

Бобровский Сергей Игоревич

Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

27 сентября 2015 года

Дата приема к защите

3 октября 2018 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

5 октября 2018 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



БОБРОВСКИЙ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ САЛИЦИЛОВЫХ
АЛЬДЕГИДОВ И С-Н КИСЛОТ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Отдела химии нестабильных молекул и малых циклов Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник лаборатории
аналогов карбенов и родственных интермедиатов
Элинсон Михаил Николаевич
(ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
кафедры медицинской химии и
тонкого органического синтеза,
Аверина Елена Борисовна
(Химический ф-т МГУ им. М. В. Ломоносова)

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории тонкого органического синтеза,
отдела элементоорганических соединений
Колдобский Андрей Борисович
(ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмиянова)

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита диссертации состоится "5" декабря 2018 г. в "11:00" часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «10» октября 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук,
профессор РАН



А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Мультикомпонентные и домино-реакции прочно заняли свое место в ряду современных экологически безопасных, технологичных и ресурсосберегающих методов органического синтеза. Их роль, принимая во внимание преимущества перед классическим органическим синтезом с точки зрения экологии, в будущем должна возрасти в еще большей степени.

Отличительная особенность таких реакций заключается в том, что в смеси 3-х и более компонентов происходит строго последовательное взаимодействие между реагентами: первоначально одно вещество реагирует с другим, а затем полученный интермедиат вступает в реакцию с третьим компонентом и т.д. При этом выходы целевых соединений обычно высоки (более 80%). Учитывая, что полученные соединения обычно просто отфильтровываются и высушиваются, данный вид превращений представляет наибольший интерес для практики, с точки зрения экологии, а также экономии ресурсов и времени.

Одним из наиболее интенсивно развивающихся современных направлений органического синтеза являются “solvent-free” и “on-water” каскадные и мультикомпонентные реакции. Это новое перспективное направление исследований, которое в последние годы привлекает все больший интерес химиков-органиков.

Салициловые альдегиды широко применяются в органическом синтезе. Так, салициловый альдегид является исходным соединением в производстве кумарина, промежуточным продуктом в синтезе различных красителей и инсектицидов. Салициловые альдегиды вступают в конденсацию Кневенагеля с соединениями, содержащими активные метиленовые группы и образуют циклические интермедиаты, используемые в синтезе биологически активных соединений, например, 2-амино-4Н-хроменов.

Различные превращения С-Н кислот являются важным разделом в арсенале средств современной синтетической органической химии. Так, анионы С-Н кислот конденсируются с карбонильными соединениями с образованием активированных олефинов – прекурсоров природных и биологически активных соединений.

Цель работы. Данная диссертационная работа посвящена детальному исследованию мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот, катализируемых основаниями.

Научная новизна работы. Предложены и осуществлены «on-solvent» процессы проведения мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и различных С-Н кислот в мягких условиях. Проведено систематическое исследование мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов и С-Н кислот в присутствии спирта с использованием основных катализаторов.

Обнаружена мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она в неизвестные ранее 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)-4Н-хромен-3-карbonитрилы. Осуществлена псевдо-четырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х молекул малононитрила в неизвестные ранее 4-[2-(дицианометилен)циклические или гетероциклические]-2-амино-4Н-хромены с высокими выходами. Проведена псевдо-четырехкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х молекул малононитрила в неизвестные ранее спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы. Реализована быстрая (3 мин) и эффективная мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в неизвестные ранее пирано[3,2-*c*]хинолины с высокими выходами.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке новых “on-solvent” методов получения из простых соединений – салициловых альдегидов и С-Н кислот бициклических гетероциклических систем, активно взаимодействующих с биологическими

рецепторами, проявляющих фармакологические свойства и широко известных как “privileged medicinal scaffolds”.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по каскадным и мультикомпонентным реакциям салициловых альдегидов и С-Н кислот. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно выделял и очищал конечные соединения. Диссертант участвовал в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации докладывались на II Российской конференции по медицинской химии “MedChem-2015” (Новосибирск, 2015 г), и на кластере конференций по органической химии “ОргХим-2016”, (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016 г). По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе статей – 4, тезисов – 4.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Диссертация содержит 125 страниц, 16 таблиц, 52 схемы; список литературы включает 109 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

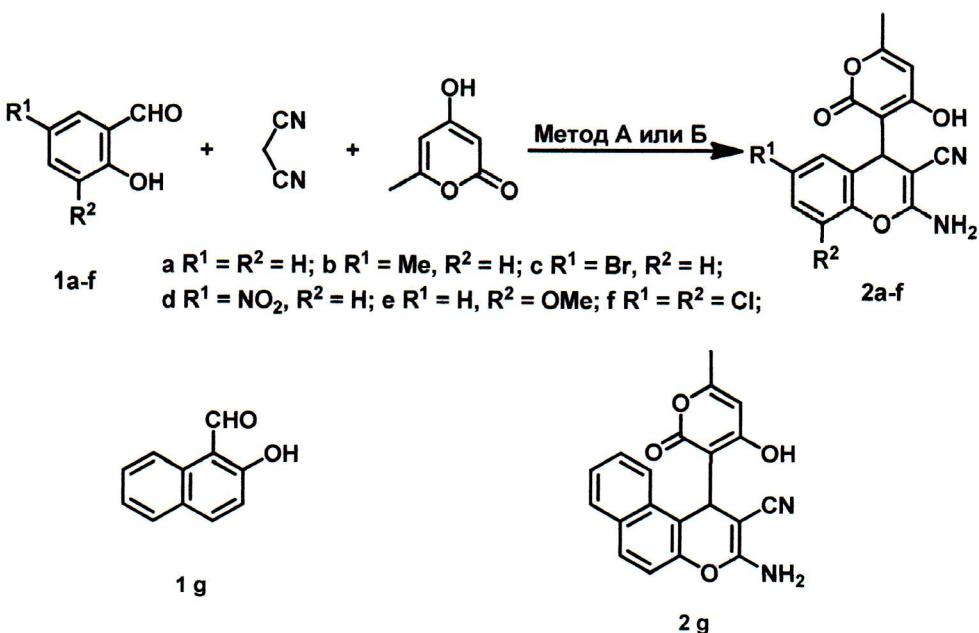
1. Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в замещенные 2-амино-4Н-хромены.

1.1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2Н-пиран-3-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрилы.

2-Амино-4Н-хромены, содержащие нитрильную группу, используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака.

2-Амино-4Н-хроменовый фрагмент широко представлен в различных природных соединениях, таких как алкалоиды, флавоноиды, токоферолы и антоцианы. В последние годы функционально замещенные 2-амино-4Н-хромены активно используются для синтеза перспективных в области биомедицинской химии соединений. Постоянно растущий интерес к 2-амино-4Н-хроменам, содержащим нитрильную группу, обусловлен их применением в лечении воспалительных заболеваний человека, ассоциированных с активностью белка TNF α , таких как ревматоидные и псориатические артриты, а также в терапии рака.

На первом этапе данного исследования была изучена мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (Схема 1, Метод А или метод Б; Таблица 1).



Метод А: NaOAc, EtOH, 30 мин., т. комн.

Метод Б: NaOAc или KF, в ступке, 15 мин., т. комн.

Схема 1

Ранее неизвестные 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2a-g** были впервые получены при проведении этого исследования с выходами 85-96% в мягких условиях (при комнатной температуре) в этаноле (Метод А, Таблица 1).

Было установлено, что проведение реакции при перемешивании в этаноле в присутствии 10 мол. % NaOAc в качестве катализатора обеспечивает оптимальные условия получения 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрила **2a** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) (выход 96%) в течение 30 мин.

В найденных оптимальных условиях мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в этаноле приводит к соответствующим ранее неизвестным 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилам **2** с выходами 86-99% за 30 мин (Схема 1, Таблица 1).

Таблица 1. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4*H*-хромены **2a-g**^[a].

Салициловый альдегид	Время, мин	2-амино-4 <i>H</i> -хромен	Выход (%) ^[b]
1a	60	2a	96
1a	30	2a	96
1a	15	2a	72
1b	30	2b	87
1c	30	2c	86
1d	30	2d	94
1e	30	2e	88
1f	30	2f	92
1g	30	2g	99

[a] Метод А: 5 ммоль салицилового альдегида, 5 ммоль малононитрила, 5 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 0.5 ммоль NaOAc, 10 мл этанола, комнатная температура, 30 мин

[b] Выход выделенных 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **2a-g**.

Структура соединений **2a-g** была подтверждена данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединения **2d** также данными рентгеноструктурного анализа (PCA) (Рис. 1).

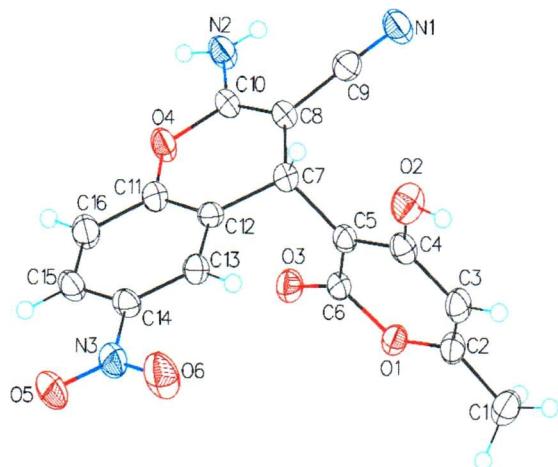


Рис. 1. Общий вид соединения **2d** в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых вращений (*p* = 50%).

На следующем этапе работы была исследована мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салицилового альдегида **1a**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил **2a**. Реакцию проводили при растирании в ступке в присутствии KF в качестве катализатора с добавкой этанола в течение 15 мин.

В найденных оптимальных “on-solvent” условиях (10 мол. % KF в качестве катализатора, 2 мл этанола, растирание в ступке, время реакции – 15 мин), замещенные 2-амино-4*H*-хромены **2a-g** были получены с высокими (80-90%) выходами в течение всего лишь 15 мин (Таблица 2). Следует отметить, что в этих условиях KF оказался более эффективным катализатором по сравнению с NaOAc.

Таблица 2. Мультикомпонентная “on-solvent” трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4*H*-хромены **2a-g**^[a].

Салициловый альдегид	2-амино-4 <i>H</i> -хромен	Выход (%) ^[b]
1a	2a	90
1b	2b	82
1c	2c	83
1d	2d	86
1e	2e	80
1f	2f	88
1g	2g	90

[a] Метод В: 2 ммоль салицилового альдегида **1**, 2 ммоль малононитрила, 2 ммоль 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 0.2 ммоль KF, 2 мл этанола, растирание в ступке при комнатной температуре в течение 15 мин.

[b] Выход выделенных 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **2a-g**.

Предложен следующий механизм для катализируемой KF мультикомпонентной трансформации из салициловых альдегидов **1**,

малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены **2** (Схема 2).

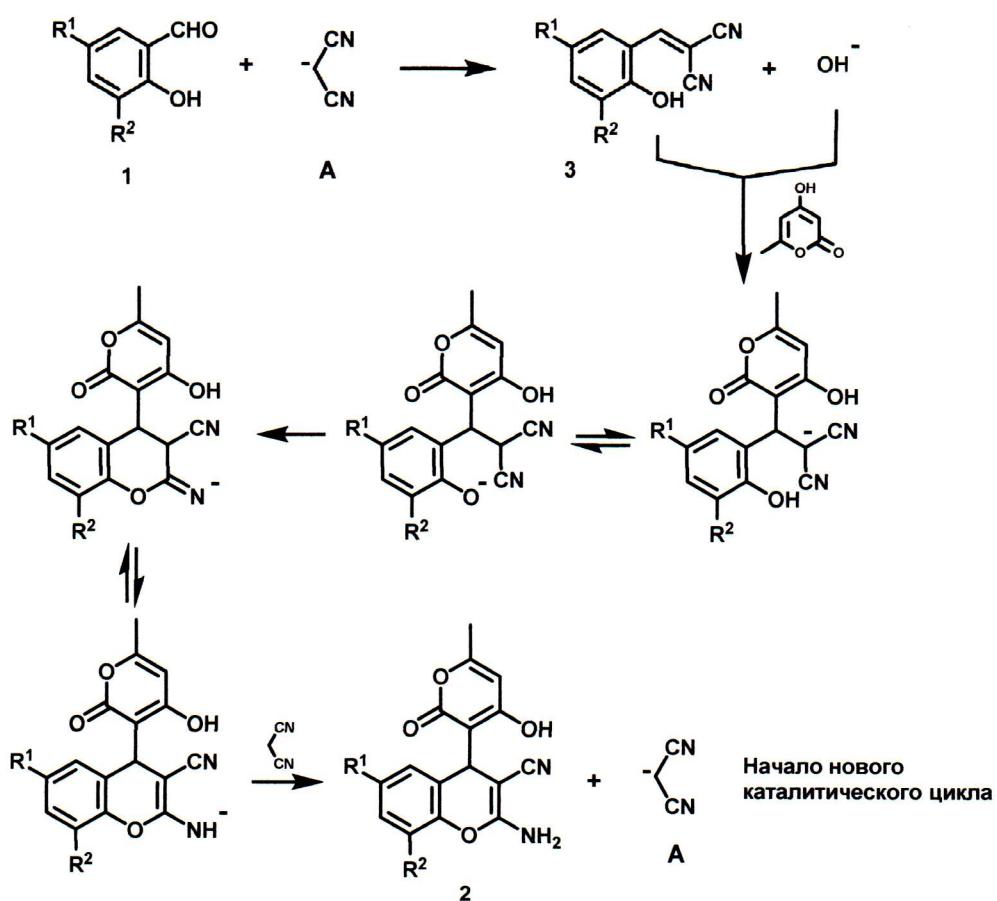


Схема 2

Инициирование катализического цикла начинается с депротонирования малононитрила под действием KF, которое приводит к образованию аниона малононитрила **A**. Затем происходит конденсация Кневенагеля аниона **A** с салициловым альдегидом **1** с отщеплением гидроксид аниона и образованием аддукта Кневенагеля **3**. Последующее катализируемое гидроксид-анионом присоединение по Михаэлю 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она к аддукту Кневенагеля **3** приводит к 4-пиранозамещенному 2-амино-4*H*-хромену **2** с регенерацией аниона малононитрила, который начинает новый катализический цикл.

Таким образом, ацетат натрия или фторид калия, используемые в качестве катализатора, способствуют протеканию быстрой и селективной мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 4-пиранозамещенные 2-амино-4*H*-хромены.

хромены **2**. Этот процесс реализован как в этиловом спирте (катализатор NaOAc), так и в “on-solvent” (спиртовая эмульсия, KF) условиях с высокими выходами. Этот новый процесс открывает удобный и эффективный одностадийный способ получения нового типа замещенных 2-амино-4H-хроменов, являющихся перспективными соединениями для лечения различных воспалительных процессов, а также в других видах биомедицинской практики, характерной для использования 2-амино-4H-хроменов.

Полученные результаты представляют собой новую синтетическую концепцию применения “on-solvent” реакций в мультикомпонентных процессах и позволяют сочетать их экологические преимущества с синтетическими достоинствами мультикомпонентных процессов.

1.2. Псевдо-четырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х молекул малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы.

На следующем этапе исследований мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот была изучена псевдо-четырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х эквивалентов малононитрила в 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилы **5a-l** в мягких условиях (Схема 3).

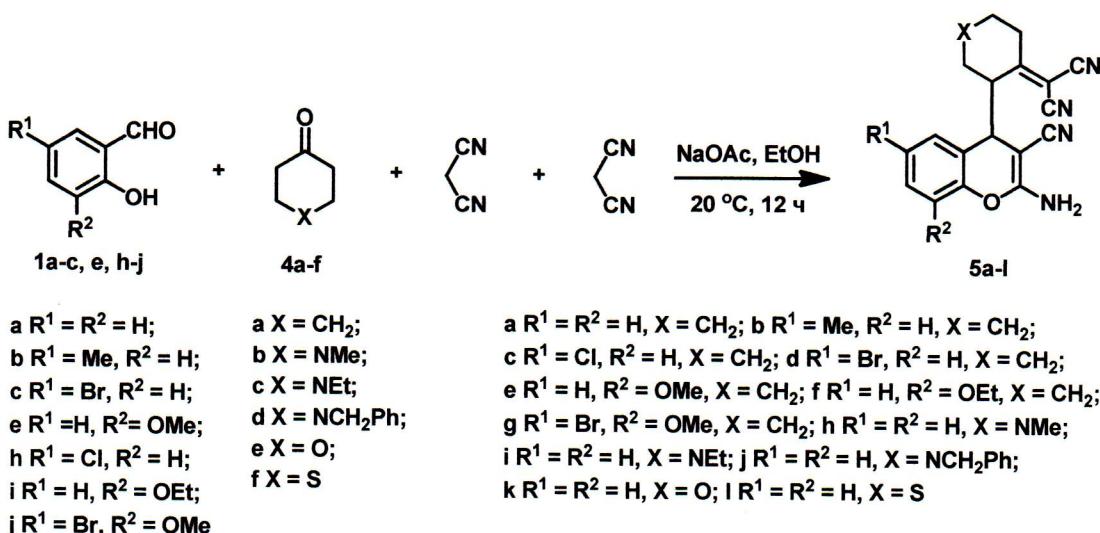


Схема 3

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной трансформации с образованием 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрила **5a** на примере взаимодействия салицилового альдегида **1a**, циклогексанона **4a** и 2-х эквивалентов малононитрила в присутствии основания с добавкой этанола. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при перемешивании салицилового альдегида **1a**, циклогексанона **4a** и 2-х эквивалентов малононитрила в течение 12 ч при комнатной температуре в присутствии NaOAc в качестве основного катализатора в эмульсии этанола.

В найденных оптимальных условиях мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила приводит к ранее неизвестным 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилам **5a-l** с выходами 72-93% (Схема 3, Таблица 3).

Таблица 3. Псевдо-четырехкомпонентная трансформация салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила в 2-амино-3-циано-4*H*-хромены **5a-l**^[a].

Салициловый альдегид	Циклический кетон	Конечное соединение, выход (%) ^[b]
1a	4a	5a , 90
1b	4a	5b , 71
1c	4a	5c , 73
1e	4a	5d , 74
1h	4a	5e , 78
1i	4a	5f , 77
1j	4a	5g , 87
1a	4b	5h , 75
1a	4c	5i , 72
1a	4d	5j , 76
1a	4e	5k , 90
1a	4f	5l , 93

[a] 1 ммоль салицилового альдегида **1a-c,e,h-j**, 1 ммоль циклогексанона **4a-f**, 2 ммоль малононитрила, 0.1 ммоль NaOAc, 3 мл этанола, 12ч, 20°C.

[b] Выход выделенных 4-[2-(дицианометилен)циклических или гетероциклических]-2-амино-4*H*-хроменов **5a-l**.

Данные ЯМР спектроскопии показали, что все замещенные 2-амино-4*H*-хромены **5a-l** были получены в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1.

Предложен следующий механизм для мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1a-c,e,h-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила (Схема 4).

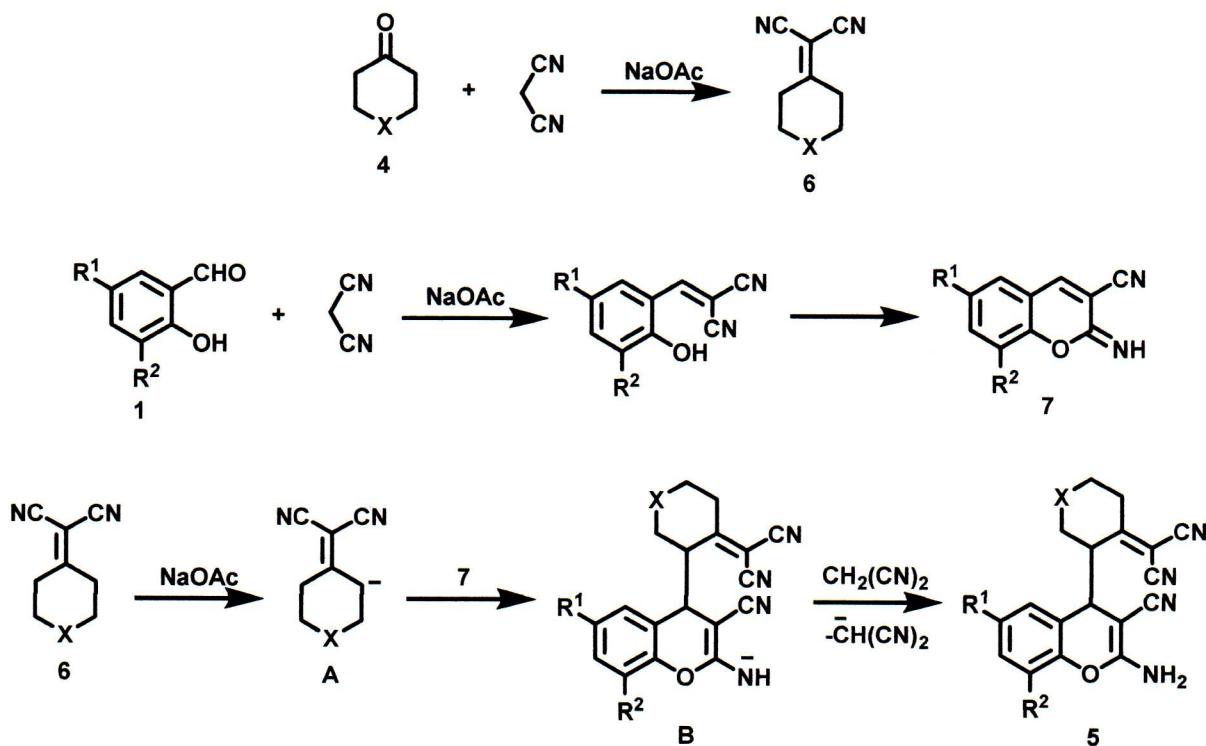


Схема 4

Первая стадия этого мультикомпонентного процесса начинается с конденсации Кневенагеля циклического кетона **4** и малононитрила, индуцированной NaOAc, с образованием аддукта Кневенагеля **6**. Другой эквивалент малононитрила одновременно реагирует с салициловым альдегидом **1**, приводя в итоге к циклическому имину **7**. Затем, под действием NaOAc, циклоалкилиденмалононитрил **6** образует анион **A**, который, атакуя активированную двойную связь в циклическом имине **7**, приводит к образованию аниона **B**. Дальнейшее взаимодействие аниона **B** с малононитрилом обеспечивает образование 2-амино-4*H*-хромена **5** с регенерацией аниона малононитрила, который инициирует новый катализитический цикл.

2-Амино-4Н-хромены, содержащие нитрильную группу, используются при лечении артритов различных типов, таких как ревматоидные и псориатические, воспалительных заболеваний человека, ассоциированных с активностью белка TNF α , а также применяются в терапии многих видов рака.

Разработанный нами легкий и эффективный псевдо-четырехкомпонентный процесс приводит к эффективной трансформации салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в замещенные 2-амино-4Н-хромены – известный класс соединений с ярко выраженной биологической и фармакологической активностью.

2. Псевдо-четырехкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы.

Карбонильная группа изатинов, не связанная с азотом, по своей реакционной способности близка к альдегидной группе. Поэтому, на следующем этапе работы нами была изучена псевдо-четырехкомпонентная реакция изатинов **8a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малононитрила в присутствии основных катализаторов в замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы **9a-p** при комнатной температуре (Схема 5).

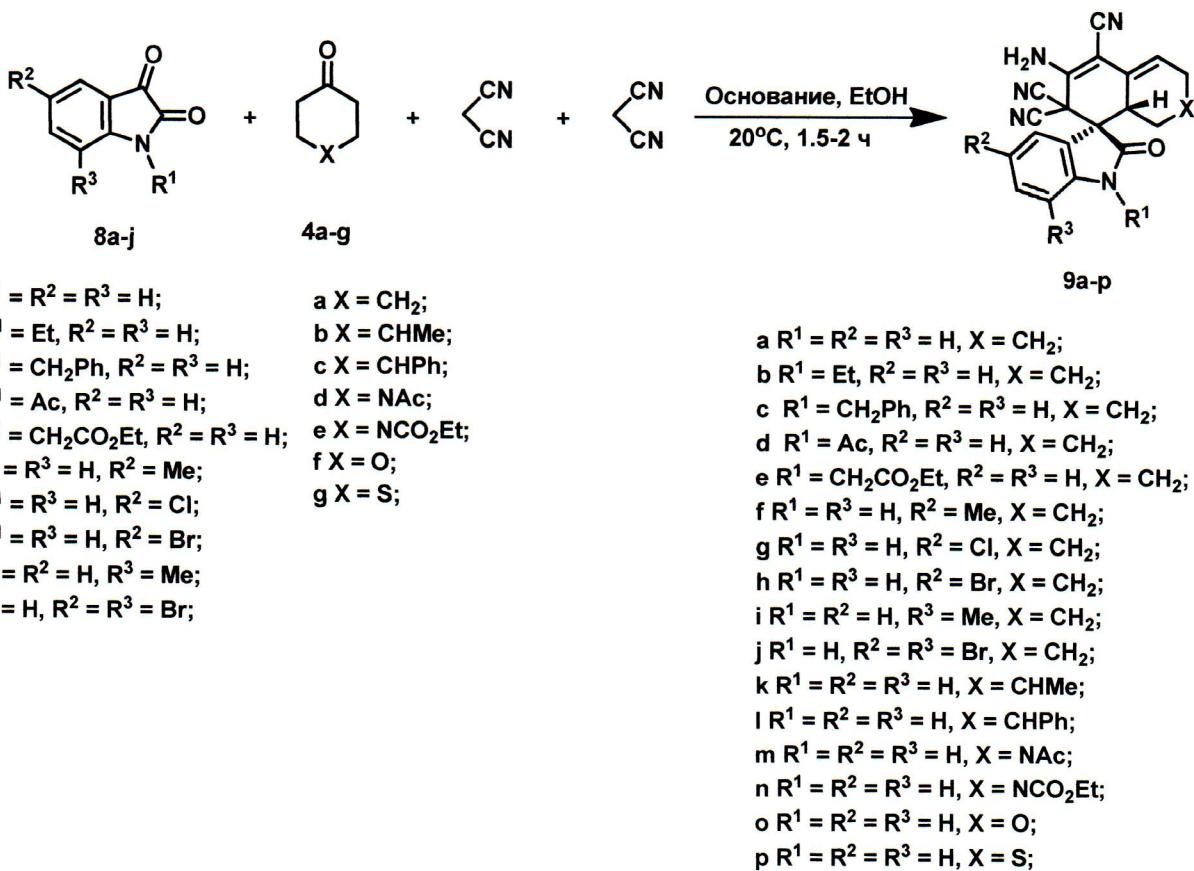


Схема 5

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной трансформации в спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрил **9a** на примере взаимодействия изатина **8a**, циклогексанона **4a** и 2-х эквивалентов малононитрила в присутствии основания с добавкой этанола. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при перемешивании изатина **8a**, циклогексанона **4a** и 2-х эквивалентов малононитрила в течение 1.5 ч при комнатной температуре в присутствии NEt_3 в качестве основного катализатора в эмульсии этанола.

В найденных оптимальных условиях мультикомпонентная трансформация изатинов **8a-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила приводит к ранее неизвестным спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилам **9a-p** с выходами 72-93% (Схема 5, Таблица 4).

Таблица 4. Мультикомпонентная трансформация изатинов **8a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малононитрила в спирооксииндолы **9a-p**^[a].

Изатин	Циклический кетон	Время, час	Спирооксииндол, выход ^[b] (%)
8a	4a	1.5	9a , 85
8b	4a	1.5	9b , 86
8c	4a	1.5	9c , 90
8d	4a	1.5	9d , 65
8e	4a	1.5	9e , 62
8f	4a	1.5	9f , 68
8g	4a	2	9g , 61
8h	4a	2	9h , 63
8i	4a	2	9i , 60
8j	4a	2	9j , 81
8a	4b	2	9k , 68
8a	4c	1.5	9l , 72
8a	4d	1.5	9m , 66
8a	4e	1.5	9n , 60
8a	4f	2	9o , 73
8a	4g	2	9p , 77

[a] Изатин **8a** (1 ммоль), циклогексанон **4a** (1 ммоль), малононитрил (2 ммоль), NEt₃ (0.2 ммоль), EtOH (3 мл), 20 °C.

[b] Выход выделенных спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилов **9a-p**.

Спирооксииндолы **9a-j,m-p** имеют два асимметрических центра, а спирооксииндолы **9k,l** – три, но в спектрах ЯМР всех этих соединений был идентифицирован только один набор сигналов. Таким образом, во всех случаях образуется единственный диастереомер.

Структура соединений **9a-p** была подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , а также ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения, а для соединения **9a** также данными рентгеноструктурного анализа (PCA) (Рис. 2).

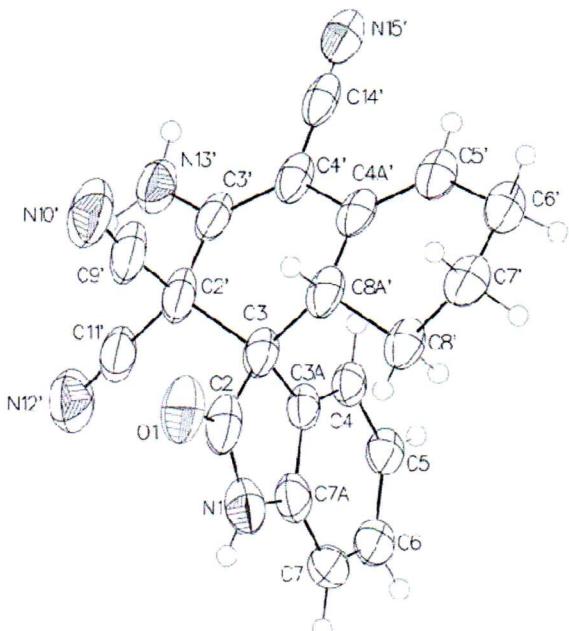


Рис. 2. Общий вид соединения **9a** в кристалле. Атомы представлены в виде сфер, эллипсоидами тепловых перемещений ($p = 50\%$).

Цис-положение двух протонов на атомах *трем*-С между фрагментом CH_2 в бициклической системе для спироксииндолов **9k,l** было установлено на основе корреляции NOESY данных протонов (Рис. 3).

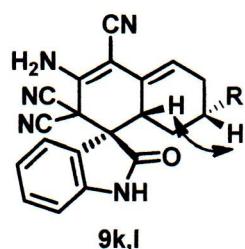


Рис. 3. Взаимодействия NOESY для соединений **9k,l**.

Таким образом, для спироксиндолов **9k,l** была установлена ($3R^*, 7'R^*$, $8a'R^*$) конфигурация.

Предложен следующий механизм для мультикомпонентной трансформации изатинов **8a-j**, циклических кетонов **4a-f** и 2-х молекул малононитрила (Схема 6).

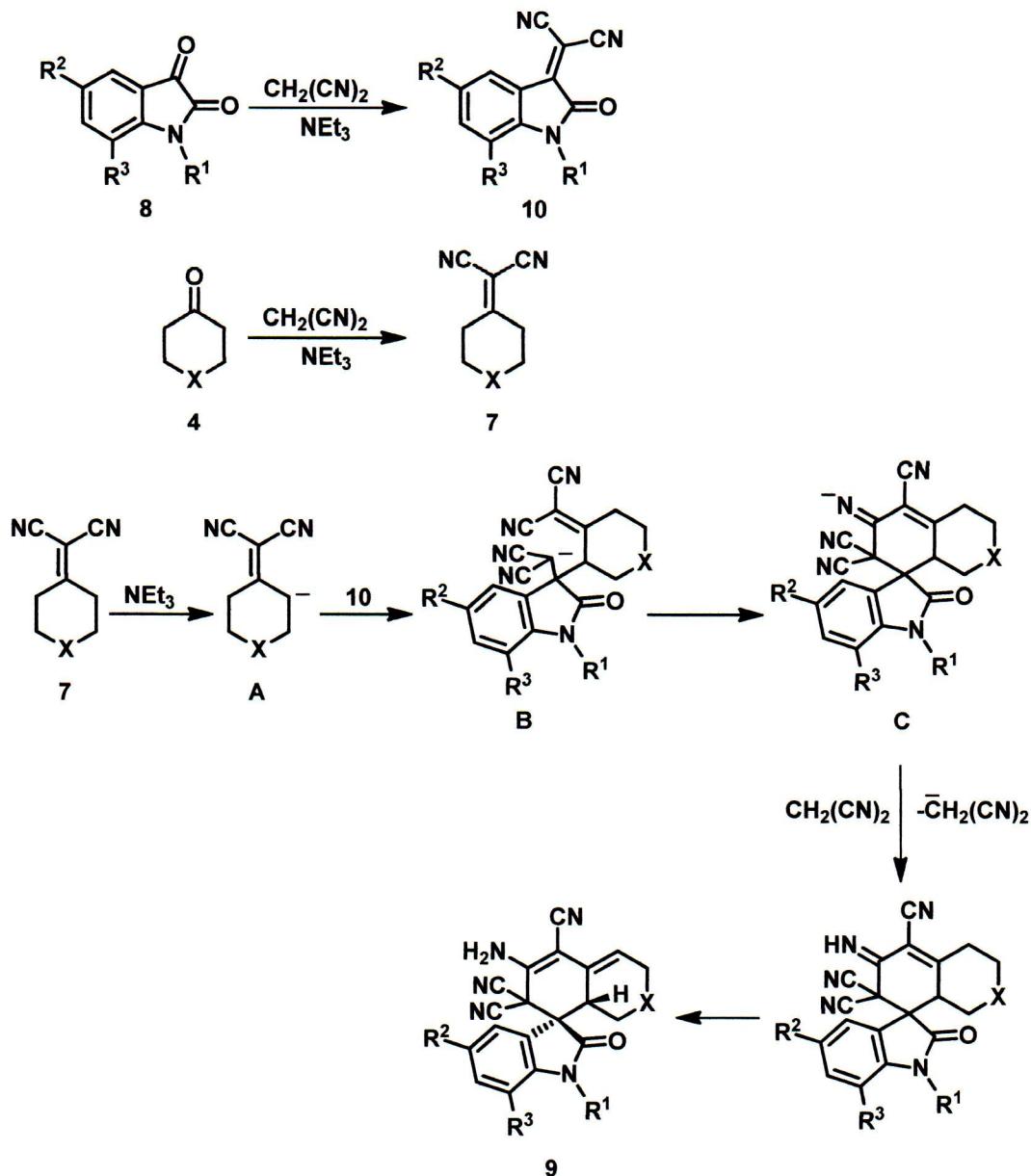


Схема 6

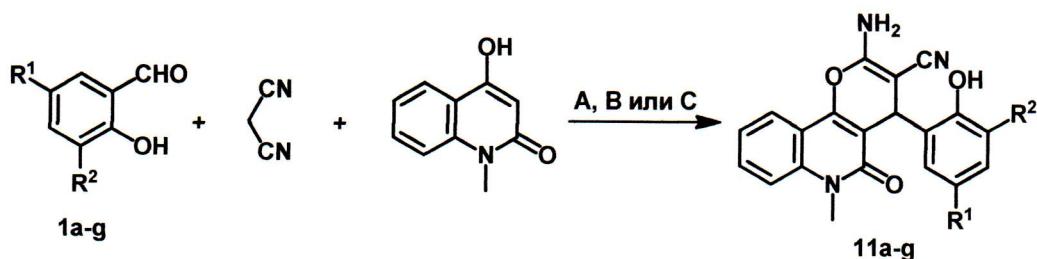
Этот мультикомпонентный процесс начинается с индуцированной основанием конденсации Кневенавеля изатина **8** и малононитрила и приводит к изатилиденмалононитрилу **10**. Другой эквивалент малононитрила одновременно реагирует с циклическим кетоном **4**, с образованием аддукта **7**. Затем, под действием триэтиламина циклический аддукт **7** образует анион **A**, который атакует активированную двойную связь изатилиденмалононитрила **10** с дальнейшей циклизацией в анион **C**. Последний взаимодействует с малононитрилом, приводя к спирооксииндолу **9** с одновременной регенерацией аниона малононитрила для продолжения каталитического цикла.

Таким образом, простой катализитический псевдо-четырехкомпонентный процесс обеспечивает эффективную стереоселективную трансформацию изатинов **8a-j**, циклических кетонов **4a-g** и двух эквивалентов малононитрила в замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы **9a-p** с 60-90% выходами. Замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы – класс соединений, применяющихся в профилактике и лечении раковых заболеваний, а также являющихся ингибиторами гистон метилтрансферазы Pr-Set7.

Этот новый катализитический псевдо-четырехкомпонентный процесс является удобным способом получения замещенных спирооксииндолов – перспективных соединений для проведения биомедицинских исследований. В разработанном катализитическом процессе используется простое оборудование и доступные реагенты, при этом конечные соединения легко выделяются и не требуют дальнейшей очистки.

3. Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в 2-амино-5,6-дигидро-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4Н-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрилы.

В данном разделе приведены данные по исследованию мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она в пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрилы **11a-g** (Схема 7).



a $R^1 = R^2 = H$; b $R^1 = H, R^2 = OMe$; c $R^1 = Me, R^2 = H$; d $R^1 = Br, R^2 = H$;
e $R^1 = NO_2, R^2 = H$; f $R^1 = R^2 = Cl$; g $R^1 = Br, R^2 = OMe$

A - solvent-free, в ступке; B - 'on water' в ступке; C - 'on solvent' в ступке или при перемешивании

Схема 7

Найдены оптимальные условия проведения мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(*1H*)-она в пирано[3,2-*c*]хинолин-3-карбонитрилы **11a-g**. Установлено, что лучшие выходы конечного соединения достигаются при проведении реакции в эмульсии этанола в присутствии NaOAc при интенсивном перемешивании в течение 3 мин при 78°C.

В найденных оптимальных условиях 2-амино-5,6-дигидро-4-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-3-карбонитрилы **11a-g** были получены с высокими выходами 88 – 98% (Таблица 5).

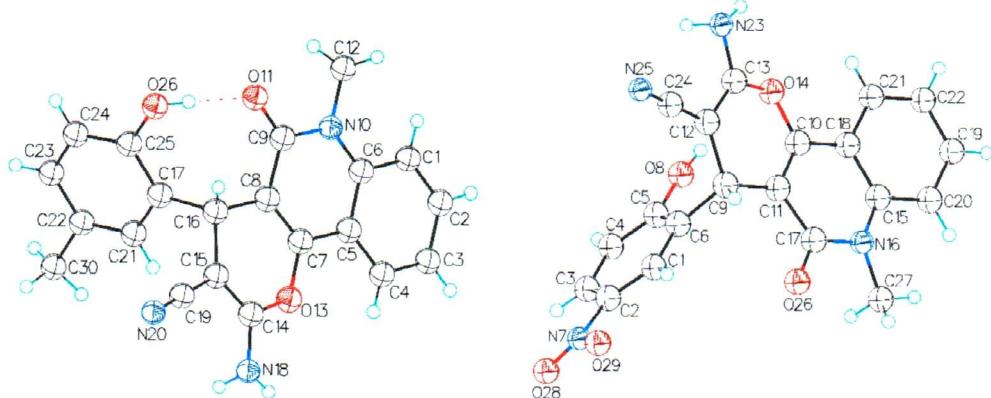
Таблица 5. Мультикомпонентная ‘on-ethanol’ трансформация салициловых альдегидов **1a-g**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(*1H*)-она в пирано[3,2-*c*]-хинолины **11a-g**^[a]

Салициловый альдегид	R ¹	R ²	Пирано[3,2- <i>c</i>]-хинолин	Выход, (%) ^[b]
1a	H	H	11a	95
1b	H	OMe	11b	95
1c	Me	H	11c	88
1d	Br	H	11d	88
1e	NO ₂	H	11e	98
1f	Cl	Cl	11f	95
1g	Br	OMe	11g	92

[a] Эмульсию салицилового альдегида **1** (5 ммоль), малононитрила (5 ммоль, 0.33 г), 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(*1H*)-она (5 ммоль, 0.875 г) и NaOAc (0.5 ммоль, 40 мг) интенсивно перемешивали в 2 мл этанола в 5 мл колбе в течение 3 мин.

[b] Выход выделенных 2-амино-5,6-дигидро-4-(2-гидроксифенил)-6-метил-5-оксо-4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-3-карбонитрилов **11a-g**.

Для подтверждения структуры **11** был выполнен порошковый рентгенофазовый анализ (РФА) для соединений **11c** и **11e**. Результаты представлены на рис. 4.



11c

11e

Рис. 4. Структура соединений **11c** и **11e**. Атомы представлены в виде сфер, эллипсоидами тепловых перемещений ($p = 50\%$).

Предложен следующий механизм для мультикомпонентной трансформации салициловых альдегидов **1**, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(*H*)-она (Схема 8).

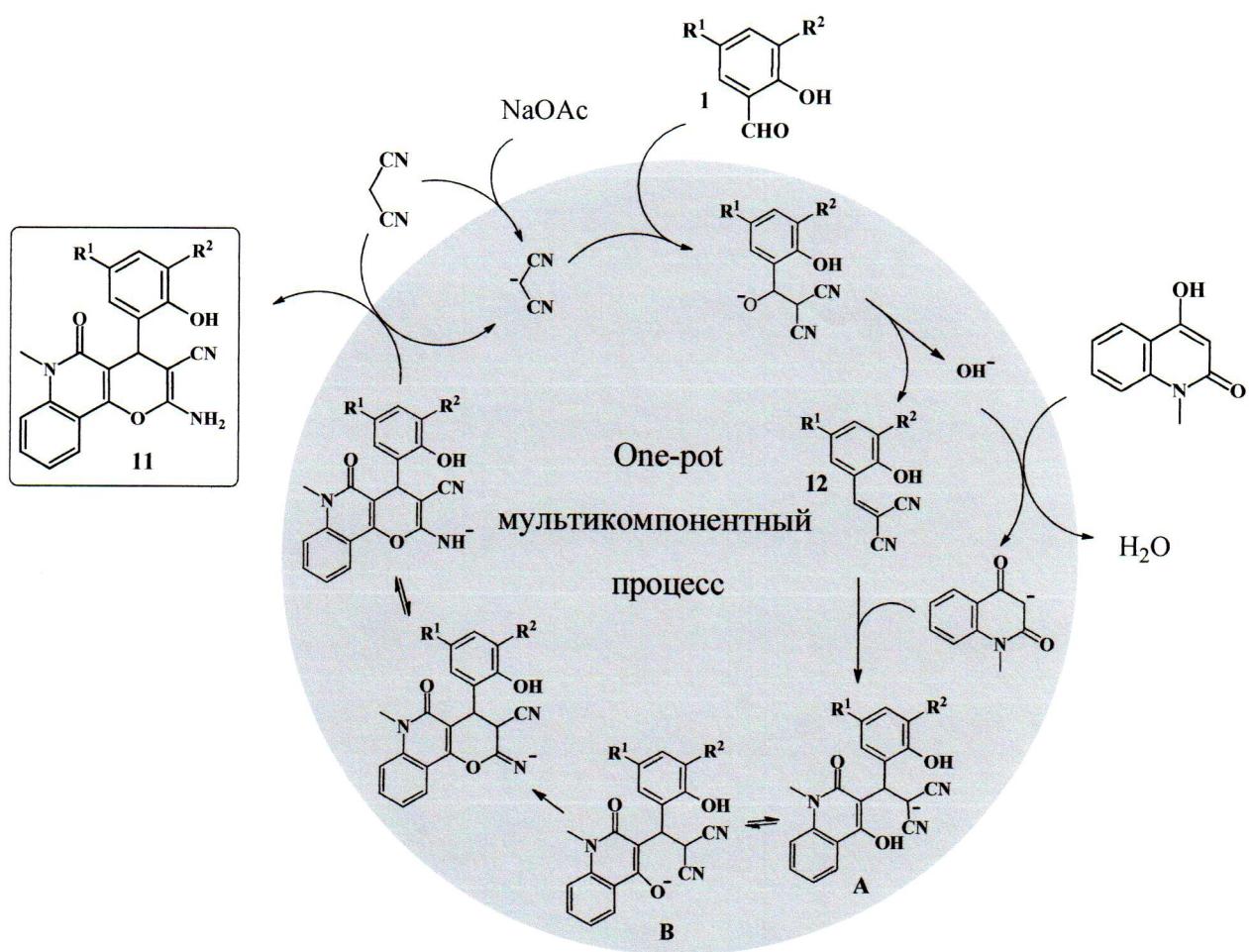


Схема 8

На первой стадии катализитического цикла происходит депротонирование малононитрила под действием AcONa, что приводит к аниону малононитрила. Затем, в растворе происходит конденсация Кневенагеля салицилового альдегида **1** с анионом малононитрила с отщеплением OH⁻ и формированием соответствующего (2-гидроксибен-зилиден)малононитрила **12**. Далее, OH⁻ катализирует присоединение по Михаэлю 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она к аддукту Кневенагеля **12** с образованием аниона **A** как ключевого интермедиата. Его таутомеризация в анион **B** с последующей внутримолекулярной циклизацией приводит к соответствующему 4*H*-пирано[3,2-*c*]хинолину **11** с регенерацией аниона малононитрила на последней стадии, после которой начинается новый катализитический цикл в результате взаимодействия аниона малононитрила с другой молекулой салицилового альдегида **1**.

ВЫВОДЫ

1. Предложены и осуществлены мультикомпонентные “on-solvent” процессы трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот, инициированные основаниями, в интервале температур 20-78 °C; проведено систематическое исследование трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в фармакофорные би- и трициклические гетероциклические системы под действием оснований. В качестве основных химических стадий эти процессы включают реакции Кневенагеля и Михаэля, с последующей циклизацией.
2. Реализованы следующие мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот в функционально замещенные 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами:
 - а) салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она в 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил)-4*H*-хромен-3-карбонитрилы. Соединения этого типа используются при лечении артритов различных типов и применяются в терапии многих видов рака,

б) салициловых альдегидов, циклических кетонов и 2-х эквивалентов малононитрила в 4-[2-(дицианометилен)циклические или гетероциклические]-2-амино-4*H*-хромены – класс соединений, обладающих противоопухолевой, противораковой, спазмолитической и антианафилактической активностью.

3. Осуществлена псевдо-четырехкомпонентная трансформация изатинов, циклических кетонов и 2-х молекул малононитрила в замещенные спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы – класс соединений, применяющихся в профилактике и лечении раковых заболеваний, а также являющихся ингибиторами гистон метилтрансферазы Pr-Set7.

4. Осуществлена мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(*1H*)-она в замещенные пирано[3,2-*c*]хинолины – новый класс соединений с потенциальной противовоспалительной и противораковой активностью.

5. Принципиально новым “on-solvent” методом из простых соединений – салициловых альдегидов или изатина, малононитрила и С-Н кислот – получены би- и трициклические гетероциклические системы, активно взаимодействующие с биологическими рецепторами, проявляющие фармакологические свойства и широко известные как "privileged medicinal scaffolds".

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Vereshchagin A.N. Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile, and 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one: A fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold / Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Ryzhkov F.V., Nasybullin R.F., Bobrovsky S.I., Goloveshkin A.S., Egorov M.P. // C.R. Chimie – 2015. – 18. P. 1344-1349.
2. Elinson M.N. Pseudo four-component reaction of salicylaldehydes and cyclic ketones with two molecules of malononitrile: A facile and efficient way to synthesize 4-[2-(dicyanomethylene)cyclic or heterocyclic]-2-amino-4*H*-

- chromenes / Elinson M.N., Vereshchagin A.N., **Bobrovsky S.I.**, Nasybullin R.F., Ilovaisky A.I., Merkulova V.M. // *C.R. Chimie* – **2016**. – 19. P. 293-298.
3. Elinson M.N. General approach to a spiro indole-3,1'-naphthalene tetracyclic system: stereoselective pseudo four-component reaction of isatins and cyclic ketones with two molecules of malononitrile / Elinson M.N., Vereshchagin A.N., Nasybullin R.F., **Bobrovsky S.I.**; Ilovaisky A.I.; Merkulova V.M.; Bushmarinov I.S.; Egorov M.P. // *RSC Advances* – **2015**. – 5. P. 50421-50424.
 4. Vereshchagin A.N., Elinson M.N., Nasybullin R.F., Ryzhkov F.V., **Bobrovsky S.I.**, Bushmarinov I.S., Egorov M.P. “One-Pot ‘On-solvent’ Multicomponent Protocol for the Synthesis of Medicinally Relevant 4H-Pyrano[3,2-c]quinoline Scaffold”. // *Helv. Chim. Acta* – **2015**. – 98. P. 1104-1114.
 5. Bobrovsky S.I. One-pot ‘on-solvent’ multicomponent protocol for the synthesis of medicinally relevant pyrano[3,2-c]quinolone scaffold / **Bobrovsky S.I.**, Elinson M.N. // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, Russia – **2015**. – P. 146.
 6. Бобровский С.И. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она: быстрый и эффективный дизайн соединений с 2-амино-4H-хроменовым фармакофорным каркасом / **Бобровский С.И.**, Верещагин А.Н., Элинсон М.Н., Рыжков Ф.В. // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», Конференция «Успехи химии гетероциклических соединений», Санкт-Петербург (пос. Репино) – **2016**. – С. 288.
 7. Бобровский С.И. Общий подход к спироиндо-3,1'-нафталин тетрациклическим системам: стереоселективная псевдочетырехкомпонентная реакция изатинов, циклических кетонов и двух молекул малононитрила / **Бобровский С.И.**, Верещагин А.Н., Насыбуллин Р.Ф.; Элинсон М.Н. // Международная конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015», Иркутск – **2015**. – С. 130.

8. Бобровский С.И. Стереоселективная псевдо-четырехкомпонентная реакция изатинов, циклических кетонов и двух молекул малонитрила / **Бобровский С.И.**; Элинсон, М.Н. // IV Всероссийская конференция по органической химии и XVIII Молодежная школа-конференция по органической химии, Москва – 2015. – С. 114.