

АННЕЛИРОВАНИЕ ПИРИМИДИНОВОГО, ПИРИДИНОВОГО ЦИКЛА К ЗАМЕЩЕННЫМ 4*H*-ХРОМЕНАМ

© 2021 г. А. В. Никулин, А. А. Мещерякова, А. Е. Скляр, Н. О. Василькова*,
В. В. Сорокин, А. П. Кривенько

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Институт химии, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83 к. 1
*e-mail: vasilkovano@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2021 г.
После доработки 10.05.2021 г.
Принята к публикации 13.05.2021 г.

При взаимодействии 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом в условиях кислотного катализа получены продукты аннелирования по стороне C²–C³ субстратов – замещенные изомерные гексагидрохромено[2,3-*b*]пиримидин-4-оны с высокими выходами. Подход к гетероаннелированию по стороне C³–C⁴ осуществлен на примере реакции 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хроменил)малонитрила с 2-аминопиридином в условиях основного катализа с образованием замещенных хромено[3,4-*c*]пиридинкарбонитрилов в форме смеси amino- и иминотаутомеров. Строение синтезированных веществ, соотношение изомеров и таутомеров установлено методами ЯМР ¹H, ¹³C, двумерных корреляций (HMBC H¹/C¹³, HSQC H¹/C¹³, COSY H¹/H¹).

Ключевые слова: хромены, хроменкарбонитрилы, хроменопиримидиноны, хроменопиридинкарбонитрилы, ЯМР, ИК-спектры, таутомерия, изомерия

DOI: 10.31857/S051474922110013X

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения, включающие хроменопиримидиновый, хроменопиридиновый скелет, обладают различными видами фармакологической активности (антибактериальной, противовоспалительной, противотуберкулезной, гипотензивной, противогрибковой и др.) и иными практически полезными свойствами (лейкоформа красителей, фотоактивные материалы) [1–8], что обуславливает перспективность синтеза новых соединений указанного типа и поиск к ним новых подходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

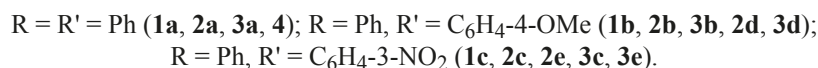
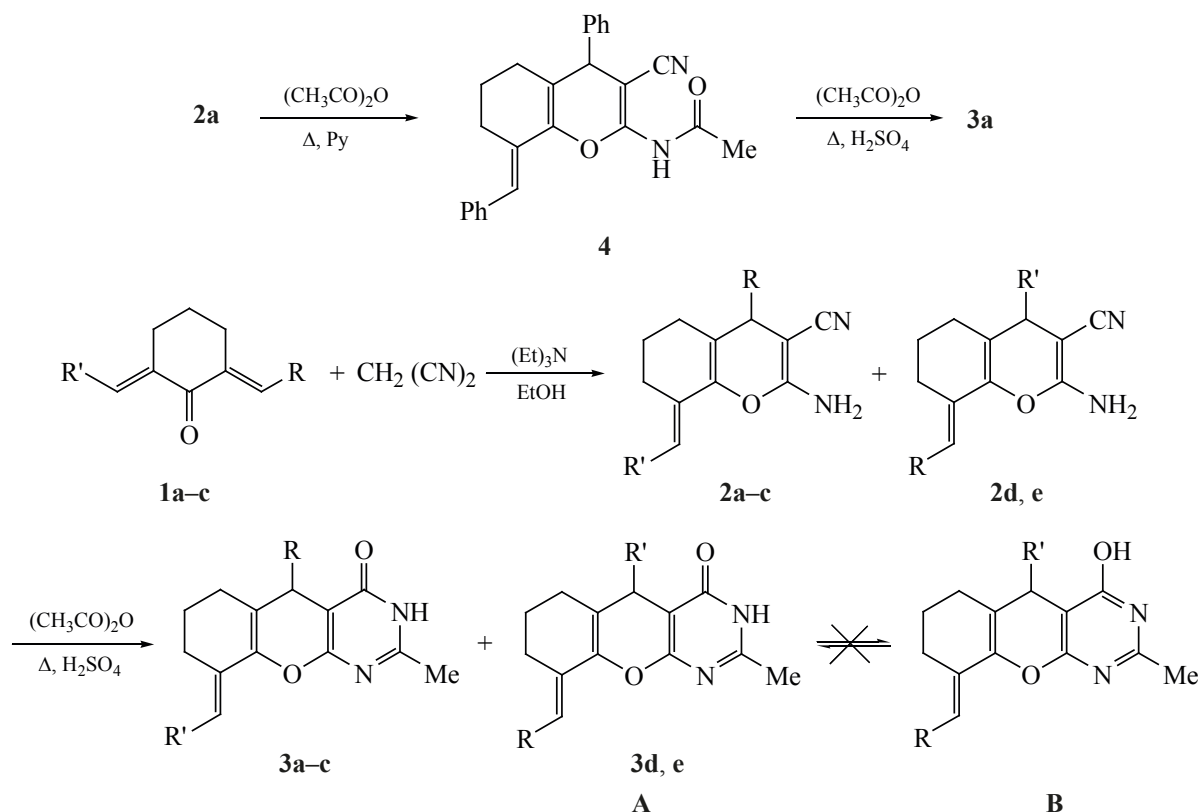
Одним из универсальных способов получения соединений ряда пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-она является реакция замещенных и аннелированных

2-амино-4*H*-пирано-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом и серной кислотой [9].

Нами впервые в качестве субстратов в этой реакции использовались 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2a–e**, полученные при конденсации 2,6-добензилиденциклогексанона (**1a**), 2-бензилиден-6-(4-метоксифенилметилиден)циклогексанона (**1b**) и 2-бензилиден-6-(3-нитрофенилметилиден)циклогексанона (**1c**) с малондинитрилом. На основе диенонов **1b**, с несимметричного строения получены изомерные по положению заместителей при атомах углерода C⁴ и C⁸ 2-аминотетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2b, d**.

При кипячении в течение 10–15 мин аминохроменкарбонитрилов с уксусным ангидридом (циклизирующий реагент и растворитель) в присут-

Схема 1



ствии каталитических количеств серной кислоты были выделены соответствующие продукты гетероциклизации с участием вицинальных аминно- и цианогрупп – замещенные гексагидрохромено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **3a–e** с высокими выходами (89–95%) (схема 1).

Состав и строение вновь синтезированных соединений **2** и **3** установлены на основе элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектров, двумерных корреляций HSQC, HMBC.

В ИК спектрах соединений **3a–e** в отличие от соединений **2a–e** отсутствует полоса поглощения цианогруппы (2200 см⁻¹) и наблюдается интенсивная полоса NH (3435 см⁻¹) и C=O групп (1672 см⁻¹) пиримидинового фрагмента.

В спектрах ЯМР ¹H появляется синглет протонов метильной группы (2.29–2.32 м.д.), сигнал NH-протона в виде уширенного синглета в области 12.94–13.03 м.д., наблюдается смещение H⁵-протона в слабopольную область (4.35–4.40 м.д.)

из-за акцепторного влияния пиримидинового фрагмента. Удвоение сигнала H⁵-протона для соединений **3b**, **d** и **3c**, **e** подтверждает существование их в виде 2 изомеров в соотношении **3b:3e** = 1.5:1 и **3c:3e** = 3:1 (по интегральной интенсивности), что соответствует соотношению исходных хроменокarbonитрилов (**2b:2d** = 1.5:1, **2c:2e** = 3:1).

В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы, характерные для атомов углерода метильной (20.99–21.21 м.д.), карбонильной групп (165.2–165.3 м.д.), наряду с сигналами атомов углерода алицикла, ароматического кольца.

В двумерном спектре HSQC ¹H/¹³C ключевыми являются корреляции метиновых протонов пиранового цикла с *sp*³-гибридным атомом углерода H⁵/C⁵ и метильной группы CH₃/C₃ (рис. 1).

Отличительной чертой HMBC ¹H/¹³C спектра (на примере соединения **3a**) является корреляция метинового протона H⁵ с сигналом атома углерода карбонильной группы (4.40 м.д./165.17 м.д.).

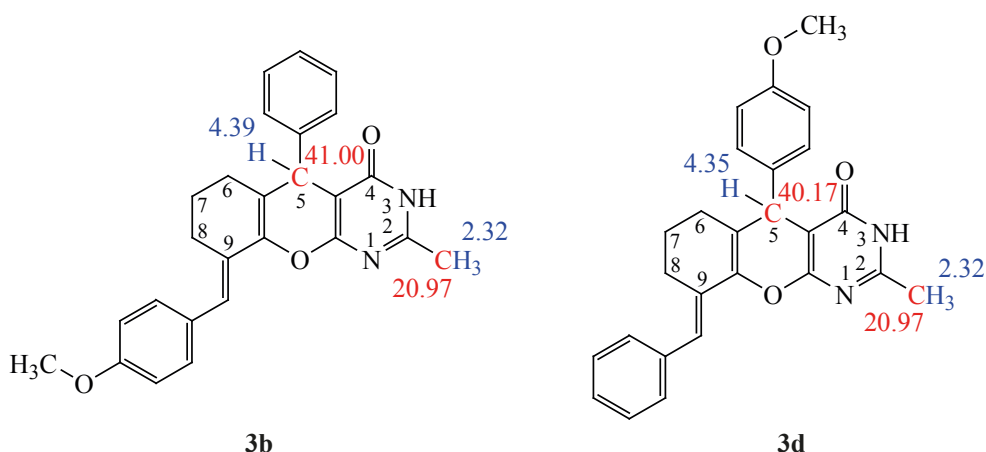


Рис. 1. Ключевые сигналы в спектре ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ 9-(4-метоксибензильден)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**3b**) и 9-бензильден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**3d**) (δ , м.д.)

Спектральные данные убедительно подтверждают лактамное строение соединений **3**, хотя можно было предположить возможность их существования в форме таутомеров **A**, **B** (лактим-лактамная таутомерия), чему могли способствовать проведение реакций в условиях кислотного катализа и формирование ароматического пиримидинового цикла. Лактамная форма **A** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H сигнала NH-протона (12.94–13.03 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C сигнала карбонильного атома углерода C=O (165.2–165.3 м.д.).

Образование хроменопиримидинов можно представить согласно схеме, предложенной для аналогично построенных систем [10], которая включает первоначальное *N*-ацелирование исходного аминокроменкарбонитрила с последующей тандемной внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера–Димрота.

В подтверждение этой схемы нами при взаимодействии хроменкарбонитрила **2a** с уксусным ангидридом в присутствии в качестве катализатора пиридина получен продукт ацелирования 2-ацетиламино-8-бензильден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**4**), который далее в условиях кислотного катализа $[(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}, \text{H}^+]$ преобразовывался в ожидаемый хроменопиримидин **3a**.

Подход к синтезу гетероаннелированных по связи C³–C⁴ 4*H*-хроменкарбонитрилов осуществ-

влен нами на примере использования в качестве субстрата 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хроменил)малонитрила (**5**) [11] и 2-аминопиридина в качестве циклизующего реагента. Реакция протекает при кипячении эквимольного соотношения реагентов в изопропиловом спирте в условиях основного катализа с образованием продуктов гетероциклизации в виде смеси таутомеров 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10*b*-тетрагидро-1*H*-хромено[3,4-*c*]пиримидин-1-карбонитрила (**6a**) и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10*b*-тетрагидро-1*H*-хромено[3,4-*c*]пиримидин-1-карбонитрила (**6b**) при соотношении amino- и иминотаутомеров 1:1 с суммарным выходом 70% (схема 2).

С помощью спектра ЯМР ^1H и двумерных корреляций (HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ и HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) установлено, что из возможных таутомерных форм реализуются соединения **6a** и **6b**. В спектре ЯМР ^1H для последних характерными являются синглеты протонов аминогрупп 6.64 м.д. (для соединения **6a**) и 6.17 м.д. (для соединения **6b**), а также дублеты вицинальных протонов H^{10b} , H^1 (5.07, 4.81 м.д.).

В двумерном спектре COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ обнаружены кросс-пики вицинальных протонов $\text{H}^{10b}/\text{H}^1$ (5.07/4.81 м.д.), которые коррелируют в спектре HSQC с sp^3 -гибридизованными атомами углерода C^{10b} (5.07/35.77 м.д.) и C^1 (4.81/29.98 м.д.).

В спектре HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (рис. 2) отмечена корреляция протона $\text{H}^1/\text{C}^{10b}$, H^1/CN и $\text{H}^{10b}/\text{C}^1$, $\text{H}^{10b}/$

дарт ТМС. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе VarioMICROcube (Германия). Температуры плавления определяли в открытом капилляре. Мониторинг реакций осуществляли по ТСХ; пластины FlukaSilicagel/TLC-cards 254 нм, проявляли в УФ-свете и парах йода; элюент гексан–этилацетат–хлороформ, 2:2:1.

2-Амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**2a**) получали по методике [12], 2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малононитрил (**5**) – по методике [11].

2-Амино-4-фенил-8-(4-метоксифенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2b), 2-амино-4-(4-метоксифенил)-8-фенилметилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2d). Диенон **1b** (0.69 г, 2.27 ммоль), малонодинитрил (0.15 г, 2.27 ммоль), 15 мл этанола и каталитические количества триэтиламина (3 капли) кипятили 8 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0.35 г (42%), т.пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3466, 3365 (NH_2), 2918–2835 (CH_2), 2187 (CN), 1668–1631 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1251 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.56–1.66 м (2H, H^5), 1.85–1.95 м (2H, H^7), 2.56–2.72 м (2H, H^6), 3.78 с, 3.80 с (3H, OCH_3), 3.93 с, 3.97 с (1H, H^4), 6.11 с, 6.14 с (2H, NH_2), 6.95 с, 7.00 с (1H, $=\text{CH}$), 6.90–7.39 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 113.9 (CN). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, м.д./м.д.: 1.61/22.70 (H^5/C^5); 1.91/28.62 (H^7/C^7); 2.65/26.97 (H^6/C^6); 3.78/54.54, 3.80/54.54 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$); 3.93/42.79, 3.97/43.32 (H^4/C^4); 6.95/113.6, 7.00/122.8 ($\text{HC}=\text{HC}$). Найдено, %: C 77.37; H 5.51; N 8.03. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.84; H 5.95; N 7.57.

2-Амино-4-(3-нитрофенил)-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2c), 2-амино-4-фенил-8-(3-нитрофенилметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (2e). Диенон **1c** (0.72 г, 2.27 ммоль), малонодинитрил (0.15 г, 2.27 ммоль), 15 мл ДМФА и каталитические количества пиперидина (3 капли) кипятили 6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0.75 г (86%), т.пл. 221–224°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3431, 3331 (NH_2), 2932–2833 (CH_2), 2190 (CN), 1672–1635 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1525 ($\nu_{\text{ас}} \text{NO}_2$), 1350 ($\nu_{\text{с}} \text{NO}_2$), 1257

(C–O–C). Спектр ЯМР ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 1.60–1.74 м (2H, H^5), 1.86–1.98 м (2H, H^7), 2.54–2.79 м (2H, H^6), 4.02 с, 4.27 с (1H, H^4), 6.06 с, 6.21 с (2H, NH_2), 7.06 с, 7.11 с (1H, $=\text{CH}$), 7.25–8.18 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д.: 111.0 (CN). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$), δ , м.д./м.д.: 1.67/22.16 (H^5/C^5); 1.92/28.87 (H^7/C^7); 2.66/26.66 (H^6/C^6); 4.02/43.70, 4.27/43.30 (H^4/C^4); 7.06/123.1, 7.11/120.1 ($=\text{CH}/=\text{CH}$). Найдено, %: C 77.37; H 5.51; N 8.03. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.84; H 5.95; N 7.57.

2-Ацетиламино-4-фенил-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрил (4). Хроменкарбонитрил **2a** (0.34 г, 1 ммоль), уксусный ангидрид (2.16 г, 21.2 ммоль) и пиридин (0.25 мл, 3.1 ммоль) кипятили 2 ч. Реакционную массу заливали водой, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе. Выход 0.18 г (50%), т.пл. 141–142°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3483–3417, 1593 (CONH), 2219 (CN), 1682 (CONH), 1645, 1494, 1455 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1244 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3): 1.60–1.71 м (2H, H^5), 1.95–2.09 м (2H, H^7), 2.48 с [3H, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$], 2.57–2.77 м (2H, H^6), 4.20 с (1H, H^4), 6.83 с (1H, $=\text{CH}$), 6.99 с (1H, $\text{NHC}=\text{O}$), 7.25–7.43 м (10 $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.01 (C^5), 25.18 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 25.19 (C^6), 26.84 (C^7), 45.43 (C^4), 113.87 (CN), 123.81 ($=\text{CH}$), 127.2, 128.2, 129.1, 129.3 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.5 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.65/21.72 (H^5/C^5), 2.02/26.84 (H^7/C^7), 2.48/25.18 [$\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3/\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$], 2.67/25.19 (H^6/C^6), 4.20/45.43 (H^4/C^4), 6.83/123.7 ($=\text{CH}/=\text{CH}$). Спектр ЯМР НМВС $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.20/26.93 (H^4/C^6), 4.20/113.9 (H^4/CN), 6.83/27.01 ($=\text{CH}/\text{C}^7$), 6.83/27.01 ($=\text{CH}/\text{C}^7$), 6.83/142.9 ($=\text{CH}/\text{C}^8$). Найдено, %: C 78.03; H 5.64; N 7.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.53; H 5.46; N 7.33.

Соединения 3a–e (общая методика). а. Аминохроменкарбонитрил **2a–e** (1 ммоль), уксусный ангидрид (10 ммоль), каталитические количества серной кислоты (0.1 ммоль) кипятили 10 мин и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе.

5-Фенил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (3a). Выход 0.18 г (50%), т.пл. 262–265°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 3435, 1592 (NH), 1606, 1488, 1449 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1254 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.02–2.12 м (2H, H^8), 2.29 с (3H, CH_3), 2.59–2.77 м (2H, H^7), 4.40 с (1H, H^5), 7.18 с (1H, =CH), 7.20–7.35 м (10 $\text{H}_{\text{аром}}$), 12.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.99 (CH_3), 22.53 (C^6), 27.39 (C^8), 26.98 (C^7), 41.20 (C^5), 123.1 (=CH), 128.1, 128.2, 128.6, 129.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.2 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.65/22.53 (H^6/C^6), 2.07/27.39 (H^8/C^8), 2.29/20.99 (CH_3/C^3), 2.67/26.98 (H^7/C^7), 4.40/41.20 (H^5/C^5), 7.18/123.1 (=CH/=CH). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.40/27.64 (H^5/C^6), 4.19/57.54 (H^5/C^5), 4.40/142.9 (H^5/C^9), 4.40/165.2 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.19/27.08 (=CH/ C^7), 7.19/142.8 (=CH/ C^9). Найдено, %: C 78.72; H 5.24; N 6.97. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.53; H 5.46; N 7.33.

б. 2-Ацетиламино-4-фенил-8-бензилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (4) (0.05 г, 0.1 ммоль, укусный ангидрид (0.27 г, 2.7 ммоль), каталитические количества серной кислоты (0.27 ммоль) кипятили 10 мин и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, этиловым спиртом и сушили на воздухе. Выход 0.02 г (40%), т.пл. 262–265°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 1592 (NH), 1606, 1488, 1449 ($\text{C}=\text{C}_{\text{сопр}}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1254 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.02–2.12 м (2H, H^8), 2.29 с (3H, CH_3), 2.59–2.77 м (2H, H^7), 4.40 с (1H, H^5), 7.18 с (1H, =CH), 7.20–7.35 м (10 $\text{H}_{\text{аром}}$), 12.94 с (1H, NH).

9-(4-Метоксифенилметилен)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиридин-4-он (3b) и 9-бензилиден-2-метил-5-(4-метоксифенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиридин-4-он (3d). Выход 0.39 г (95%), т.пл. 233–235°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3430, 1598 (NH), 1642, 1410 ($\text{C}=\text{C}$), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1266 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.70 м (2H, H^6), 2.06–2.10 м (2H, H^8), 2.32 с (3H, CH_3), 2.60–2.76 м (2H, H^7), 3.75 с, 3.81 с (3H, OCH_3), 4.35 с, 4.39 с (1H, H^5), 7.13 с, 7.18 с (1H, =CH), 7.12–7.39 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.21 (CH_3), 27.21 (C^8), 22.18 (C^6), 26.76 (C^7), 40.41, 41.33, (C^5), 55.21, 55.25 (OCH_3), 122.8, 123.1 (=CH), 128.1, 128.2,

128.6, 129.4, 129.5, 129.9, 130.7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.3 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.65/22.18 (H^6/C^6), 2.05/27.21 (H^8/C^8), 2.32/20.97 (CH_3/C^3), 2.68/26.76 (H^7/C^7), 3.75/54.95, 3.81/54.99 ($\text{OCH}_3/\text{OCH}_3$), 4.35/40.17, 4.39/41.00 (H^5/C^5), 7.18/123.1, 7.13/122.8 (=CH/=CH). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.35/26.76 (H^5/C^7), 4.35/142.5 (H^5/C^9), 4.35/165.3 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.18/26.76 (=CH/ C^7), 7.18/41.00 (=CH/ C^5), 7.18/142.5 (=CH/ C^9). Найдено, %: C 75.23; H 5.54; N 7.23. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.71; H 5.86; N 7.01.

9-Бензилиден-2-метил-5-(3-нитрофенил)-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиридин-4-он (3с) и 9-(3-нитрофенилметилен)-2-метил-5-фенил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиридин-4-он (3е). Выход 0.33 г (77%), т.пл. 268–271°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3414, 1599 (NH), 1644, 1453 ($\text{C}=\text{C}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$), 1526 ($\nu_{\text{ас}}\text{NO}_2$), 1348 ($\nu_{\text{с}}\text{NO}_2$), 1260 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60–1.74 м (2H, H^6), 1.99–2.15 м (2H, H^8), 2.33 с, 2.37 с (3H, CH_3), 2.62–2.82 м (2H, H^7), 4.41 с, 4.56 с (1H, H^5), 7.19 с, 7.40 с (1H, =CH), 7.21–8.25 м (9 $\text{H}_{\text{аром}}$), 12.88 с, 13.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.32, 21.36 (CH_3), 22.26 (C^6), 26.59 (C^7), 27.23 (C^8), 41.29, 41.38, (C^5), 122.50, 120.84 (=CH), 126.3, 127.1, 127.6, 128.1, 128.3, 128.5, 129.4, 129.7, 135.3, 135.6 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 165.08, 165.14 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 1.66/22.26 (H^6/C^6), 2.10/27.23 (H^8/C^8), 2.33/21.26, 2.37/21.39 (CH_3/C^3), 2.71/26.77 (H^7/C^7), 4.42/41.48, 4.56/41.34 (H^5/C^5), 7.40/122.35, 7.19/120.89 (=CH/=CH). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.42/27.43 (H^5/C^8), 4.42/142.38 (H^5/C^9), 4.42/165.08 ($\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$), 7.40/26.60 (=CH/ C^7), 7.18/41.49 (=CH/ C^5), 7.40/142.47 (=CH/ C^9). Найдено, %: C 69.71; H 4.54; N 9.66. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.25; H 4.95; N 9.83.

5-Амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрил (6a), 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрил (6b). 2-(2-Амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрил (5) (0.35 г, 1.8 ммоль), 2-аминопиридин (0.17 г, 1.8 ммоль) и каталитические количества триэтиламина (3 капли) кипятили в изопропиловом спирте 4 ч. Выпавшие кристаллы промывали водой и су-

шили на воздухе. Выход 0.42 г (70%), т.пл. 295–296°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3483, 1643.35 (NH); 2200 (CN); 3182.55; 1598.99; 1566.20; 1490.97 (Ar); 1234 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.88 с, 3.30 с (1H, NH), 5.07 д (1H, H^{10b} , J 3.6 Гц), 4.81 д (1H, H^1 , J 3.6 Гц), 6.64 с, 6.17 с (2H, NH_2), 7.23–8.30 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$, δ , м.д./м.д.: 5.07/4.81 ($\text{H}^{10b}/\text{H}^1$). Спектр ЯМР HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.81/29.98 (H^1/C^1), 5.07/35.77 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10b}$). Спектр ЯМР HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, δ , м.д./м.д.: 4.81/35.77 ($\text{H}^1/\text{C}^{10b}$), 4.81/117.63 (H^1/CN), 5.07/29.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^1$), 5.07/84.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{4a}$), 5.07/112.11 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10a}$), 5.07/129.30 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{10}$), 5.07/152.10 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^2$), 5.07/156.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^{6a}$), 5.07/160.98 ($\text{H}^{10b}/\text{C}^5$), 5.07/117.63 (H^{10b}/CN). Найдено, %: C 64.87; H 3.11; N 26.43; $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 65.44; H 4.27; N 25.54.

ВЫВОДЫ

Нами получены новые примеры азогетероаннирования к 4H-хроменам по стороне $\text{C}^2\text{--C}^3$ или по стороне $\text{C}^3\text{--C}^4$ с образованием хроменопиридинонов, хроменопиридинов линейного и углового строения, содержащих замещающие группы, перспективных для дальнейшей модификации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулин Александр Владиславович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2123-4960>

Мещерякова Анна Аркадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8039-1106>

Скляр Анна Евгеньевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7272-4575>

Василькова Наталья Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9437-0704>

Сорокин Виталий Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5861-3307>

Кривенько Адель Павловна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bedair A.H., Emam H.A., El-Hady N.A. *Farmaco.* **2001**, *56*, 965–973. doi 10.1016/S0014-827X(01)01168-5
2. Khafagy M.M., Abd El-Wahab A.H.F., Eid F.A. *Farmaco.* **2002**, *57*, 715–722. doi 10.1016/S0014-827X(02)01263-6
3. Mobinikhaledia A., Foroughifar N., Mosleha T., Hamta A. *Iran. J. Pharm. Res.* **2014**, *13*, 873–879.
4. Núñez-Vergara L.J., Squella J.A., Navarrete-Encina P.A., Vicente-García E., Preciado S., Lavilla R. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4761–4785. doi 10.2174/092986711797535272
5. Fouad S.A., Hessein S.A., Abbas S.Y., Farrag A.M., Ammar Y.A. *Croat. Chem. Acta.* **2018**, *91*, 99–108. doi 10.5562/cca3266
6. Oliveira-Pinto S., Pontes O., Lopes D., Sampaio-Marques B., Costa M.D., Carvalho L., Costa M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *100*, 103942. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103942
7. Mohareb R.M., Megally Abdo N.Y., Gamaan M.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2512–2527. doi 10.1002/jhet.3966
8. Magar T.B.T., Seo S.H., Kadayat T.M., Jo H., Shrestha A., Bist G., Katila P., Kwon Y., Lee E.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1909–1919. doi 10.1016/j.bmc.2018.02.035
9. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 2223–2226. doi 10.1007/s11172-008-0308-0
10. Karimi N., Davoodnia A. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 1–5. doi 10.1515/hs-2017-0228
11. Yadav S., Srivastava M., Rai P., Singh J., Prasad Tiwari K., Singh J. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 4556–4561. doi 10.1039/c5nj00002e
12. Jin T.S., Zhao L.B., Li T.S. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1859–1863. doi 10.1081/SCC-200064898

Annellation of the Pyrimidine and Pyridine Cycle to Substituted 4*H*-Chromenes

A. V. Nikulin, A. A. Meshcheryakova, A. E. Sklyar, N. O. Vasilkova*,
V. V. Sorokin, and A. P. Krivenko

*Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky (SSU),
Institute of Chemistry, ul. Astrakhanskaya, 83/1, Saratov, 410012 Russia
e-mail: vasilkovano@mail.ru

Received April 28, 2021; revised May 10, 2021; accepted May 13, 2021

The reaction of 2-amino-tetrahydro-4*H*-chromene-3-carbonitriles with acetic anhydride under conditions of acid catalysis yielded annellation products on the C²–C³ side of the substrates – substituted isomeric hexahydrochromeno [2,3-*b*]pyrimidin-4-ones in high yields. The approach to heteroannulation on the C³–C⁴ side was carried out by the example of the reaction of 2-(2-amino-3-cyano-4*H*-chromenyl) malononitrile with 2-aminopyridine under basic catalysis conditions to form substituted chromeno[3,4-*c*]pyridinecarbonitriles in the form mixtures of amino and iminotautomers. The structure of the synthesized substances, the ratio of isomers and tautomers was established using ¹H, ¹³C NMR methods, two-dimensional correlations (HMBC H¹/C¹³, HSQC H¹/C¹³, COSY H¹/H¹).

Keywords: chromene, chromenecarbonitriles, chromeneopyrimidinones, chromenepyridinecarbonitriles, NMR, IR spectra, tautomerism, isomerism