарбонильными и монокарбонильными соединениями

Реакции Михаэля с участием ациклических 1,3-дикарбонильных соединений в отличие от циклических протекают с участием других функциональных групп (карбонильного и аминокрагмента) аддукта Михаэля. В ходе исследования взаимодействия соединений **6** с АМДМ **1** обнаружено, что в зависимости от используемого катализатора можно получить соли **7**, дигидропиридины **8**, пиридины **9** или диазбициклы **10**.

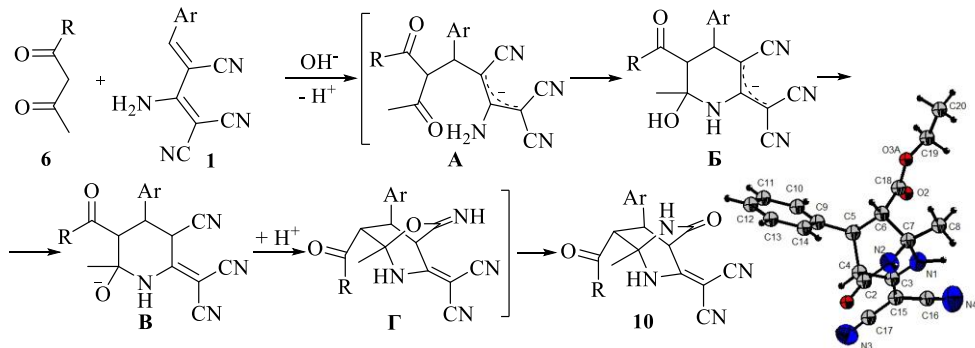
По-видимому, после образования аддукта Михаэля внутримолекулярная циклизация с участием карбонильной и аминокрагмента и дальнейшее отщепление воды приводят к образованию солей **7**.

Нейтрализацией суспензии соединений **7** в смеси 1,4-диоксан:вода 5%-ным раствором серной кислоты были получены производные 4-арил-2-метил-5-циано-6-(дицианометилен)-1,4,5,6-тетрагидропиридина **8**. Последние, в свою очередь, могут легко окисляться в производные 4-арил-2-метил-5-циано-6-(дицианометилен)-1,6-дигидропиридина **9**. Процесс окисления соединений **9** значительно ускоряется в растворах при нагревании.

Рис. 2. Молекулярная структура соединения **9a**

Синтез производных пиридина **8** и **9** был осуществлен в одну стадию, минуя выделение соединений **7**. Обнаружено, что для синтеза соединений **8** в качестве оснований оптимально использовать гидро-, дигидрофосфат калия или натрия. Получить соединения **9** в одну стадию удастся при использовании в качестве катализатора нитрита натрия.

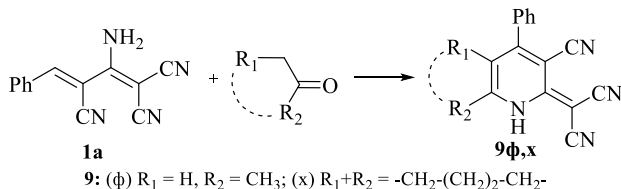
При катализе сильными основаниями выявилось и другое направление внутримолекулярных процессов. Обнаружено, что с выходами 26–45% образуются производные 2,6-дизабикло[2.2.2]октана **10**. Предполагается, что под действием сильных оснований происходит формирование промежуточного интермедиата **В**, в котором в зависимости от взаимного расположения гидроксид- и цианогрупп возможно флаштовое взаимодействие и последующее образование лактонного цикла. Иминолактон-лактамная перегруппировка приводит к соединениям **10**.



Было найдено, что для синтеза соединений **7**, **9**, **10** лучше всего использовать эквивалентное количество основания, а при его избытке реакция сопровождается кетонным расщеплением, что приводит к снижению выхода.

Аналогичное представленной на схеме 4 направление циклизации аддукта Михаэля наблюдается при взаимодействии АМДМ с монокарбонильными соединениями: ацетоном и циклогексаноном. В результате нуклеофильного присоединения аминогруппы к карбонильной происходит образование производных пиридина **9ф,х**.

Рис. 3. Молекулярная структура соединения **10a**

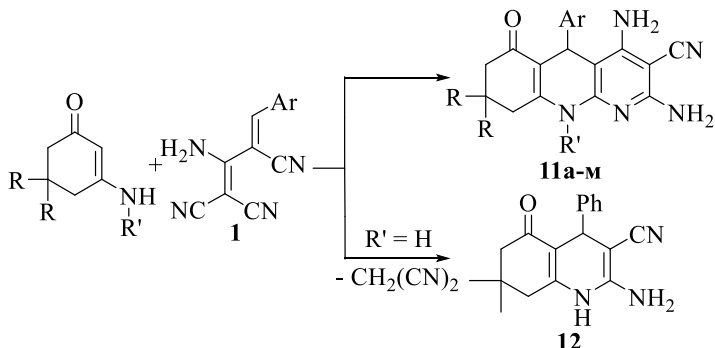


Строение синтезированных соединений **7-10** доказано методами ИК, 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, дополнительно методом рентгеноструктурного анализа монокристалла для соединений **9o** (рис. 2) и **10a** (рис. 3).

5. Взаимодействие АМДМ с енаминокетонами

По аналогии с енолами в MIRC процесс с соединениями **1** были вовлечены енаминопроизводные циклических 1,3-дикетонтов. В результате с выходами 43-76% выделены N-замещенные 5-арил-2,4-диамино-6-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилы **11a-m**.

Схема 7



11: $R = CH_3, R' = N(CH_3)_2$: (a) $Ar = C_6H_5$, (б) $Ar = 4-FC_6H_4$, (в) $Ar = 4-H_3C-C_6H_4$; $R = H, R' = N(CH_3)_2$: (r) $Ar = C_6H_5$, (д) $Ar = 4-FC_6H_4$; $R = CH_3, R' = NHPh$:

(e) $Ar = C_6H_5$, (ж) $Ar = 2-ClC_6H_4$, (з) $Ar = 4-H_3C-C_6H_4$; $R = H, R' =$:

(и) $Ar = C_6H_5$, (к) $Ar = 3-BrC_6H_4$, (л) $Ar = 3,4,5-(H_3CO)_3C_6H_2$; $R = CH_3$,

$R' =$: (м) $Ar = 4-(H_3C)_2N-C_6H_4$

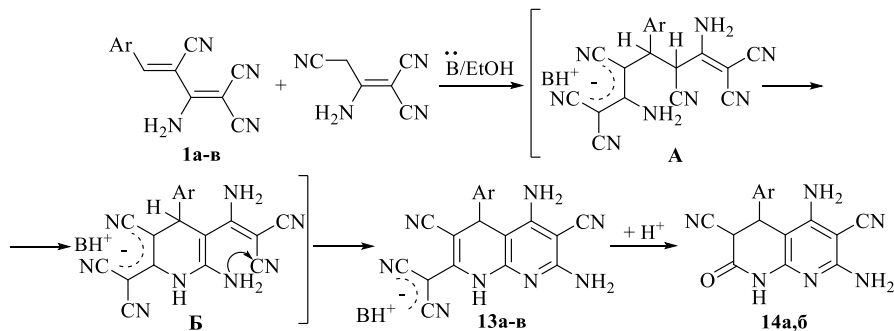
При использовании 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она ($R' = H$) было получено соединение иного строения – 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил **12**.

Производные фенилгидразина **11e-з** по данным 1H ЯМР спектроскопии находятся в виде диастереомеров, что, по-видимому, связано с невысокой скоростью инверсии атома азота дигидропиридинового цикла. Для доказательства образования диастереомерной смеси, обусловленной инверсией, на примере соединения **11e** был снят спектр 1H ЯМР при $70^\circ C$, в котором наблюдается усреднение сигналов.

В продолжение исследования замыкания аддуктов Михаэля на основе соединений **1**, нами изучена реакция с димером малонитрила, в результате с выходом 55-63% выделены ди- и триэтиламоний дициано(5,7-диамино-4-(арил)-3,6-дициано-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2-ил)метаниды **13а-в**.

Ключевой стадией, определяющей направление гетероциклизации, является внутримолекулярная реакция с участием amino- и карбонитрильной групп в интермедиате **A**. Взаимодействие протекает в присутствии основания (ди-, триэтиламина), взятого в эквимольном количестве по отношению к исходным соединениям.

Схема 8



13: (a) Ar = C₆H₅; (б) Ar = 2-ClC₆H₄; (в) Ar = 4-FC₆H₄;

14: (a) Ar = C₆H₅; (б) Ar = 2-ClC₆H₄

Кипячение солей **13а,б** в 5%-ном растворе серной кислоты привело к образованию 5,7-диамино-4-арил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбонитрилов **14а,б**.

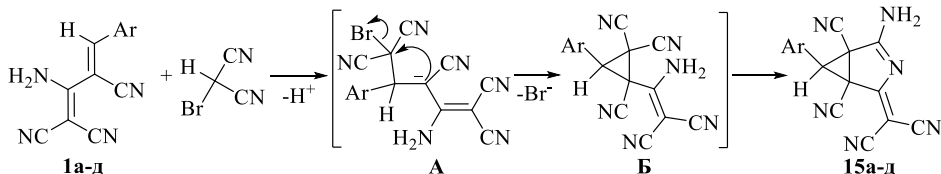
Строение соединений **11а-м**, **12**, **13а-в**, **14а,б** подтверждается данными ИК, ¹H ЯМР, спектроскопии и масс-спектрометрии, дополнительно данными ¹³C ЯМР спектроскопии для соединений **12** и **13а**.

6. Взаимодействие АМДМ бромпроизводными метиленактивных соединений

С целью получения новых производных циклопропана и для демонстрации возможности их синтеза с помощью MIRC реакций были использованы АМДМ **1** и монобромпроизводные метиленактивных соединений.

Было обнаружено, что при взаимодействии АМДМ **1** и броммалонитрила происходит образование аддукта Михаэля, который претерпевает в дальнейшем тандемную циклизацию в 2-амино-6-арил-4-(дицианометил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен-1,5-дикарбонитрилы **15а-д** с выходом 76-87%.

Схема 9



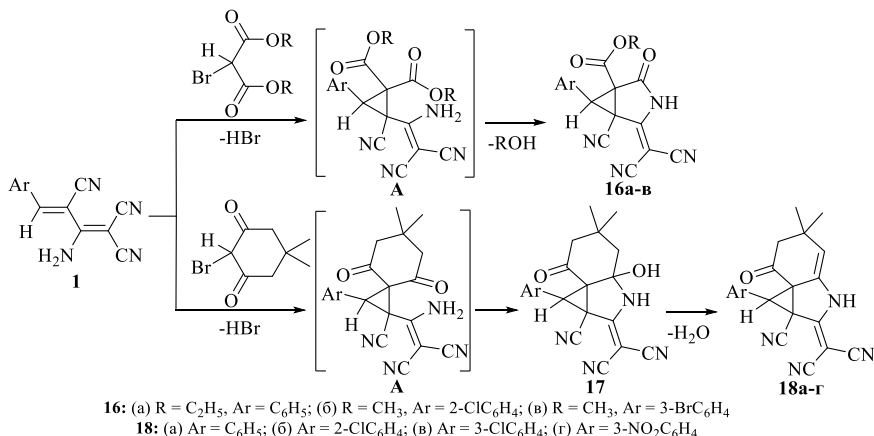
15: (a) Ar = C₆H₅; (б) Ar = 3-BrC₆H₄; (в) Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃; (г) Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; (д) Ar = 2-ClC₆H₄

По-видимому, первоначально происходит образование циклопропанового производного **Б** в результате последовательных реакций образования аддукта Михаэля **А** и внутримолекулярного нуклеофильного замещения бромид-аниона. В интермедиате **Б** аминогруппа оказывается пространственно сближена с цианогруппой, что приводит к замыканию пиррольного цикла и выделению конечных соединений **15а-д**.

По данным спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР, образуется только один из возможных диастереомеров, а именно с *транс*-расположением арильного заместителя и пирролинового фрагмента, что подтверждено корреляционными сигналами в NOESY.

Формирование пиррольного цикла может происходить и при взаимодействии аминогруппы с другими функциональными группами, содержащими электрофильный атом углерода. Подтверждением этого служит реакция АМДМ **1** с бромпроизводными малонового эфира или димедона, в результате которой были выделены метил (этил) 6-арил-2-оксо-5-циано-4-(дицианометил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксилаты **16а-в** с выходом 78-83% и 2-(2-арил-8,8-диметил-10-оксо-3-циано-5-азатрицикло[4.4.0.0^{1,3}]дек-6-ен-4-илиден)пропандинитрилы **18а-г** с выходом 73-88% соответственно.

Схема 10

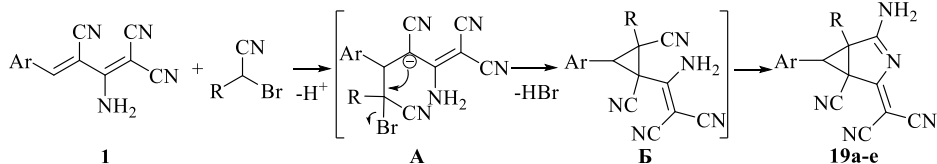


Замыкание пиррольного цикла происходит в результате нуклеофильного присоединения аминогруппы по *цис*-расположенной сложноэфирной.

При взаимодействии АМДМ **1** с монобромдимедоном нуклеофильное присоединение аминогруппы к карбонильной приводит к соединениям **17**, которые удалось выделить лишь в смеси с соединениями **18**. Образование последних возможно в кислой среде вследствие элиминирования воды. В результате кипячения выделенной смеси веществ **17** и **18** в смеси бензол-этиловый спирт в присутствии *n*-толуолсульфокислоты были получены циклопропаны **18**.

Дополнительно были исследованы реакции АМДМ **1** с бромпроизводными несимметричных метиленактивных соединений – циануксусного эфира и цианацетамида. Несмотря на возможность протекания реакции в двух направлениях, превращение проходит регио- и диастереоселективно с образованием производных 2-(4-амино-6-арил-1-циано-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-2-илиден)малонитрилов **19а-е** с выходом 64-85%.

Схема 11

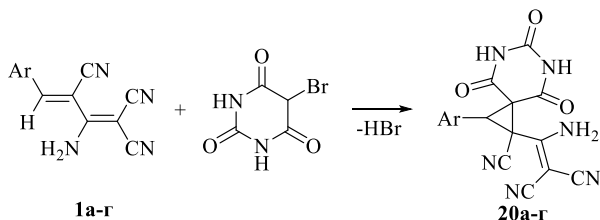


19: (a) Ar = C₆H₅, R = (O)NH₂; (б) Ar = 2-ClC₆H₄, R = (O)NH₂; (в) Ar = 4-H₃CC₆H₄, R = (O)NH₂;
 (г) Ar = C₆H₅, R = (O)OCH₃; (д) Ar = 2-ClC₆H₄, R = (O)OCH₃; (е) Ar = 3,4,5-(H₃CO)₃C₆H₂, R = (O)OC₂H₅

Данное явление можно объяснить тем, что в промежуточно образующемся циклопропане **Б** аминодицианэтиленовый фрагмент и карбоксамидная (или сложноэфирная) группа, по-видимому, вынуждены располагаться по разные стороны от циклопропанового кольца при его формировании, что связано с меньшей стерической напряженностью.

При взаимодействии АМДМ с бромбарбитуровой кислотой, по-видимому, из-за низкой реакционной способности карбонильной группы барбитуровой кислоты, нуклеофильного присоединения к ней аминогруппы не происходит. В результате реакция завершается образованием 2-(амино-2-арил-4,6,8-триоксо-1-циано-5,7-дiazаспиро[2.5]октан-1-ил)метилена)малононитрилов **20а-г** с выходом 64-80%.

Схема 12



20: (a) Ar = C₆H₅; (б) Ar = 2-ClC₆H₄; (в) Ar = 3-O₂NC₆H₄; (г) Ar = 4-H₃CC₆H₄

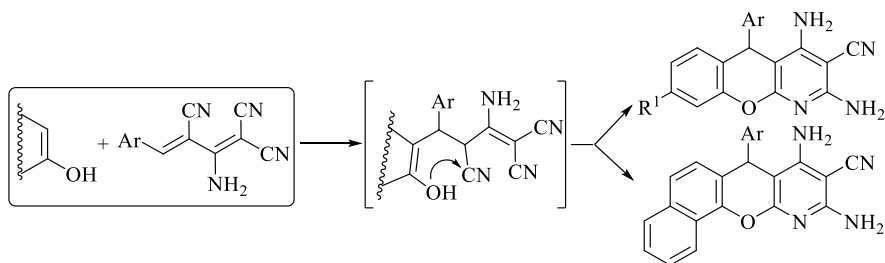
Строение циклопропанов **15-20** доказано методами ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, на отдельные представители **15б** и **19в** имеются данные ¹³C ЯМР спектроскопии и NOESY.

Таким образом, показано, что MIRC реакциях арилметилденпроизводных димера малононитрила с бромпроизводными метиленактивных соединений приводят к формированию циклопропанов, а наличие в последних пространственно сближенных реакционноспособных групп способствуют дальнейшим внутримолекулярным процессам циклизации с образованием аннелированных структур.

7. Особенности циклизации аддуктов Михаэля на основе АМДМ

В ходе работы были найдены некоторые общие закономерности направлений циклизации аддуктов взаимодействия АМДМ **1** с С–N кислотами по Михаэлю. Подтверждено, что при использовании содержащих енольный фрагмент доноров Михаэля промежуточный аддукт замыкается в 4*H*-пирановый цикл. Циклизация обуславливается сближенностью реакционных центров, так, благодаря нуклеофильному присоединению гидроксильной группы к карбонитрильной группе происходит формирование пиранового цикла.

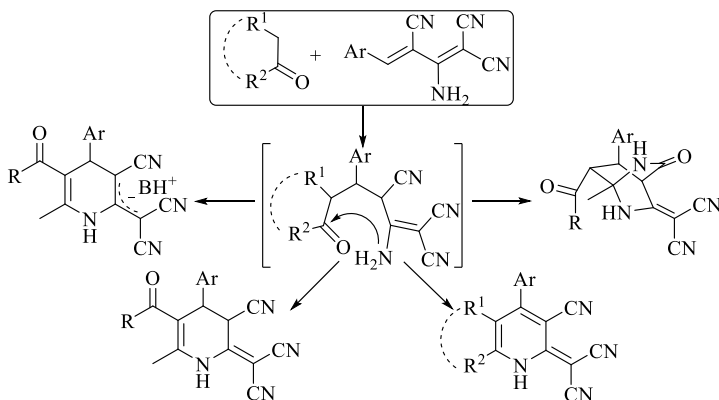
Схема 13



Напротив, при использовании в реакции с АМДМ ациклических 1,3-дикарбонильных и монокарбонильных соединений наблюдается образование производных пиридинового ряда вследствие внутримолекулярной циклизации с участием карбонильной и аминогруппы.

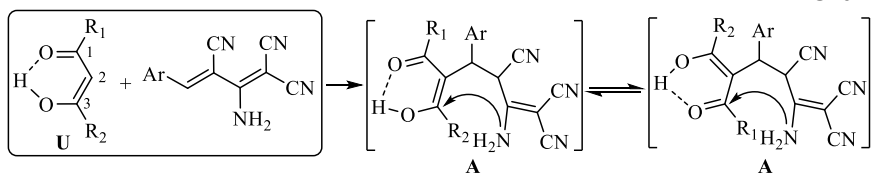
С одной стороны, подобное направление циклизации аддукта Михаэля может быть вызвано низкой степенью енолизации использованных кетонов и образующихся аддуктов, благодаря чему реализуется процесс нуклеофильной атаки карбонильной группы донора аминогруппой акцептора Михаэля.

Схема 14



С другой стороны, нециклическое строение доноров Михаэля способствует образованию енольных форм конфигурации **U**. В подобных конформерах ациклических 1,3-дикетонов вращение затрудненное и вокруг связи C²-C³, и связи C¹-C² вследствие сопряжения и внутримолекулярных водородных связей. Благодаря чему происходит образование аддукта Михаэля с устойчивой конформацией типа **A**, в котором происходит альтернативное взаимодействие амино- и карбонильной групп.

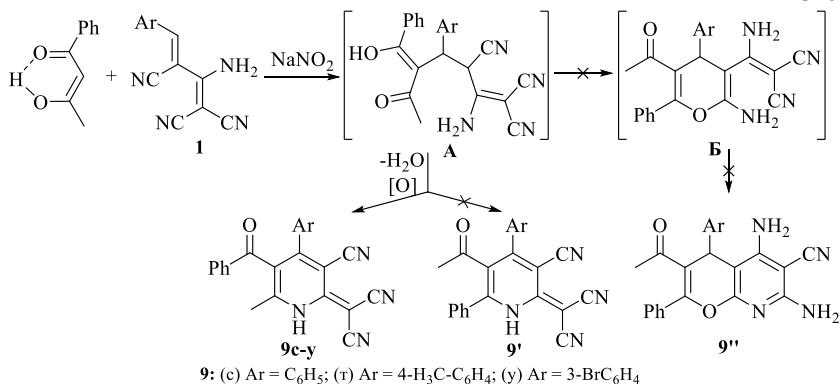
Схема 15



Дополнительно были проведены исследования MIRC процессов на базе АМДМ с привлечением бензоилацетона, в котором, согласно литературным данным, доля енольной формы составляет до 99%. Следовательно, возможно несколько вариантов циклизации промежуточного аддукта Михаэля: образование производных пирана **9''**, пиридина **9'**, **9**. В соответствии со спектральными данными в результате взаимодействия АМДМ с бензоилацетоном с выходом 62-77% были выделены 2-(4-арил-5-бензоил-6-метил-3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилы **9с-у**.

В аддукте Михаэля **A** гидроксильная группа, по-видимому, находится в *транс*-положении по отношению к остатку димера малононитрила, что исключает ее участие в процессах внутримолекулярной циклизации и последующее образование хромено[2,3-*b*]пиридина **9''**. Отсутствие в качестве продукта реакции соединений **9'** можно объяснить низкой реакционной способностью атома углерода карбонильной группы бензоильного фрагмента по сравнению с ацетильной. Несмотря на многовариантность циклизации, по результатам спектральных данных выделены соединения **9с-у**.

Схема 16



Строение соединений **9с-у** доказано методами ИК, ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Расположение функциональных групп установлено методом гетероядерной ¹H-¹³C корреляции (HMBC) для соединения **9с** (Рис. 4).

Таким образом, несмотря на высокую степень енолизации бензоилацетона, в процессе циклизации образуются производные пиридина, поэтому важную роль в процессах циклизации играет сближенность реакционных центров карбонитрильной и гидроксильной или amino- и карбонильной групп.

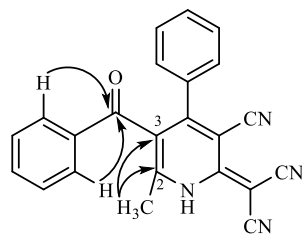


Рис. 4. Наблюдаемые корреляционные сигналы спектра HMBC{¹H-¹³C} соединения **9с**

8. Исследование биологической активности синтезированных соединений

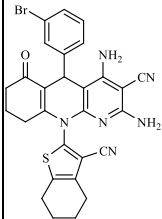
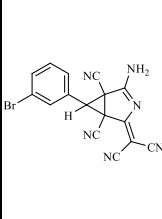
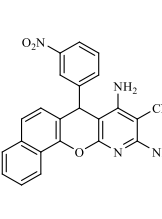
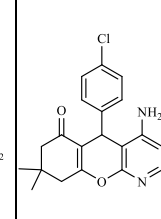
Биологические испытания препаратов были реализованы на базе Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (КНИВИ) на наиболее значимых для ветеринарии штаммах микроорганизмов.

Первоначальный скрининг методом лунок был проведен на следующих культурах: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и грибах рода *Candida*. В ходе испытаний выявлено антибактериальное действие соединения **15a** по отношению к золотистому стафилококку.

Далее исследования проводились при использовании «метода разведений».

Результаты первичной проверки на антимикробную активность приведены в таблице 1.

Таблица 1. Минимальная подавляющая концентрация МПК, мкг/мл

Соединение* Культуры					Стандарт – фуразолидон**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28	62	70	44	38
<i>Staphylococcus aureus</i>	34	47	84	60	42
<i>Escherichia coli</i> A-20***	57	53	96	74	40
<i>Proteus mirabilis</i>	94	98	91	64	61
<i>Streptococcus GpE</i> ***	42	37	29	14	29
<i>Candida</i>	40	61	32	19	32

Примечание: * – Препараты готовились в ДМСО.

** – Растворы фуразолидона готовились на дистиллированной воде.

*** – Музейные штаммы. Остальные – полевые.

С помощью метода разведений в питательных средах была определена степень угнетения роста культур микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus GpE*, *Candida* синтезированными соединениями. Так, 8,10-диамино-7-(3-нитрофенил)-7H-бензо[7,8]хромено[2,3-b]пиридин-9-карбонитрил обладает антибактериальной и фунгицидной активностью сопоставимой с фуразолидоном. Но при этом минимальная подавляющая концентрация фуразолидона уступает синтезированному 2,4-диамино-8,8-диметил-6-оксо-5-(4-хлорфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-хромено[2,3-b]пиридин-3-карбонитрилу. Производные 1,8-нафтиридинового и пирано[2,3-b]пиридинового рядов являются перспективными соединениями для дальнейших исследований.

Описанные соединения **2a-ю** являются структурными аналогами известных синтетических и природных противоопухолевых препаратов и мощных индукторов апоптоза клеток (Рис. 5). Огромным преимуществом производных 4-арил-4H-хроменов является их ориентированность на выборочное уничтожение злокачественных клеток.

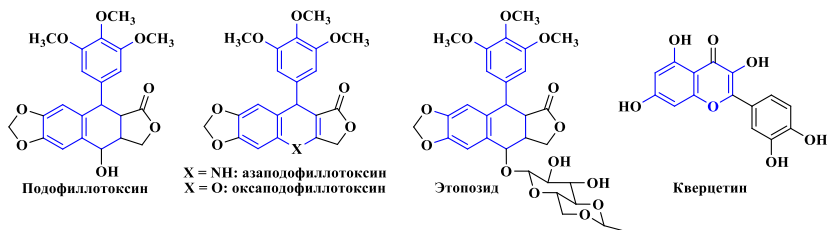


Рис. 5. Структура подофиллотоксина и его гетероциклических аналогов

В связи с этим соединения **2а-х** были протестированы в фенотипическом испытании на эмбрионе морского ежа, с целью оценить их антимитотическую и тубулин дестабилизирующую активности. Биологические испытания препаратов проводились на базе Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. В качестве эталонного справочного вещества использовался подофиллотоксин.

В ходе испытаний выявлены антимитотические агенты, дестабилизирующие деятельность микротрубочек. Так, для соединения **2у**, сравнимого со строением родительского подофиллотоксина, нарушение деления клеток эмбрионов морского ежа наблюдалось при концентрации 2 мкмоль. Аналогичная концентрация выставлена у 3-метоксифенилзамещенного 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридина **2г**. Результаты показывают, что синтетически модифицированные полиалкокси замещенные 4*H*-хромены могут оказаться полезными в качестве противораковых агентов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Выявлены основные направления циклизации аддуктов Михаэля на примере 2-амино-4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилов. Выяснено, что участие аминогруппы во внутримолекулярных процессах циклизации приводит к образованию производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-илиденмалонитрила, а карбонитрильной группы аддукта Михаэля – к формированию производных хромено[2,3-*b*]пиридина.

2. Найдено влияние особенностей строения метиленактивных соединений на направление каскадных процессов циклизации. Установлено, что образованию пиранового фрагмента способствуют преобладающая доля енольной формы и циклическое строение С–Н кислот, напротив, высокая доля кетонной формы и/или ациклическое строение приводят к производным пиридин-2(1*H*)-илиденмалонитрила.

3. Разработаны эффективные методы тандемного аннелирования фенолов, 1,3-циклогександионов, циклических енаминокетонов с пирановым и пиридиновым циклами, а также циклопропанов с пирролиновым циклом при использовании бромпроизводных метиленактивных соединений.

4. Экспериментально выявлено влияние катализатора в реакциях с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями: использование гидроксида натрия приводит к образованию производных 2,6-диазабицикло[2.2.2]октана, гидро- и дигидрофосфата натрия – 5-циано-6-(дицианометил)-1,4,5,6-тетрагидропиридина, нитрита натрия – 5-циано-6-(дицианометил)-1,6-дигидропиридина.

5. Путем проведения биологических испытаний у синтезированных производных циклопропана, 1,8-нафтиридина и 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридина обнаружена антибактериальная и фунгицидная активность. Кроме того, у производных 5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридина выявлена тубулин дестабилизирующая активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях
Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения
материалов диссертаций:

1. Alekseeva, A.U. One-pot synthesis of 2-(dicyanomethylene)-1,2-dihydropyridine derivatives / I.N. Bardasov, A.U. Alekseeva, D.L. Mihailov, O. V. Ershov, O.E. Nasakin, V.A. Tafenko // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – № 16. – P. 2730-2733.
2. Алексеева, А.Ю. Особенности гетероциклизации аддуктов присоединения по Михаэлю β-дикетонов к арилметиленпроизводным димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, А.Н. Лыщиков // *Журнал органической химии*. – 2014. – Т. 50. – Вып. 2. – С. 251-257.
3. Алексеева, А.Ю. Одностадийный метод синтеза высокофункционализированных N-замещенных 1,8-нафтиридинов / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов, О.В. Ершов, О.Е. Насакин // *Журнал органической химии*. – 2013. – Т. 49. – Вып. 11. – С. 1731-1732.
4. Алексеева, А.Ю. Взаимодействие моноброммалононитрила с 2-амино-4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилами / Р.В. Голубев, А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов, Я.С. Каюков, О.В. Ершов, О.Е. Насакин // *Журнал органической химии*. – 2011. – Т. 47. – Вып. 3. – С. 370-372.
5. Алексеева, А.Ю. Синтез и биологическая активность оксиранов и циклопропанов на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / И.Н. Бардасов, Р.В. Голубев, А.Ю. Алексеева, М.Ю. Беликов, Л.Ф. Саттарова, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, П.А. Гуревич // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2010. – № 9. – С. 116-119.

Материалы конференций:

1. Алексеева, А.Ю. Синтез новых полициклических производных пирана на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ»*. – М.: МАКС Пресс. – 2010. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-03197-8.
2. Алексеева А.Ю. Новый метод синтеза 1,6-нафтиридинов на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // *Сборник материалов Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии»*. – Казань. – 2010. – С. 82.
3. Алексеева А.Ю. Синтез 1,6-нафтиридинов на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // *Материалы XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»*. – М.: МАКС Пресс. – 2011. – 1 эл. опт. диск; 12 см. ISBN 978-5-317-03634-8.
4. Алексеева А.Ю. Синтез 1,6-нафтиридинов на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // *Сборник статей лауреатов XIII Межрегиональной конференции-фестиваля научного творчества учащейся молодежи «Юность Большой Волги»*. – Чебоксары. – 2011. – С. 19-21.
5. Алексеева, А.Ю. Синтез 1,6-нафтиридинов на основе арилиденпроизводных димера малононитрила / А.Ю. Алексеева, О.Е. Насакин // *Единство. Творчество. Звезды: сборник трудов региональной 45-й научной студенческой конференции*. – Чебоксары. – 2011. – С. 387.

6. Алексеева, А.Ю. Новый способ получения производных 2,6-диазабицикло[2.2.2]октана / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // Материалы XIX Международной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». – М.: МАКС Пресс. – 2012. – 1 эл. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-04041-3.

7. Алексеева, А.Ю. Синтез 4-амино-2-арил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов на основе арилиденпроизводных димера малонитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // «Современные проблемы химической науки и образования: сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева: в 2 т. – Т. I. – Чебоксары. – 2012. – С. 12.

8. Алексеева, А.Ю. Синтез новых производных тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов, Д.Л. Михайлов // Тезисы докладов XXII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященной 100-летию со дня рождения А.А. Тагер. – Екатеринбург. – 2012. – С. 310-311.

9. Алексеева, А.Ю. Синтез 1,8-нафтиридинов на основе арилиденпроизводных димера малонитрила / А.Ю. Алексеева, О.В. Ершов // Человек. Гражданин. Ученый: сборник трудов регионального фестиваля студентов и молодежи. – Чебоксары. – 2012. – С. 209-210.

10. Алексеева, А.Ю. Синтез новых производных никотиновой кислоты на основе арилметиленпроизводных димера малонитрила / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // Материалы XX Международной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». – М.: МАКС Пресс. – 2013. – 1 эл. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-04429-9.

11. Алексеева, А.Ю. Одностадийный синтез новых цианосодержащих производных бензо[b][1,8]нафтиридинов на основе арилметиленпроизводных димера малонитрила / А.Ю. Алексеева // Сборник статей лауреатов XV Межрегиональной конференции-фестиваля научного творчества учащейся молодежи «Юность Большой Волги». – Чебоксары. – 2013. – С. 52-56.

12. Алексеева, А.Ю. Синтез аналогов природных противоопухолевых препаратов, содержащих 4-арил-4*H*-хромоновый фрагмент / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов // Сборник материалов Всероссийской конференции Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России. – Чебоксары. – 2013. – С. 10-11.

13. Алексеева, А.Ю. Одностадийный синтез новых цианосодержащих производных бензо[b][1,8]нафтиридина / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов // Новые направления в химии гетероциклических соединений. Третья Международная научная конференция. – Пятигорск. – 2013. – С. 131.

14. Алексеева, А.Ю. Одностадийный синтез производных 2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридина / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов // Сборник тезисов докладов VI молодежной конференции ИОХ РАН. – Москва. – 2014. – С. 74-75.

15. Алексеева, А.Ю. Взаимодействие арилметиленпроизводных димера малонитрила с 1,3-циклогександионами и их енаминами / А.Ю. Алексеева, И.Н. Бардасов, О.В. Ершов // Материалы IX международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых». – Йошкар-Ола. – 2014. – С. 141-142.

16. Алексеева, А.Ю. Взаимодействие арилметиленпроизводных димера малонитрила с бромпроизводными метиленактивных соединений / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов // «Современные проблемы химической науки и фармации»: сборник материалов II Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 85-летию со дня рождения В.А. Кухтина. – Чебоксары. – 2014. – С. 15-16.

17. Алексеева, А.Ю. Особенности циклизации аддуктов Михаэля на основе арилметиленпроизводных димера малонитрила / А.Ю. Алексеева // Материалы XXI Международной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов». – М.: МАКС Пресс. – 2014. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. ISBN 978-5-317-04715-3.

18. Алексеева, А.Ю. Синтез 7-арил-8,10-диамино-7*H*-бензо[7,8]хромено[2,3-*b*]пиридин-9-карбонитрилов / А.Ю. Алексеева, Д.Л. Михайлов, И.Н. Бардасов // «Современные проблемы химической науки и фармации»: сборник материалов III Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары. – 2014. – С. 11-12.

Подписано в печать 21.11.2014 Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 979
Чувашский государственный университет
Типография университета
428015, Чебоксары, Московский просп., 15