

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Никулина Александра Владиславовича. «Синтез, строение и реакции 4,8-С-замещенных 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов» представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. органическая химия

Диссертационная работа Никулина А.В посвящена изучению реакций 2,6-бис(арилиден) циклогексанонов с малонитрилом в условиях основного катализа, приводящих, в зависимости от условий реакции, к образованию 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов или 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов. Химические свойства полученных веществ были изучены в реакциях с уксусным ангидридом, приводящим к 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онам и, соответственно, к 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4-(3Н)-онам. Также исследовались реакции 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов с галогенами, бромсукцинимидом и иодистым метилом.

На первом этапе было исследовано взаимодействие 2,6-бис(арилиден) циклогексанонов с малонитрилом. Процесс проводили в этаноле в присутствии триэтиламина или в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония.

В первом варианте образовывались 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилы, причем реакция протекала с участием только одной арилиденовой группировки. Замена триэтиламина на гидроокись натрия маршрута реакции не меняла. При использовании 2,6-бис(арилиден) циклогексанонов с разными ароматическими фрагментами получались смеси изомеров, причем образование хроменового цикла проходило предпочтительно по заместителю с более сильным акцептором в бензольном кольце. Реакция протекала с одинаковым результатом как при химической, так и электрохимической генерации аниона малонитрила. Облучение реакционной массы ультразвуком приводило к сокращению времени протекания реакции в 4-6 раз, выходы продуктов циклизации оставались близкими и тем, что получались при механическом перемешивании. Это указывает, что облучение ультразвуком способствует лучшему диспергированию взаимодействующих веществ, но не приводит к дополнительной механохимической генерации аниона малонитрила.

Во втором варианте, проводившемся в присутствии ацетата аммония, первая стадия процесса оставалась той же, а затем происходило нуклеофильное присоединение аммиака по одной из цианогрупп динитрила и замыкание кольца с последующим окислением (кислородом воздуха?) до производного тетрагидрохинолина.

На втором этапе изучалось поведение полученных гетероциклических соединений в реакциях с уксусным ангидридом. В условиях основного катализа в обоих случаях проходило только ацилирование аминогруппы в гетерокольце, а при кислотном катализе образовавшийся амид вступал во внутримолекулярную циклизацию с участием цианогруппы, в результате чего замыкалось пиримидиновое кольцо. В качестве кислотных катализаторов использовали серную кислоту и оксид графена. Последний катализатор можно было использовать в трех циклах, однако в дальнейшем наблюдалась заметная потеря активности.

На третьем этапе работы были изучены реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов с галогенирующими агентами. В реакции с N-бромсукцинимидом, проводимой при активации светом в хлористом метиле при комнатной температуре образовывались 3,4-дибром-2-иминогексагидрохромен-3-карбонитрилы. В реакции с бромом в хлористом метиле при более низкой температуре (0-5°C) происходит окислительное дегидрирование до 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов. Реакцию с иодом проводили в этаноле при кипячении, количество

иода составляло 20% от субстрата, то есть фактически иод являлся катализатором. При этом их 2-аминохромен-3-карбонитрилов были получены 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилы.

В ходе работы была также изучена кватернизация 3-пиридилзамещенных 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов иодистым метилом. Установлено, что реакция проходит с участием исключительно атомов азота пиридинового кольца, а первичная аминогруппа хромена не затрагивается.

Биологическая активность полученных в ходе работы соединений была оценена с помощью программы PASS. Полученные результаты определили проведение исследования цитотоксической активности в отношении раковой клеточной линии HeLa и оценку антибактериальной активности в отношении штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Соединения-лидеры рекомендованы для дальнейшего углубленного изучения.

Таким образом, диссертантом выполнена большая синтетическая работа, строение полученных соединений доказано с использованием современных физико-химических методов и программ и не вызывает сомнения. Вместе с тем, необходимо сделать ряд замечаний.

В работе была использована большая серия симметричных и несимметричных 2,6-бис(арилиден) циклогексанонов, которые вводились в реакцию Михаэля. К сожалению, в работе совершенно не освещено влияние природы заместителей в бензольном кольце на протекание реакции. Как известно, на скорость и направление присоединения нуклеофилов в α,β -непредельных соединениях влияют два фактора – общее уменьшение электронной плотности на двойной связи под влиянием акцепторных заместителей на ее концах и степень поляризации двойной связи, связанная с тем, что на ее концах находятся акцепторы разной силы. Сопоставление выходов продуктов в реакциях симметричных 2,6-бис(арилиден) циклогексанонов с донорными и акцепторными заместителями в бензольном кольце и соотношения изомеров в реакциях несимметричных исходных соединениях могло бы позволить оценить вклад указанных процессов.

При описании возможной схемы образования хроменов использован ничего не говорящий термин О-циклизация (стр. 7). На деле на схеме 2 попытались изобразить внутримолекулярное нуклеофильное присоединение гидроксильной группы енола по тройной связи нитрильной группы, что как раз соответствует представлениям о формировании аминохроменового кольца.

На схеме 6 (стр.10) приводится схема формирования 2-аминохинолин-3-карбонитрилов. При этом постулируется первоначальное образование 2-аминохромен-3-карбонитрилов, раскрытие кислородсодержащего кольца под действием аммиака, присоединение аммиака по иминной группе, образование циклического полуаминала в результате реакции аминогруппы с карбонильной, его дегидратация и затем окисление до хинолина. Такая схема подтверждается тем, что тот же самый аминохинолин может быть получен из соответствующего аминохромена. Вместе с тем, мониторинг реакции с помощью ТСХ мог бы более надежно подтвердить (или опровергнуть) промежуточное формирование хромена, поскольку присоединение аммиака по иминогруппе продукта нуклеофильного присоединения малонитрила вполне может конкурировать с присоединением енольного гидроксила. Возможно, что в разных ситуациях будет преобладать тот или иной вариант.

В разделе 3.1 автореферата рассматривается избирательное N-ацетилирование аминогруппы 2-аминохромен(хинолин)карбонитрилов уксусным ангидридом в присутствии пиридина, а в разделе 3.2 – аннелирование пиримидинового цикла, которое протекает в уксусном ангидриде в присутствии серной кислоты. При этом на возможной схеме образования пиримидинового кольца (стр. 13) первой стадией является образование соответствующего ацетамида. Тут явно не хватает хотя бы по

