

УДК 547.796.1 + 547.791.9

# КРОСС-СОПРЯЖЕННЫЕ ДИЕНОНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА В РЕАКЦИЯХ С МАЛОНОДИНИТРИЛОМ. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОХИНОЛИН(ГИДРОХРОМЕН)КАРБОНИТРИЛОВ

© 2019 г. Н. О. Василькова\*, А. С. Калугина, А. В. Никулин, А. П. Кривенько

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» (СГУ),  
Институт химии, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская 83, корп. 1

\*e-mail: vasilkovano@mail.ru

Поступила в редакцию 22 января 2019 г.

После доработки 3 апреля 2019 г.

Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

Конденсация несимметричных диенонов циклогексанового ряда с малондинитрилом в условиях основного катализа протекает селективно с образованием замещенных тетрагидрохинолинкарбонитрилов. Взаимодействие 2,6-ди(3-нитрофенилметилиден)циклогексанона с малондинитрилом в тех же условиях приводит к замещенному тетрагидрохроменкарбонитрилу. Обсуждены факторы, влияющие на направление реакций, их селективность, маршрут формирования *N*- и *O*-гетероциклов. Строение вновь синтезированных соединений установлено с помощью ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектров.

**Ключевые слова:** хинолинкарбонитрилы, диеноны, малондинитрил, ЯМР <sup>1</sup>H-спектры, ИК-спектры, региоселективность, реакции циклоконденсации.

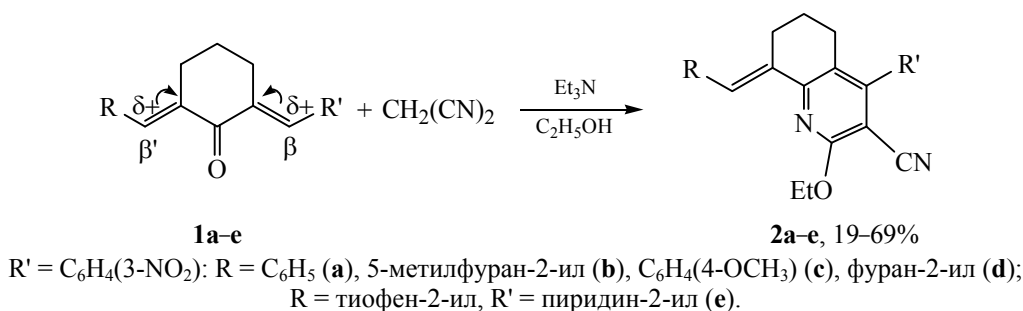
**DOI:** 10.1134/S0514749219070140

Кросс-сопряженные диеноновые производные циклоалканов являются доступными многоцентровыми субстратами в реакциях с донорами Михаэля, имеющими высокую СН-кислотность (цианацетамидом, малондинитрилом, β-кетоанилидами, енаминами, инаминами, ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном) и широко используются для построения на их основе карбо- и гетероциклических соединений, в том числе обладающих полезными для практического применения свойствами (сорбенты, комплексообразователи, ингибиторы коррозии, современные препараты для сельского хозяйства и медицины). Известны примеры конденсации малондинитрила с диеновыми производными циклопентанона (гексанона) симметричного строения, приводящие в зависимости от условий к образованию тетрагидрохинолинов либо тетрагидрохроменов [1–5]. Субстраты несимметричного строения с фурильным и арильным заместителями, имеющие неравноценные реакционные центры, взаимодействуют с малондинитрилом региоселективно с образованием 2-амино-3-цианопиранов [6].

В продолжение этих исследований нами впервые в реакциях с малондинитрилом были использованы несимметричные кросс-сопряженные циклогексадиеноны, содержащие 3-нитрофенилметилиденовый или эквивалентный ему пиридин-2-илметилиденовый заместитель, при варьировании второй терминальной группы (фенил, 5-метилфуран-2-ил, 4-метоксифенил, фуран-2-ил, тиофен-2-ил). Реакции осуществляли при кипячении реагентов в растворе спирта в условиях основного катализа (Et<sub>3</sub>N). Применение последнего вместо используемого ранее в аналогичных реакциях гидроксида натрия значительно облегчает выделение и очистку продуктов.

Использование несимметричных субстратов **1a–e** предполагало возможность получения смеси региоизомерных продуктов азоциклизации вследствие наличия 2-х неэквивалентных электрофильных центров β и β'. Однако реакции протекали селективно с образованием 4-арил-8-арил(гетарил)метилиден-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов (**2a–e**) с выходами 26–64% (схема 1).

Схема 1.



Определяющее влияние на направление атак  $S$ -нуклеофила по  $\beta$ -центру оказывает акцепторный эффект нитрофенильного (пиридинского) заместителя, повышающий частичный положительный заряд на  $\beta$ -центре и плоскостное строение фрагмента  $Net=CC=O$  способствующее регибридизации атомов.

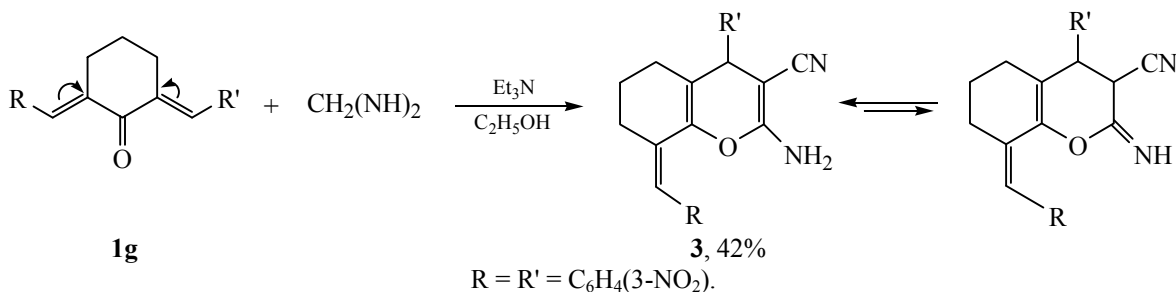
Строение и состав полученных соединений подтверждены с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР  $^1H$  спектров. В ИК спектрах присутствуют полосы валентных колебаний цианогруппы ( $2187$ – $2197$   $cm^{-1}$ ),  $C=C$  связи ( $1639$ – $1670$   $cm^{-1}$ ), этоксигруппы ( $2905$ – $2941$   $cm^{-1}$ ), набор частот, характерный для пиридинового кольца ( $1605$ ,  $1570$ ,  $1500$   $cm^{-1}$ ), а также алицикла и арильных (гетарильных) заместителей. Наличие полос внеплоскостных деформационных колебаний связи  $=CH$  ( $927$ – $945$   $cm^{-1}$ ) свидетельствуют о *S*-транс-конфигурации. В спектрах ЯМР  $^1H$  характеристичными сигналами являются сигналы протонов этоксигруппы ( $1.60$ – $4.28$  м.д.), винильного протона ( $6.10$ – $7.07$  м.д.), положение которого зависит от природы заместителя при  $\beta'$ -центре, что является критерием для определения направления азоциклизации с участием нитрофенилметиленового или его гетероаналога (пиридилметиленового) фрагмента субстрата.

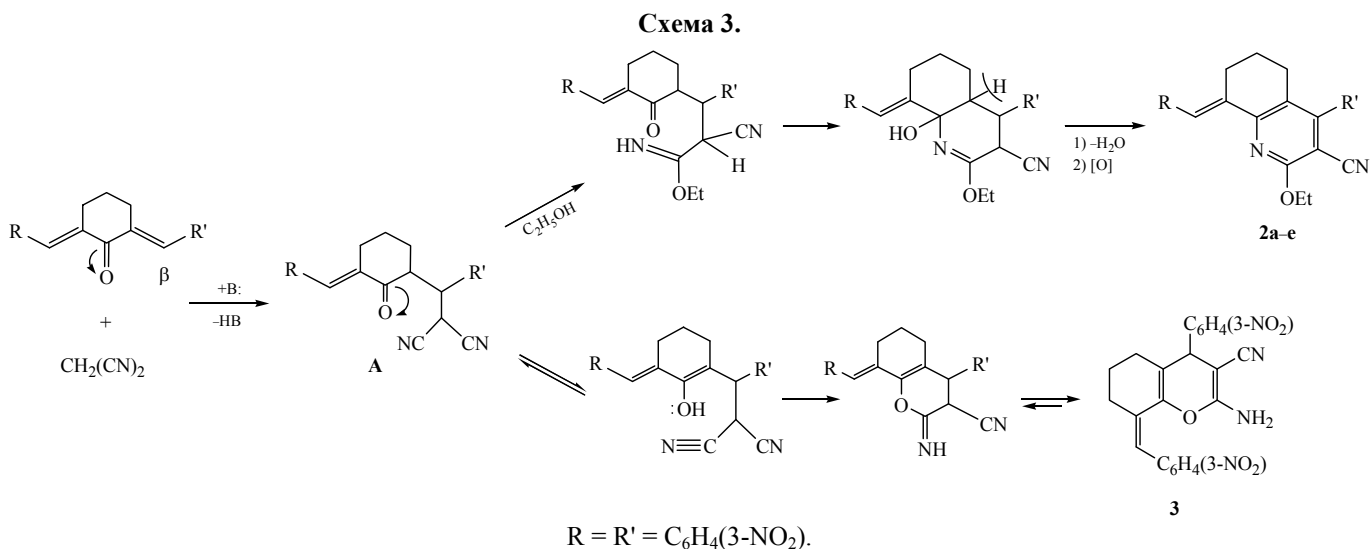
При введении в реакцию симметричного 2,6-(3-нитрофенилметилен)циклогексано-на (**1f**) в тех же условиях был получен продукт *O*-гетероциклизации – 2-мино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**3**) (схема 2).

В ИК спектре соединения **3** присутствуют характеристические полосы колебаний первичной аминогруппы ( $3207$ ,  $3264$   $cm^{-1}$ ), эфирной  $COC$  ( $1274$   $cm^{-1}$ ),  $C=C$  ( $1643$   $cm^{-1}$ ),  $C=CH$  ( $916$   $cm^{-1}$ ) связей, цианогруппы ( $2196$   $cm^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1H$  имеются сигналы протонов аминогруппы ( $\delta$ , 2*H*, 6.41 м.д.), *H*-4 ( $\delta$ , 4.63 м.д.), винильного протона ( $\delta$ , 6.60 м.д.). Наличие сигнала *H*-4 протона подтверждает енаминную форму таутомерии в соединении **3**, а не возможную иминную, для которой этот сигнал проявлялся бы в виде дублета.

С учетом литературных данных [6] образование продуктов *N*- и *O*-гетероциклизации можно представить через первоначальное присоединение активированной метиленовой компоненты к наиболее электроноакцепторному  $\beta$ -центру диенона с образованием по Михаэлю аддукта **A**, который далее присоединяет этанол (реакция проводится в растворе этанола) по цианогруппе, претерпевает внутримолекулярную азоциклизацию, дегидратацию, ароматизацию, что приводит к образованию

Схема 2.





гидрохинолинов **2a–e**, либо енолизируется (чему способствует наличие электроноакцепторных заместителей) с дальнейшей внутримолекулярной *O*-циклизацией (за счет благоприятного расположения гидроксильной и цианогрупп) и имино-енаминной таутомерией с образованием продукта **3** (схема 3).

Таким образом, терминальные заместители в диеноне (из-за электронных и пространственных факторов) определяют направление их реакций с мягким *S*-нуклеофильным реагентом (малондинитрилом), которые проходят как первичное нуклеофильное присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной *N*- или *O*-циклизацией.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на спектрометре Varian 400 МГц (400 МГц) в  $CDCl_3$ ,  $C_3D_6O$ , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках КВг. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube. Температуры плавления определяли в открытом капилляре. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, проявляли в УФ-свете и парах иода, элюент – бензол–этилацетат, 9:1. Используемые реактивы: циклогександиеноны получали по известной методике [4], перекристаллизовывали из этанола. Динитрил малоновой кислоты (хч), триэтиламин (ч), этанол (ч) – коммерческие продукты.

#### Соединения **2a–e**, **3** (общая методика).

Кипятили до затвердевания реакционной среды 2 ммоль диенона **1a–f**, 0.13 г (2 ммоль) динитрила малоновой кислоты, 5 мл этилового спирта и каталитические количества триэтиламина (2 капли). Выпавшие кристаллы промывали хлороформом, сушили на воздухе.

**2-Этокси-4-(3-нитрофенил)-8-фенилметилден-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2a).** Выход 0.27 г (33%), кристаллы зеленого цвета, т.пл. 204–206°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2905–2917 ( $CH_2CH_3$ ), 2829–2861 ( $CH_2$ , алиц.), 2195 (CN), 1660 (C=C), 1605, 1570, 1500 (пиридин), 1524 [ $\nu_s(NO_2)$ ], 1340 [ $\nu_{as}(NO_2)$ ], 941 [ $\delta(C=CH)$ ]. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: ( $C_3D_6O$ ): 1.61–1.70 м (5H,  $CH_3CH_2$ ,  $H^5$ ), 1.92–2.09 м (2H,  $H^6$ ), 2.14–2.29 м (2H,  $H^7$ ), 2.58–2.90 м (2H,  $CH_2CH_3$ ), 6.31 с (1H, =CH), 7.06–8.19 м (9H,  $H_{аром}$ ). Найдено, %: C 72.92; H 5.31; N 10.56.  $C_{25}H_{21}N_3O_3$ . Вычислено, %: C 72.99; H 5.11; N 10.22.

**2-Этокси-4-(3-нитрофенил)-8-(5-метилфуран-2-илметилден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2b).** Выход 0.27 г (32%), кристаллы зеленого цвета, т.пл. 180–182°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2922–2935 ( $CH_2CH_3$ ), 2835–2868 ( $CH_2$ , алиц.), 2194 (CN), 1641 (C=C), 1605, 1570, 1500 (пиридин), 1527 [ $\nu_s(NO_2)$ ], 1330 [ $\nu_{as}(NO_2)$ ], 1225 (C–O–C<sub>фуран</sub>), 945 [ $\delta(C=CH)$ ]. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $CDCl_3$ ): 1.60–1.73 м (5H,  $CH_3CH_2$ ,  $H^5$ ), 1.80–1.94 м (2H,  $H^6$ ), 2.14–2.23 м (2H,  $H^7$ ), 2.31 с (3H,  $CH_3$ ), 4.12–4.28 м (2H,  $CH_2CH_3$ ), 7.07 с (1H, =C–H), 6.12–6.53 м (2H,  $H_{фуран}$ ), 7.61–8.18 м (4H,  $H_{аром}$ ). Найдено, %: C 70.35; H 4.45; N 9.10.  $C_{25}H_{21}N_3O_4$ . Вычислено, %: C 70.26; H 4.92; N 9.84.

**2-Этоксид-4-(3-нитрофенил)-8-(4-метоксибензилметилден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2c).** Выход 0.24 г (27%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 190–192°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2926–2835 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2926–2835 ( $\text{CH}_2$ , алиц.), 2191 (CN), 1670 (C=C), 1605, 1570, 1500 (пиридин), 1521 [ $\nu_s(\text{NO}_2)$ ], 1348 [ $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ ], 927 [ $\delta(\text{C}=\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ): 1.60–1.68 м (5H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^5$ ), 1.88–2.00 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.10–2.18 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 3.78–3.83 м (5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.10 с (1H, =CH), 6.91–8.18 м (4H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Найдено, %: C 71.01; H 4.68; N 10.11.  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 71.23; H 4.57; N 9.59.

**2-Этоксид-4-(3-нитрофенил)-8-(фуран-2-илметилден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2d).** Выход 0.21 г (26%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 217–220°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2918–2929 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2827–2860 ( $\text{CH}_2$ , алиц.), 2187 (CN), 1658 (C=C), 1605, 1570, 1500 (пиридин), 1520 [ $\nu_s(\text{NO}_2)$ ], 1335 [ $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ ], 1231 (C–O–C<sub>фуран</sub>), 936 [ $\delta(\text{C}=\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.61–1.69 м (5H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^5$ ), 2.06–2.12 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.40–2.46 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 2.76–2.82 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.91 с (1H, =C–H), 6.14–7.41 м (7H,  $\text{H}_{\text{фуран}^+}$   $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Найдено, %: C 68.22; H 4.11; N 10.85.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 68.83; H 4.74; N 10.47.

**2-Этоксид-4-(2-пиридил)-8-(тиофен-2-илметилден)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрил (2e).** Выход 0.48 г (64%), кристаллы светлорозового цвета, т.пл. 218–220°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3068–3115 (C–S–C), 3030–3070 (C–N–C), 2920–2934 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2839–2870 ( $\text{CH}_2$ , алиц.), 2190 (CN), 1639 (C=C), 1605, 1570, 1500 (пиридин), 940 [ $\delta(\text{C}=\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.64–1.70 м (5H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^5$ ), 1.74–1.97 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.14–2.20 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 3.31–3.37 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.15 с (1H, =CH), 6.82–7.84 м (7H,  $\text{H}_{\text{пиридин}}$  +  $\text{H}_{\text{тиофен}}$ ).

Найдено, %: C 70.08; H 5.09; N 11.88; S 8.59.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 70.78; H 5.09; N 11.26; S 8.58.

**2-Амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилден)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (3).** Выход 0,36 г (42%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 221–224°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3264, 3207 ( $\text{NH}_2$ ), 2864–2918 ( $\text{CH}_2$ , алиц.), 2196 (CN), 1643 (C=C), 1523 [ $\nu_s(\text{NO}_2)$ ], 1350 [ $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ ], 1274 (C–O–C), 916 [ $\delta(\text{C}=\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.09–2.29 м (2H,  $\text{H}^5$ ), 2.53–2.62 м (2H,  $\text{H}^6$ ), 2.84–3.05 м (2H,  $\text{H}^7$ ), 4.63 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 6.41 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.60 с (1H, =CH), 7.61–8.24 м (8H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Найдено, %: C 64.01; H 4.10; N 13.70.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 64.19; H 4.19; N 13.02.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou J.-F., Tu S.-J., Fend J.-C. *J. Chem. Res.* **2001**, 7, 268. doi 10.3184/030823401103169874
2. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Shridhar Reddy M., Prasad A.R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9703. doi 10.1016/S0040-4039(02)02321-3
3. Zhou J.-F. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 99. doi 10.1081/SCC-120015564
4. Вацадзе С.З., Голиков А.Г., Кривенько А.П., Зык Н.В. *Усп. хим.* **2008**, 77, 707. doi 10.1002/chin.200905249
5. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Moghanian H., Keshavarsi N. *J. Saudi Chem. Soc.* **2015**, 19, 399. doi 10.1016/j.jscs.2012.05.001
6. Karimi-Jaberi Z., Pooladian B. *Sci. World J.* **2012**, 2012, Article ID 208796, 5.

# Cross-conjugated Dienon Derivatives of Cyclohexane in Reactions with Malonodinitrile. Synthesis of Substituted Hydroquinoline(Hydrochromene)Carbonitriles

N. O. Vasilkova\*, A. S. Kalugina, A. V. Nikulin, and A. P. Krivenko

*Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky  
410012, Russia, Saratov, ul. Astrakhanskaya 83, korp. 1  
\*e-mail: vasilkovano@mail.ru*

Received January 22, 2019; revised April 3, 2019; accepted April 12, 2019

Under basic catalysis, condensation of asymmetric dienones of the cyclohexane series with malonodinitrile proceeds selectively with the formation of substituted tetrahydroquinolinecarbonitriles. The interaction of 2,6-di-(3-nitrophenylmethylidene)cyclohexanone with malonodinitrile under the same conditions leads to substituted tetrahydrochromenecarbonitrile. The factors affecting the direction of the reactions, their selectivity, the route of formation of *N*- and *O*-heterocycles are discussed. The structure of the newly synthesized compounds was established using IR, NMR <sup>1</sup>H spectra.

**Keywords:** quinoline carbonitriles, dienones, malonodinitrile, <sup>1</sup>H NMR spectra, IR spectra, regioselectivity, cyclocondensation reactions