

## СИНТЕЗ 2-АМИНО-4-(1-АЛКИЛГИДРОХИНОЛИН-6-ИЛ)-7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-4Н-ХРОМЕН-3-КАРБОНИТРИЛА

Г. М. Манухелохе, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Н. И. Коптева

*Воронежский государственный университет*

Поступила в редакцию 18.03.2014 г.

**Аннотация.** Синтезированы новые производные тетрагидро-4Н-хромена на основе трехкомпонентной циклоконденсации 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегида, малононитрила и 5,5-диметил-1,3-циклогександиона в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина.

**Ключевые слова:** тетрагидро-4Н-хромен, бензилиденмалононитрил, гидрохинолин-6-карбальдегид, трёхкомпонентный.

**Abstract.** Synthesis of new tetrahydro-4H-chromene derivatives via a one-pot, three-component cyclocondensation of 1-alkylhydroquinoline-6-carbaldehyde, malononitrile and 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione in ethanol in the presence of catalytic amount of piperidine is described.

**Keywords:** tetrahydro-4H-chromene, benzylidene propanedinitrile, hydroquinoline-6-carbaldehyde, three-component

В настоящее время, многокомпонентные реакции (МКР) вызывают большой интерес в связи с их исключительной синтетической и практической эффективностью [1]. Одним из примеров МКР является трехкомпонентный синтез тетрагидро-4Н-хроменов (4Н-бензо[b]пиранов). Бензопиран представляет собой важный фармакофорный фрагмент многих биологически активных продуктов, проявляющих противоопухолевую [2], противораковую [3], антибактериальную [4], противоаллергическую [5] и инсулин-сенсорную активность [6]. Кроме того, 4Н-бензо[b]пираны входят в структуру ряда натуральных продуктов, и благодаря активности присущей встроенному пирановому кольцу, используются в качестве универсальных синтонов [7, 8].

Известно [9], что общий способ синтеза 4Н-бензо[b]пиранов включает реакцию альдегидов, малононитрила и циклических 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии кислот или оснований, как катализаторов. Однако, литературные примеры применения альдегидов гетероциклического ряда в данном взаимодействии ограничиваются тиофен-2- и фуран-2-карбальдегидами [10, 11]. В данной работе мы

приводим синтез новых производных 4Н-бензо[в]пиранов на основе трехкомпонентной реакции 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, малононитрила и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (димедона).

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах SILUFOL UV – 254, элюенты – индивидуальные органические растворители (хлороформ, метанол, гексан, этилацетат, петролейный эфир) и их смеси в различных соотношениях, проявитель – УФ-излучение, пары йода. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Bruker DRX (500.13 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> относительно ТМС.

*2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил 4,4'*

*Общая Методика.* А. Смесь 2,50 ммоль соответствующего альдегида 1 или 1', 2,50 ммоль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона, 2,50 ммоль малононитрила и 10 мл этилового спирта кипятят 6-8 часов в присутствии 3-4-х капель пиперидина. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в 10 мл холодной

воды. Выпавший осадок отделяли, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

В. Смесь 5,00 ммоль соответствующего альдегида **1** или **1'**, 5,00 ммоль малононитрила и 20 мл этилового спирта кипятили в течение 20-30 минут в присутствии каталитических количеств пиперидина. Охлаждали, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили **I**, **I'** (выход: **Ia**=66%, т. пл. 155-157°C; **Ib**=52%, т. пл. 140-142°C; **I'a**=61%, т. пл. 150-152°C; **I'b**=54%, т. пл. 135-137°C). Смесь 2,50 ммоль соответствующего арилидинмалононитрила **1** или **1'**, 2,50 ммоль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона и 10 мл этилового спирта кипятили 4-6 часов в присутствии 3-4-х капель пиперидина. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в 10 мл холодной воды. Выпавший осадок отделяли, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Характеристики соединений **4,4'** приведены в таблице 1.

Получают 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**4a**) с выходом 79% (метод А), 70% (метод В), т.пл. 183-185°C. Найдено, %: С 74,48; Н 7,24; N 10,41. C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74,37; Н 7,22; N 10,37.

2-амино-7,7-диметил-4-(1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**4b**), выход 40 % (метод А), 29% (метод В), т.пл. 160-162°C. Найдено, %: С 74,74; Н 6,96; N 8,82. C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74,63; Н 6,94; N 8,76.

2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(1,2,2,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**4a'**), выход 76%(метод А), 71% (метод В), т.пл. 185-187 °С. Найдено, %: С 74,15; Н 7,73; N 10,42. C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74,04; Н 7,70; N 10,36.

2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(1-бензоил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**4b'**), выход 43%(метод А), 40% (метод В), т.пл. 115-117°C. Найдено, %: С 77,42; Н 7,34; N 8,12. C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 77,31; Н 7,32; N 8,72.

Синтез исходных 1,2,2,4-тетраметил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидов **1/1'** осуществлялся по известным методикам [12].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Использование различных гетероциклических метиленактивных соединений позволяет расширить границы применимости трехкомпонентных реакций к синтезу ранее не описанных тетрагидро-4Н-хроменпроизводных гидрохинолинов. В связи с этим, цель данной работы заключалась в изучении трехкомпонентных реакций конденсации 1-*R*-2,2,4-триметилгидрохинолин-6-карбальдегидов с малононитрилом, в качестве метиленактивного соединения, и димедоном, выступающим в роли третьей метиленактивной карбонилсодержащей компоненты (схема 1).

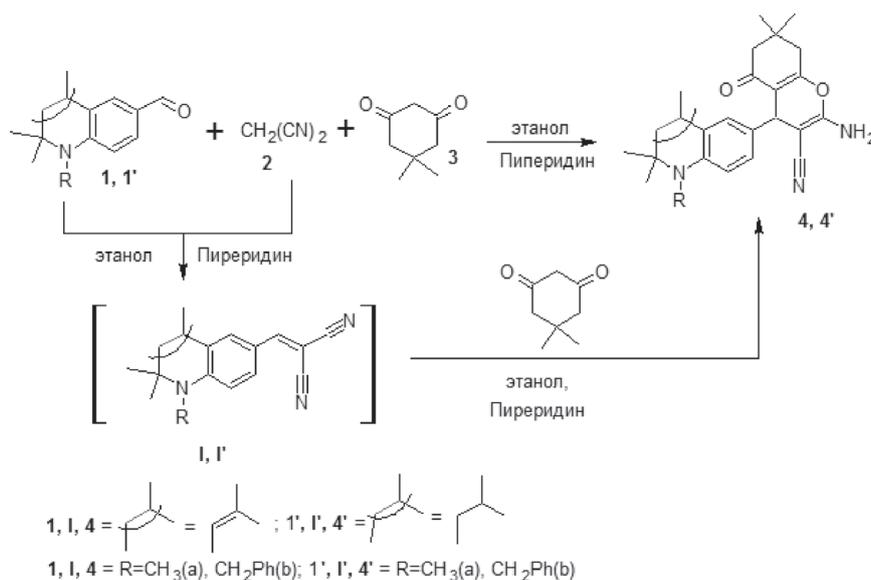


Схема 1. Синтез тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила.

Возможно два направления протекания реакция (схема 2). По пути А, взаимодействие **1,1'** с **2** приводит к промежуточному интермедиату **I**, который претерпевает циклизацию с 1,3-циклогександионом с образованием 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохиолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **4,4'**. По направлению В первоначально получают арилидинпроизводные 1,3-диктонов, последующее взаимодействие которых с альдегидом **1,1'**

дает промежуточный продукт **II**. Далее протекает внутримолекулярная циклизация, приводящая к конечным соединениям **4,4'**.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **4,4'a-b** (Табл. 1), по сравнению со спектрами исходных 1-*R*-2,2,4-триметилгидрохиолин-6-карбальдегидов **1,1'a-b**, появляются сигналы протонов димедонового фрагмента в виде синглета двух геминальных метильных групп в области 0,97-1,04 м.д. и двух сигналов метиленовых групп в областях 2,01-2,27

Таблица 1.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **4,4'**.

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д.; J/Гц
<b>4a</b>	0.97 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.04 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.22(3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -дигидрохиолин); 1.25(3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -дигидрохиолин); 1.85 (3H, с, CH <sub>3</sub> -дигидрохиолин); 2.11 (1H, д, J=15.96, CH-8); 2.27 (1H, д, J=16.00, CH-8); 2.43-2.51 (2H, м, CH-6); 2.68 (3H, с, N-CH <sub>3</sub> ); 4.02 (1H, с, CH-хромен); 5.34 (1H, с, CH-дигидрохиолин); 6.39 (1H, д, J=8.50, аром.); 6.72 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 6.80 (1H, д, J=6.2, аром.); 6.87 (1H, с, аром.)
<b>4b</b>	0.97 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.04 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.22 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -дигидрохиолин); 1.25 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -дигидрохиолин); 1.90 (3H, с, CH <sub>3</sub> -дигидрохиолин); 2.11-2.27 (2H, м, CH-8); 2.43-2.51 (2H, м, CH-6); 4.42 (1H, с, CH-хромен); 4.60 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.50 (1H, с, CH-дигидрохиолин); 6.70 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 6.90-7.50 (8H, м, аром.)
<b>4a'</b>	0.97 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.04 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.13 (3H, с, CH <sub>3</sub> -тетрагидрохиолин); 1.22 (6H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 1.36 (1H, м, CH <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 1.78 (1H, м, CH <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 2.11 (1H, дд, J=15.72, CH-8); 2.27 (1H, дд, J=16.08, CH-8); 2.44-2.52 (2H, м, CH <sub>2</sub> -6); 2.71 (1H, м, CH-тетрагидрохиолин); 4.02 (1H, д*, J=11.47, CH-хромен); 6.41 (1H, д, J=8.46, аром.); 6.77 (1H, д, J=8.16, аром.); 6.80 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 6.84 (1H, с, аром.)
<b>4b'</b>	0.97 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.03 (3H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1.22 (3H, с, CH <sub>3</sub> -тетрагидрохиолин); 1.25 (6H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 1.63(1H, м, CH <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 1.86 (1H, м, CH <sub>2</sub> -тетрагидрохиолин); 2.09-2.24 (2H, м, CH <sub>2</sub> -8); 2.42-2.52 (2H, м, CH <sub>2</sub> -6); 2.95(1H, м, CH-тетрагидрохиолин); 3.97 (1H, д*, J=17.32, CH-хромен); 4.12 (1H, т*, J=13.64, CH <sub>2</sub> -бензил); 4.71 (1H, т*, J=10.75, CH <sub>2</sub> -бензил); 6.56 (1H, т, J=8.25, аром.); 6.86 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 7.19-7.29 (7H, м, аром.)

\* диастереомер

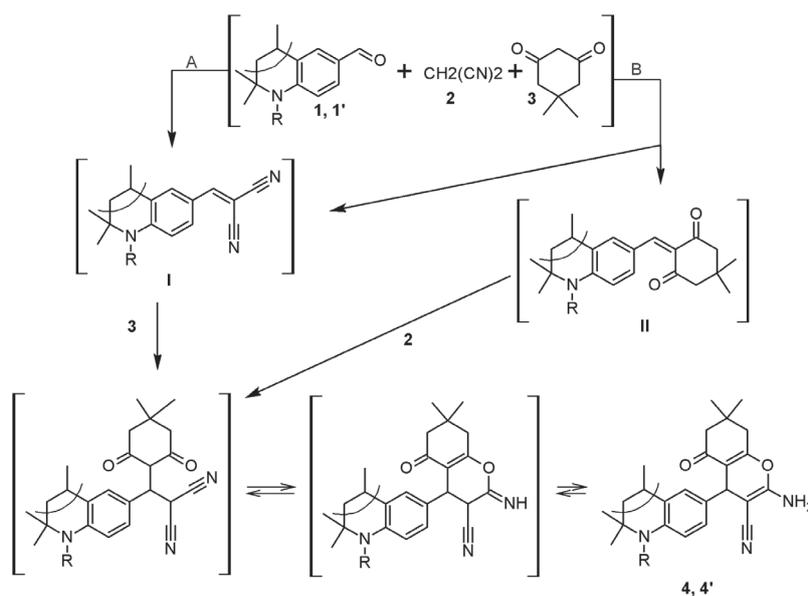


Схема 2. Направления протекания реакции.

м.д. и 2,42-2,52 м.д., а также сигнал протона первичной аминогруппы в виде синглета в диапазоне 6,72-6,86 м.д. На основе этих данных, продуктам **4,4'** были приписаны структуры - 2-амино-7,7-диметил-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов. Остальные сигналы протонов тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов **4,4'** проявляются в обычных для соответствующих групп областях: гем-диметильные группы – в виде двух синглетов в области 1,22-1,25 м.д., метильная группа – в виде синглета при 1,13-1,85 м.д., метиновый протон дигидрохинолинового цикла – в виде синглета при 5,34 м.д. (для тетрагидрохинолинового цикла – в виде мультиплета в области 2,88-2,96 м.д.), ароматические протоны представлены мультиплетом в области 6,41- 7,50 м.д.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при трёхкомпонентном взаимодействии 1-алкилгидрохинолин-6-карбальдегидов, малонитрила и 5,5-диметил-1,3-циклогександиона в присутствии каталитического количества пиперидина образуются ранее неизвестные 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(1-алкилгидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы. Полученные соединения содержат в своей структуре липофильный хинолиновый фрагмент и гидрофильный 2-амино-3-цианохроменовый цикл и могут быть использованы в качестве поверхностно-активных веществ с ценными антиаллергенными свойствами.

*Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Domling A. Multi-component reactions with isocyanides / A. Domling, I. Ugi // *Angew. Chem. Intl. Ed.* — 2000. — V.39. — P.3168-3210.
2. Darbarwar M. Synthesis of Coumarins with 3:4-Fused Ring Systems and their Physiological

Activity / M. Darbarwar, V. Sundaramurthy // *Synth.* — 1982. — No. 5. — P.337-388.

3. Pyridine-Functionalized MCM-41 as an efficient and recoverable catalyst for the synthesis of pyran annulated heterocyclic systems / A. Shaaban [et al] // *Chem Pharm Bull.* — 2010. — V. 58, No 2. — P. 270-272.

4. Jin T. S. Hexadecyldimethyl benzyl ammonium bromide: an efficient catalyst for a clean one-pot synthesis of tetrahydrobenzopyran derivatives in water / T. S. Jin, R. Q. Zhao, T. S, Li // *Arkivoc.* — 2006. — No 11. — P. 176-182.

5. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8- tetrahydro-4H-chromenes / D. Kumar [et al] // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — V.44. — P. 3805-3809.

6. Synthesis of 2-Amino-4-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-4H-5,6,7,8- tetrahydrobenzo[b]pyran Derivatives in Ionic Liquid Medium / Y. Li [et al] // *J. Heterocycl Chem.* — 2006. — V. 43. — P. 685-688.

7. Singh K. A Synthetic Entry into Fused Pyran Derivatives through Carbon Transfer Reactions of 1,3-Oxazinanes and Oxazolidines with Carbon Nucleophiles / K. Singh, J. Singh, H. Singh // *Tetrahedron.* — 1996. — V. 52. — P. 14273-14280.

8. Tu S. 4-Aryl-7,7-dimethyl-4H-benzo[b]pyran-3-carbonitrile under microwave irradiation / S. Tu, Y. Gao, C. Guo // *Synth. Commun.* — 2002. — No 14. — P.2137-2141.

9. On the cyclization to the elusive amino-4H-pyran ring some new facts / N. Martin-Leon [et al] // *Liebigs Ann. Chem.* — 1990. — P. 101-104.

10. Simplified Approach to the Uncatalyzed Knoevenagel Condensation and Michael Addition Reactions in Water using Microwave Irradiation / N. M. A. El. Rahman [et al] // *Synth. Commun.* — 2007. — V.37. — P. 3961-3970.

11. Cerium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans / G. Sabitha [et al] // *Synth. Commun.* — 2009. — V.39. — P.433-442.

12. Синтезы органических препаратов / Под ред. Б.А. Казанского. — М.: Изд. ин. лит, 1953. — Т.4. — С. 196.

*Манахелохе Гизачеу Мулугета* — аспирант, Воронежский государственный университет; e-mail: gizachewm75@gmail.com

*Шихалиев Хидмет Сафарович* — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

*Потапов Андрей Юрьевич* — старший научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел. (910)3464169; e-mail: pistones@mail.ru

*Коптева Наталия Ивановна* — к.х.н. доцент, химический факультет, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208521

*Manahelohe Gizachew M.* — PhD student, Voronezh State University; e-mail: gizachewm75@gmail.com

*Shikhaliev Khidmet S.* — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

*Potapov Andrey Yu.* — senior researcher, Voronezh State University; tel.: (910)3464169; e-mail: pistones@mail.ru

*Kopteva Natalia I.* — associate professor of the Department of Organic Chemistry, Voronezh State University; tel. (4732) 208521