

**РЕАКЦИИ БИНАРНОГО И ТРЕХКОМПОНЕНТНОГО СИНТЕЗА
3-ПИРИДИЛЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОХРОМЕНКАРБОНИТРИЛОВ
И ИХ ИОДМЕТИЛАТОВ****А.В. Никулин, Н.О. Василькова, А.П. Кривенько**

Александр Владиславович Никулин (ORCID 0000-0002-2123-4960), Наталья Олеговна Василькова (ORCID 0000-0001-9437-0704)*, Адель Павловна Кривенько (ORCID 0000-0003-3277-4556)

Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов, Российская Федерация, 410012

E-mail: aleksander.ni2013@yandex.ru, vasilkovano@mail.ru*, krivenko@info.sgu.ru

*Неослабевающее внимание исследователей к 2-аминохромен(пиран)-3-карбонитрилам обусловлено прежде всего широким спектром их биологической активности, иными практически полезными свойствами и многочисленными возможностями их трансформации, что важно для фармакологических исследований. На основе современной концепции «гибридных лекарственных средств» нами осуществлен синтез гибридных систем, включающих пиридиновый и хроменовый фрагменты – моно- и ди-3-пиридилзамещенных аминохроменкарбонитрилов и их водорастворимых иодметилатов. Изучено влияние на результаты синтеза термической и ультразвуковой активации, а также последовательности введения реагентов. Синтетические подходы основаны на использовании реакций бинарной и трехкомпонентной конденсации доступных карбонильных соединений при вариативности условий. Для дипиридилзамещенных систем наиболее эффективными оказались трехкомпонентные реакции (циклогексанон, 3-пиридинкарбальдегид, малононитрил и 2,6-дипиридин-3-илметиленциклогексанон, малононитрил и иодистый метил), позволившие сократить время реакций, исключить стадии предварительного получения исходных веществ (халкона, хромена) практически при сохранении хороших выходов продуктов. При взаимодействии халкона с различными терминальными заместителями (фенил, 3-пиридил) из-за неэквивалентности активных центров субстрата образуются региоизо-мерные аминохроменкарбонитрилы, отличающиеся положением фенильного и гетарильного заместителей при С-4 и С-8 атомах хроменового цикла. Разделение изомеров проведено с помощью колоночной хроматографии. При иодметилировании смеси региоизомеров получены соответствующие иодметилаты – продукты избирательной кватернизации с участием атома азота пиридинового цикла. Строение вновь синтезированных веществ и соотношение региоизомеров установлены спектральными методами (ИК-, ¹H-, ¹³C ЯМР, HSQC, HMBC). При изучении антибактериальной активности всех полученных соединений дипиридилзамещенный аминохроменкарбонитрил оказался лидером по отношению к *Staphylococcus aureus*. Полученные данные создают перспективу дальнейших исследований по четырехкомпонентным вариантам синтеза соединений указанного типа.*

Ключевые слова: аминохроменкарбонитрилы, иодметилаты, региоизомеры, двух-, трехкомпонентная конденсация, спектры, α,β-непредельные кетоны, малононитрил

Для цитирования:

Никулин А.В., Василькова Н.О., Кривенько А.П. Реакции бинарного и трехкомпонентного синтеза 3-пиридилзамещенных аминохроменкарбонитрилов и их иодметилатов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 3. С. 20–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20256803.7093.

For citation:

Nikulin A.V., Vasilkova N.O., Krivenko A.P. Reactions of binary and three-component synthesis of 3-pyridyl substituted aminochromencarbonitriles and their iodomethylates. *ChemChemTech [Изв. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 3. P. 20–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20256803.7093.

**REACTIONS OF BINARY AND THREE-COMPONENT SYNTHESIS
OF 3-PYRIDYL SUBSTITUTED AMINOCHROMENCARBONITRILES
AND THEIR IODOMETHYLATES**

A.V. Nikulin, N.O. Vasilkova, A.P. Krivenko

Alexandr V. Nikulin (ORCID 0000-0002-2123-4960), Natalya O. Vasilkova (ORCID 0000-0001-9437-0704)*, Adel P. Krivenko (ORCID 0000-0003-3277-4556)

Saratov State University, Astrakhanskaya st., 83, Saratov, 410012, Russia

E-mail: aleksander.ni2013@yandex.ru, vasilkovano@mail.ru*, krivenko@info.sgu.ru

The unremitting attention of researchers to 2-aminochromene(pyran)-3-carbonitriles is primarily due to their wide range of biological activity, other practically useful properties and numerous possibilities for their transformation, which is important for pharmacological research. Based on the modern concept of “hybrid drugs”, we have synthesized hybrid systems including pyridine and chromene fragments - mono- and di-3-pyridyl-substituted aminochromene carbonitriles and their water-soluble iodomethylates (thermal, ultrasonic activation, sequence of reagent introduction). Synthetic approaches are based on the use of binary and ternary condensation reactions of available carbonyl compounds under varying conditions. For dipyridyl-substituted systems, three-component reactions turned out to be the most effective (cyclohexanone, 3-pyridinecarbaldehyde, malononitrile and 2,6-dipyridin-3-ylmethylidenecyclohexanone, malononitrile and methyl iodide), which made it possible to reduce the reaction time, eliminate the stages of preliminary preparation of starting substances (chalcone, chromene) while maintaining good product yields. When chalcone interacts with various terminal substituents (phenyl, 3-pyridyl), due to the non-equivalence of the active centers of the substrate, regioisomeric aminochromene carbonitriles are formed, differing in the position of the phenyl and hetaryl substituents at the C-4 and C-8 atoms of the chromene ring, and separated using column chromatography. When iodomethylating a mixture of regioisomers, the corresponding iodomethylates were obtained - products of selective quaternization with the participation of the nitrogen atom of the pyridine ring. The structure of the newly synthesized substances and the ratio of regioisomers were determined by spectral methods (IR, ¹H, ¹³C NMR, HSQC, HMBC). When studying the antibacterial activity of all obtained compounds, dipyridyl-substituted aminochromene carbonitrile turned out to be the leader in relation to Staphylococcus aureus. The data obtained create prospects for further research on four-component variants of the synthesis of compounds of this type.

Keywords: aminochromencarbonitriles, iodomethylates, regioisomers, two- and three-component condensation, spectra, α,β -unsaturated ketones, malononitrile

ВВЕДЕНИЕ

Химия аминохроменкарбонитрилов динамично и успешно развивается, что обусловлено выявлением среди них соединений с широким спектром биологической активности [1-9] и использованием в качестве субстратов для построения новых веществ, в том числе и практически значимых [8, 10-13].

Ранее нами сообщалось о синтезе серии новых замещенных 2-аминохромен-3-карбонитрилов и соединений на их основе [14], опубликован обзор [15]. В продолжение этих исследований нами использованы различные подходы (двух-, трехкомпонентная реакции при варьировании условий: термическая, УЗ-активация, последовательность введения реагентов) к формированию новых аминохроменкарбонитрилов. Синтезированы соединения, вклю-

чающие фармакофорный линейносвязанный пиридинный заместитель в алициклическом и/или гетероциклическом фрагментах и водорастворимые иодметилаты на их основе. Полученные результаты имеют важное значение для фармакологических исследований.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Elementar Vario Microcube (Elementar Analysen systeme GmbH, Германия). ИК спектры сняты на ИК-фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры ^1H ЯМР (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) внутренний стандарт - TMS. УЗ-активация проводилась в ультразвуковой ванне PS-20 с ультразвуковой мощностью 120 Вт, мощностью нагрева 100 Вт, частотой ультразвукового сигнала 40 кГц. Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Alugram® SulGUV254 (Marcherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент гексан-этилацетат-хлороформ (2:2:1). Нумерация синтезированных соединений и механизмы соответствующих реакций приведены на схемах 1-4.

(Е)-2-Амино-4-(пиридин-3-ил)-8-(пиридин-3-илметилиден)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (3)

Путь А: Раствор 1,04 г (3,76 ммоль) 2,6-ди(пиридин-3-илметилиден)циклогексанона (**1**), 0,25 г (3,76 ммоль) малонитрила, триэтиламина (3 капли) в 25 мл этанола кипятят 1,5 ч. Выпавшие кристаллы заливают водой, отфильтровывают, сушат на воздухе.

Бесцветные кристаллы. Выход 1 г (78%). Т.пл. = 222-224 °С. Найдено, %: С 73,67; Н 5,30; N 16,36. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ Вычислено, %: С 73,91; Н 5,41; N 16,27. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3357, 3294 (NH_2), 3087-3022 (CHsp^2), 2950-2833 (CH_2sp^3), 2185 (CN), 1671-1563 (пиридин. цикл), 1264 (C-O-C), 927 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$). ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,61-1,71 (м., 2H, H^6), 1,77-1,83 (м., 2H, H^5), 2,40-2,75 (м., 2H, H^7), 4,03 (с., 1H, H^4), 4,70 (с., 2H, NH_2), 6,83 (с., 1H, =C-H), 7,30-8,54 (м., 8H, 3-Py). HSQC спектр, (CDCl_3 , δ , м.д. / м.д.): 1,66/22,00 (H^6/C^6), 1,81/27,98 (H^5/C^5), 2,61/27,17 (H^7/C^7), 4,02/41,38 (H^4/C^4), 6,82/119,46 (=C-H/C-H).

Путь Б: Раствор 1,04 г (3,76 ммоль) халкона **1**, 0,25 г (3,76 ммоль) малонитрила, триэтиламин (3 капли) в 25 мл этанола выдерживают 30 мин в УЗ-ванне при 55 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе.

Бесцветные кристаллы. Выход 1,09 г (85%). Т.пл. = 222-224 °С.

Путь В: Раствор 0,97 г (9,09 ммоль) пиридин-3-карбальдегида, 0,446 г (4,55 ммоль) циклогексанона, 5 мл 30%-ого раствора NaOH в 20 мл этанола перемешивают 1,5 ч при комнатной температуре (ТСХ контроль до исчезновения исходных реагентов), добавляют 0,3 г (4,55 ммоль) малонитрила и кипятят при перемешивании 6 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, сушат на воздухе.

Бесцветные кристаллы (этанол:вода 1:1). Выход 1,15 г (74%). Т.пл. = 222-224 °С.

(Е)-2-Амино-8-бензилиден-4-(пиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4а), 2-амино-8-(пиридин-3-илметилиден)-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (4б)

Получают аналогично соединению **3** путями А, Б, исходя из 0,41 г (1,48 ммоль) 2-бензилиден-6-(пиридин-3-илметилиден)циклогексанона (**2**), 0,10 г (1,48 ммоль) малонитрила с суммарными выходами 0,42 г (83 %) и 0,40 г (80%) соответственно. Бесцветные кристаллы, Т.пл. = 204-207 °С. Найдено, %: С 76,80; Н 5,50; N 12,87. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 77,40; Н 5,61; N 12,31.

При разделении на хроматографической колонке (активированный силикагель (фракция 0,2 - 0,5 мм), элюент -хлороформ:этилацетат = 1:1) получают региоизомеров. Собирая отдельные фракции, получают региоизомер **4а** с Т.пл. = 239-241 °С и региоизомер **4б** с Т.пл. = 243-245 °С.

ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3367, 3309 (NH_2), 3059-3016 (CHsp^2), 2950-2823 (CH_2sp^3), 2188 (CN), 1680-1574 (пиридин. цикл), 1267 (C-O-C), 922 ($\delta = \text{CH}_{\text{транс}}$). ^1H ЯМР спектры, (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,60-1,67 (м., 2H, H^6), 1,92-2,06 (м., 2H, H^5), 2,52-2,77 (м., 2H, H^7), 4,01 (с., 1H, H^4), 4,65 (с., 2H, NH_2), 6,80 (с., 1H, =C-H), 7,23-8,51 (м., 9H, 3-Py + Ph) – для соединения **4а**; 1,60-1,67 (м., 2H, H^6), 1,92-2,06 (м., 2H, H^5), 2,52-2,77 (м., 2H, H^7), 3,98 (с., 1H, H^4), 4,59 (с., 2H, NH_2), 6,89 (с., 1H, =C-H), 7,23-8,51 (м., 9H, 3-Py + Ph) – для соединения **4б**. ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 22,14 (C^6), 27,01 (C^7), 27,45 (C^5), 41,32 (C^4), 59,52 (C^3), 113,97 (CN), 118,81 (=C-H), 126,96-159,24 (Ar + Csp^2 хроменового цикла) – для соединения **4а**; 22,14 (C^6), 26,97 (C^7), 27,42 (C^5), 43,62 (C^4), 60,74 (C^3), 116,57 (CN), 123,27 (=C-H), 126,96-159,24 (Ar + Csp^2 хроменового цикла) – для соединения **4б**. HSQC спектр (CDCl_3 , δ , м.д./м.д.): 1,63/22,11 (H^6/C^6), 2,00/27,46 (H^5/C^5), 2,67/27,01 (H^7/C^7), 4,00/41,34 (H^4/C^4), 6,80/118,80 (=C-H/C-H) – для соединения **4а**; 1,63/22,11 (H^6/C^6), 2,00/27,46 (H^5/C^5), 2,67/27,01 (H^7/C^7), 3,98/43,60 (H^4/C^4), 6,89/123,29 (=C-H/C-H) – для соединения **4б**.

(Е)-3-((2-Амино-3-циано-4-(1-метилпиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8(5Н)-илиден)метил)-1-метилпиридин-1-ия йодид (5)

Путь А: Раствор 0,15 г (0,43 ммоль) 2-аминохромен-3-карбонитрила **3** и 0,18 г (1,29 ммоль) иодистого метила в 10 мл ацетонитрила перемешивают при 0-5 °С 12 ч, затем при комнатной температуре 33 ч. Растворитель выпаривают на воздухе.

Оранжевые кристаллы. Выход 0,13 г (48%). Т.пл. = 207-210 °С. Найдено, %: С 42,07; Н 3,83; N 8,94. C₂₃H₂₄I₂N₄O Вычислено, %: С 42,41; Н 4,08; N 9,39. ИК спектр (ν, см⁻¹): 3428, 3259 (NH₂), 3063-3007 (CH sp²), 2918-2835 (CH sp³), 2186 (CN), 1666-1583 (пиридин. цикл), 1267 (C-O-C). ¹H ЯМР спектр (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1,56-1,72 (м., 2H, H⁵), 2,07-2,16 (м., 2H, H⁷), 2,52-2,69 (м., 2H, H⁶), 4,34, 4,37 (с., 3H, CH₃), 4,46 (с., 1H, H⁴), 6,98 (с., 1H, =CH), 7,19 (с., 2H, NH₂), 7,05-9,01 (м., 8H, 3-Py). HSQC спектр (DMSO-d₆, δ, м.д./м.д.): 1,66/22,10 (H⁵/C⁵), 2,11/26,66 (H⁷/C⁷), 2,59/26,53 (H⁶/C⁶), 4,33/48,50, 4,38/48,54 (CH₃/CH₃), 4,46/40,84 (H⁴/C⁴), 6,98/116,14 (=C-H/C-H).

Путь Б: Раствор 0,50 г (1,81 ммоль) халкона **1**, 0,12 г (1,81 ммоль) малонитрила, триэтиламина (3 капли) в 15 мл этанола выдерживают 40 мин в УЗ-ванне при 55 °С, охлаждают до 0-5 °С, добавляют 0,01 г (5,43 ммоль) иодистого метила, перемешивают 12 ч при 0-5 °С, затем 26 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривают на воздухе.

Оранжевые кристаллы. Выход 0,58 г (85%). Т.пл. = 205-207 °С.

(Е)-3-[2-Амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-4-ил]-1-метилпиридиний йодид (6а), 3-[(2-амино-3-циано-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8-илиден)метил]-1-метилпиридиния йодид (6б)

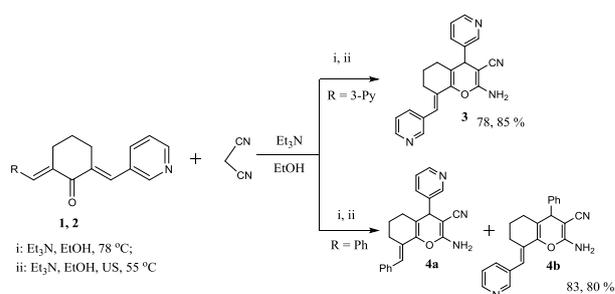
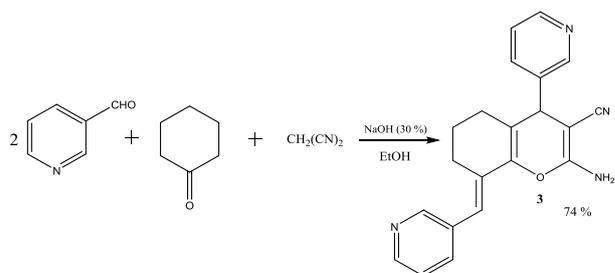
Раствор 0,15 г (0,43 ммоль) 2-аминохромен-3-карбонитрилов **4а,б** и 0,12 г (0,86 ммоль) иодистого метила в 10 мл ацетонитрила перемешивают при 0-5 °С 12 ч, затем при комнатной температуре 21,5 ч. Растворитель выпаривают на воздухе.

Кристаллы оранжевого цвета. Выход 0,10 г (64%). Т.пл. = 193-196 °С. Найдено, %: С 57,65; Н 5,24; N 9,25. C₂₃H₂₂N₃O. Вычислено, %: С 57,15; Н 4,59; N 8,69. ИК спектр (ν, см⁻¹): 3414, 3255 (NH₂), 3059-3005 (CHsp²), 2956-2842 (CH₂sp³), 2187 (CN), 1669-1573 (пиридин. цикл), 1260 (C-O-C), 926 (δ=C-H_{транс}). ¹H ЯМР спектр (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1,51-1,59 (м., 2H, H⁶), 1,78-1,87 (м., 2H, H⁵), 2,47-2,70 (м., 2H, H⁷), 4,37 (с., 3H, CH₃), 4,39 (с., 1H, H⁴), 6,92 (с., 1H, =C-H), 7,13 (с., 2H, NH₂), 7,18-8,95 (м., 9H, 3-Py + Ph) – для соединения **6а**; 1,51-1,59 (м., 2H, H⁶),

1,78-1,87 (м., 2H, H⁵), 2,47-2,70 (м., 2H, H⁷), 4,03 (с., 1H, H⁴), 4,32 (с., 3H, CH₃), 6,82 (с., 2H, NH₂), 7,02 (с., 1H, =C-H), 7,18-8,95 (м., 9H, 3-Py + Ph) – для соединения **6б**. HSQC спектр (DMSO-d₆, δ, м.д. / м.д.): 1,55/22,19 (H⁶/C⁶), 1,81/26,87 (H⁵/C⁵), 2,56/26,46 (H⁷/C⁷), 4,37/48,62 (CH₃/CH₃), 4,39/40,98 (H⁴/C⁴), 6,92/115,42 (=C-H/C-H) – для соединения **6а**; 1,55/22,19 (H⁶/C⁶), 1,81/26,87 (H⁵/C⁵), 2,56/26,46 (H⁷/C⁷), 4,03/43,51 (H⁴/C⁴), 4,32/48,58 (CH₃/CH₃), 7,02/123,58 (=C-H/C-H) – для соединения **6б**. HMBC спектр (DMSO-d₆, δ, м.д. / м.д.): 4,37/144,87 (CH₃/3-Py) – для соединения **6а**; 4,32/143,40 (CH₃/3-Py) – для соединения **6б**.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субстратами в синтезе моно-, дипиридил-замещенных аминохроменкарбонитрилов служили диеноновые производные циклогексана **1, 2** с одинаковыми (3-пиридил) или различными (3-пиридил, фенил) терминальными заместителями. Согласно литературным данным эти соединения обладают противогрибковой [16], противораковой [17], противовоспалительной [18] активностью, а также ингибиторной [19] активностью по отношению к ацетилхолинэстеразе. Последняя может быть использована в лечении болезни Альцгеймера. При двухкомпонентной конденсации халконов **1, 2** с малонитрилом в условиях основного катализа (ТЭА) при термическом или УЗ-воздействии получены ранее неизвестные хромены **3** и **4а,б** с высокими выходами (схема 1).

Схема 1
Scheme 1Схема 2
Scheme 2

Встречный синтез 2-аминохроменкарбонитрила **3** посредством трехкомпонентной конденсации-циклизации (схема 2) позволил исключить предварительное получение халкона **1** при сохранении высокого выхода продукта.

Схема реакции включает первоначальную кротоновую конденсацию с образованием халкона, его последующее взаимодействие с малонитрилом и внутримолекулярную O-циклизацию возникающих аддуктов Михаэля [20].

В ИК спектрах соединений **3**, **4a,b** присутствуют полосы валентных колебаний amino- (3360 , 3300 cm^{-1}), циано- (2190 cm^{-1}) групп и эфирной связи C-O-C (1260 cm^{-1}).

Ключевыми для отнесения региоизомеров в спектре ^1H ЯМР являются удвоенные синглеты протонов H^4 , NH_2 и винильного фрагмента при $4,01$, $4,65$ и $6,80$ м.д. для изомера **4a** и при $3,98$, $4,59$ и $6,89$ м.д. для изомера **4b**, по интегральной интенсивности которых установлено соотношение **4a:4b**, равное $1,1:1,0$.

В спектрах ^{13}C ЯМР определяющими являются сигналы атомов углерода C^4 ($41,32$ - $43,63$ м.д.), C^3 ($59,43$ - $60,92$ м.д.), CN группы ($113,45$ - $117,22$ м.д.), в двумерных спектрах HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) корреляции метиновых протонов H^4 с sp^3 гибридным атомом углерода (H^4/C^4) и арилиденового протона с sp^2 гибридным атомом углерода $\text{C}=\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ для каждого региоизомера. Отсутствие корреляции протонов в двумерных спектрах при $4,53$ - $4,60$ м.д. с атомом углерода позволило отнести эти сигналы к аминогруппе.

Разделение региоизомеров **4a** и **4b** осуществлено с помощью колоночной хроматографии при использовании активированного силикагеля и подборе элюента (этилацетат : хлороформ = $1:1$), определены их температуры плавления, строение подтверждено ^1H ЯМР спектрами.

С целью получения водорастворимых производных хроменов **3**, **4a,b** осуществлена их реакция с иодистым метилом (схема 3). При этом были выделены продукты **5**, **6a,b** избирательной кватернизации с участием атома азота пиридинового заместителя при сохранении первичной аминогруппы хроменового цикла.

Подтверждением такого направления реакции явился отрицательный результат взаимодействия фенилзамещенного аналога соединения **3** – 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила с иодистым метилом в тех же условиях.

Альтернативный трехкомпонентный синтез дииодметилата хроменкарбонитрила **5** на ос-

нове диенона **1**, малонитрила и иодистого метила (схема 4) позволил сократить время реакции и исключить необходимость предварительного получения хромена **3**.

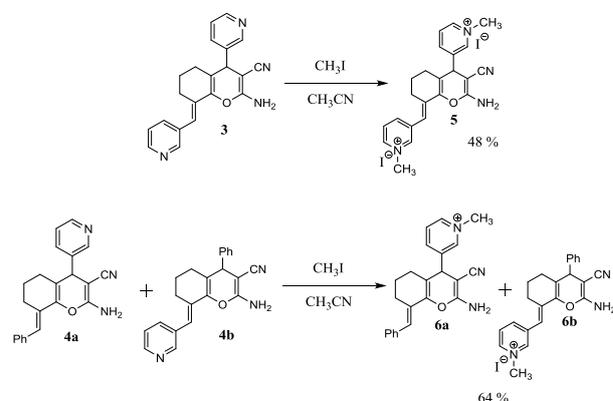


Схема 3
Scheme 3

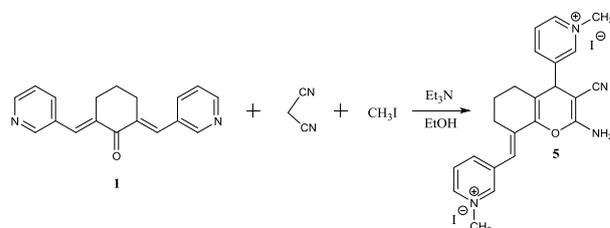


Схема 4
Scheme 4

Перспективным представляется четырехкомпонентный синтез иодметилата **5** при поэтапном смешении реагентов циклогексанон – пиридин-3-карбоксальдегид – малонитрил – иодистый метил.

В ИК спектрах иодметилатов **5**, **6a,b** отмечены полосы валентных колебаний amino (3428 , 3259 cm^{-1}) и метильной групп (2955 - 2905 cm^{-1}), в ^1H ЯМР спектрах присутствуют сигналы протонов аминогруппы ($6,82$ - $7,13$ м.д.), появляются удвоенные синглеты протонов метильных групп ($4,32$ - $4,37$ м.д.), по интегральной интенсивности которых установлено соотношение изомеров **6a:6b** = $1,1 : 1,0$, равное соотношению исходных соединений **4a:4b**.

В двумерном спектре HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) соединений **6a,b** присутствуют удвоенные корреляции метильной группы $\text{CH}_3/\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ($4,32/48,58$ и $4,37/48,62$ м.д.). Согласно НМВС спектрам, протоны метильных групп коррелируют с атомами углерода пиридиновых колец ($4,35/144,94$ м.д./м.д.) (рисунок).

Исследование биологической активности вновь синтезированных веществ проведено в лабораториях ИБФРМ РАН. При этом соединение **3**

оказалось лидером по антибактериальной активности по отношению к *Staphylococcus aureus* (EC₅₀ 36 мкг/мл по сравнению с фурацилином – 5 мкг/мл).

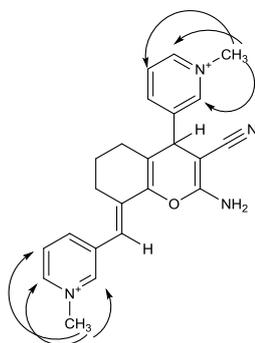


Рис. Корреляции в ЯМР НМВС спектре (¹H/¹³C) 3-(2-амино-3-циано-4-(1-метилпиридин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8-илиденметил)-1-метилпиридиния иодида (5)

Fig. Correlations in NMR HMBC spectrum (¹H/¹³C) 3-(2-amino-3-cyano-4-(1-methylpyridine-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-8-ylidene)methyl-1-methylpyridinium iodide (5)

ЛИТЕРАТУРА

1. **Manake A.P., Patil S.R., Patil A.A.** An Ultrasound and Microwave Assisted Benign Synthesis of 2-Amino-4-Aryl-7-Hydroxy-4h-Chromene-3-Carbonitriles Over Harsh Conventional Method. *AIP Conf. Proc.* 2019. V. 2100. N 1. P. 1-6. DOI: 10.1063/1.5098647.
2. **Hawas U.W., Al-Omar M.A., Amr Abd El-Galil E., Hammam Abu El-Ftough G.** Anticancer Activity of Some New Synthesized Tetrahydroquinoline and Tetrahydrochromene Carbonitrile Derivatives. *Am. J. Appl. Sci.* 2011. V. 8. N 10. P. 945-952. DOI: 10.3844/ajassp.2011.945.952.
3. **Bayomi S.M., El-Kashef H.A., El-Ashmawy M.B.** Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents. *Med. Chem. Res.* 2013. V. 22. N 3. P. 1147–1162. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.014.
4. **Доценко В.В., Халатян К.В., Русских А.А., Варзиева Е.А., Крамарева Д.А., Василин В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В.** Синтез и свойства 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4Н-хромен-3-карбонитрилов. *Ж. Общ. химии.* 2023. Т. 93. № 1. С. 31-42. DOI: 10.31857/S0044460X22110087.
5. **Abdelrazek F.M., Metz P., Kataeva O., Jäger A., El-Mahrouky Sh.F.** Synthesis and Molluscicidal Activity of New Chromene and Pyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007. V. 340. N 10. P. 543-548. DOI: 10.1016/s0014-827x(02)01263-6.
6. **Zonouzi A., Mirzazadeh R., Safavi M., Ardestani S.K., Emami S., Foroumadi A.** 2-Amino-4-(nitroalkyl)-4H-chromene-3-carbonitriles as New Cytotoxic Agents. *Iran. J. Pharm. Res.* 2013. V. 12. N 4. P. 679-685. DOI: 10.22037/ijpr.2013.1396.
7. **Youssef M.S.K., Abeer A.A.O., El-Emary T.I.** Synthesis and evaluation of chromene-based compounds containing pyrazole moiety as antimicrobial agents. *Heterocycl. Commun.* 2017. V. 23. N 1. P. 55–64. DOI: 10.1515/hc-2016-0136.
8. **Kandeel M.M., Kamal A.M., Abdelall E.K.A., Elshemy H.A.H.** Synthesis of novel chromenes as cytotoxic agents. *J. Chem. Res.* 2013. V. 37. P. 110-114. DOI: 10.3184/174751913X13573228322518.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод, что наиболее эффективной в синтезе пиридилзамещенного хроменкарбонитрила **3** и его иодметилата **5** является трехкомпонентная реакция циклогексанон – пиридин-3-карбоксальдегид – малононитрил и халкон **1** – малононитрил – иодистый метил соответственно. В синтезе аналогов **4a,b**, **6a,b** с различными замещающими группами (3-пиридил, фенил) следует использовать двухкомпонентную конденсацию несимметричного халкона с малононитрилом с последующим разделением образующихся региоизомеров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article

REFERENCES

1. **Manake A.P., Patil S.R., Patil A.A.** An Ultrasound and Microwave Assisted Benign Synthesis of 2-Amino-4-Aryl-7-Hydroxy-4h-Chromene-3-Carbonitriles Over Harsh Conventional Method. *AIP Conf. Proc.* 2019. V. 2100. N 1. P. 1-6. DOI: 10.1063/1.5098647.
2. **Hawas U.W., Al-Omar M.A., Amr Abd El-Galil E., Hammam Abu El-Ftough G.** Anticancer Activity of Some New Synthesized Tetrahydroquinoline and Tetrahydrochromene Carbonitrile Derivatives. *Am. J. Appl. Sci.* 2011. V. 8. N 10. P. 945-952. DOI: 10.3844/ajassp.2011.945.952.
3. **Bayomi S.M., El-Kashef H.A., El-Ashmawy M.B.** Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents. *Med. Chem. Res.* 2013. V. 22. N 3. P. 1147–1162. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.014.
4. **Dotsenko V.V., Khalatyan K.V., Russkikh A.A.** Synthesis and Some Properties of 2-Amino-4-aryl-6-hexyl-7-hydroxy-4H-chromene-3-carbonitriles. *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. V. 92. N 1. P. 2850-2860 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070363222120374.
5. **Abdelrazek F.M., Metz P., Kataeva O., Jäger A., El-Mahrouky Sh.F.** Synthesis and Molluscicidal Activity of New Chromene and Pyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007. V. 340. N 10. P. 543-548. DOI: 10.1016/s0014-827x(02)01263-6.
6. **Zonouzi A., Mirzazadeh R., Safavi M., Ardestani S.K., Emami S., Foroumadi A.** 2-Amino-4-(nitroalkyl)-4H-chromene-3-carbonitriles as New Cytotoxic Agents. *Iran. J. Pharm. Res.* 2013. V. 12. N 4. P. 679-685. DOI: 10.22037/ijpr.2013.1396.
7. **Youssef M.S.K., Abeer A.A.O., El-Emary T.I.** Synthesis and evaluation of chromene-based compounds containing pyrazole moiety as antimicrobial agents. *Heterocycl. Commun.* 2017. V. 23. N 1. P. 55–64. DOI: 10.1515/hc-2016-0136.
8. **Kandeel M.M., Kamal A.M., Abdelall E.K.A., Elshemy H.A.H.** Synthesis of novel chromenes as cytotoxic agents. *J. Chem. Res.* 2013. V. 37. P. 110-114. DOI: 10.3184/174751913X13573228322518.

9. **Thomas N., Zachariah S.M., Ramani P.** 4-Aryl-4H-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives: Synthesis and Preliminary Anti-Breast Cancer Studies. *J. Het. Chem.* 2016. V. 53. P. 1778-1782. DOI: 10.1002/JHET.2483.
10. **Litvinov Y.M., Shestopalov A.M.** Convenient selective synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines. *Russ. Chem. Bull.* 2008. V. 57. N 10. P. 2223–2226. DOI: 10.1007/s11172-008-0308-0.
11. **Zaki R.M., Metwally S.A., Elossaily Y.A., Gaber T.A.** An Efficient Green Synthesis Approach to the Synthesis of 4H-Chromene Compounds under Solvent-free Conditions. *J. Het. Chem.* 2018. V. 55. N 10. P. 2417-2426. DOI: 10.1002/jhet.3306.
12. **Sheikhhosseini E., Farrokhi E., Bigdeli M.A.** Synthesis of novel tetrahydroquinoline derivatives from α,α' -bis(substituted-benzylidene)cycloalkanones. *J. Saudi Chem. Soc.* 2012. V. 20. P. 227-230. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.09.018.
13. **Karimi N., Davoodnia A., Pordel M.** Synthesis of new 3H-chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6(5H,7H)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement. *Het. Commun.* 2017. V. 24. N 1. P. 31-35. DOI: 10.1515/hc-2017-0228.
14. **Никулин А.В., Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П.** Аннелирование пиримидинового, пиридинового цикла к замещенным 4H-хроменам. *Журн. Орг. химии.* 2021. Т. 57. № 10. С. 1466-1473. DOI: 10.31857/S051474922110013X.
15. **Кривенько А.П., Василькова Н.О., Никулин А.В., Сорокин В.В.** Методология «зеленой» химии в синтезе замещенных 2-аминопиран(пиридин)-3-карбонитрилов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 9. С. 13-19. DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6526.
16. **Patel D.V., Bassin J.P., Griffiths D.G.** Synthesis and evaluation of novel antifungal agents targeted to the plasma membrane H⁺-ATPase. *Br. J. Pharm.* 2017. V. 2. N 2. P. 539-540. DOI: 10.5920/bjpharm.2017.28.
17. **Leung E., Rewcastle G.W., Joseph W.R., Rosengren R.J., Larsen L., Baguley B.C.** Identification of cyclohexanone derivatives that act as catalytic inhibitors of topoisomerase I: effectson tamoxifen-resistant MCF-7 cancer cells. *Invest. New Drugs.* 2012. V. 30. P. 2103-2112. DOI: 10.1007/s10637-011-9768-4.
18. **Zhao C., Lin Z., Liang G.** Promising Curcumin-based Drug Ddesign: Mono-carbonyl Analogues of Curcumin. *Curr. Pharm. Des.* 2013. V. 19. P. 2114-2135. DOI: 10.2174/1381612811319110012.
19. **Kammari N. D. K., Potshangbam A.M., Rathore R.S., Kondapi A.K., Vindal V.** Discovery of dual cation- π inhibitors of acetylcholinesterase: design, synthesis and biological evaluation. *Pharm. Rep.* 2019. V. 72. N 3. P. 705-718. DOI: 10.1007/s43440-020-00086-2.
20. **Karimi-Jaberi Z., Pooladian B.** A Facile Synthesis of New 2-Amino-4H-pyran-3-carbonitriles by a One-Pot Reaction of α,α' -Bis(arylidene) Cycloalkanones and Malononitrile in the Presence of K₂CO₃. *Sci. World J.* 2012. N 10. P. 1-5. DOI: 10.1100/2012/208796.
9. **Thomas N., Zachariah S.M., Ramani P.** 4-Aryl-4H-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives: Synthesis and Preliminary Anti-Breast Cancer Studies. *J. Het. Chem.* 2016. V. 53. P. 1778-1782. DOI: 10.1002/JHET.2483.
10. **Litvinov Y.M., Shestopalov A.M.** Convenient selective synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines. *Russ. Chem. Bull.* 2008. V. 57. N 10. P. 2223–2226. DOI: 10.1007/s11172-008-0308-0.
11. **Zaki R.M., Metwally S.A., Elossaily Y.A., Gaber T.A.** An Efficient Green Synthesis Approach to the Synthesis of 4H-Chromene Compounds under Solvent-free Conditions. *J. Het. Chem.* 2018. V. 55. N 10. P. 2417-2426. DOI: 10.1002/jhet.3306.
12. **Sheikhhosseini E., Farrokhi E., Bigdeli M.A.** Synthesis of novel tetrahydroquinoline derivatives from α,α' -bis(substituted-benzylidene)cycloalkanones. *J. Saudi Chem. Soc.* 2012. V. 20. P. 227-230. DOI: 10.1016/j.jscs.2012.09.018.
13. **Karimi N., Davoodnia A., Pordel M.** Synthesis of new 3H-chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6(5H,7H)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement. *Het. Commun.* 2017. V. 24. N 1. P. 31-35. DOI: 10.1515/hc-2017-0228.
14. **Nikulin A.V., Meshcheryakova A.A., Sklyar A.E., Vasilkova N.O., Sorokin V.V., Krivenko A.P.** Fusion of Pyrimidine and Pyridine Rings to Substituted 4H-Chromenes. *Rus. J. Org. Chem.* 2021. V. 57. N 10. P. 1650-1655. DOI: 10.31857/S051474922110013X.
15. **Krivenko A.P., Vasilkova N.O., Nikulin A.V., Sorokin V.V.** Methodology of «green» chemistry in the synthesis of substituted 2-aminopyranes (pyridine) -3-carbonitrile. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 9. P. 13-19 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226509.6526.
16. **Patel D.V., Bassin J.P., Griffiths D.G.** Synthesis and evaluation of novel antifungal agents targeted to the plasma membrane H⁺-ATPase. *Br. J. Pharm.* 2017. V. 2. N 2. P. 539-540. DOI: 10.5920/bjpharm.2017.28.
17. **Leung E., Rewcastle G.W., Joseph W.R., Rosengren R.J., Larsen L., Baguley B.C.** Identification of cyclohexanone derivatives that act as catalytic inhibitors of topoisomerase I: effectson tamoxifen-resistant MCF-7 cancer cells. *Invest. New Drugs.* 2012. V. 30. P. 2103-2112. DOI: 10.1007/s10637-011-9768-4.
18. **Zhao C., Lin Z., Liang G.** Promising Curcumin-based Drug Ddesign: Mono-carbonyl Analogues of Curcumin. *Curr. Pharm. Des.* 2013. V. 19. P. 2114-2135. DOI: 10.2174/1381612811319110012.
19. **Kammari N. D. K., Potshangbam A.M., Rathore R.S., Kondapi A.K., Vindal V.** Discovery of dual cation- π inhibitors of acetylcholinesterase: design, synthesis and biological evaluation. *Pharm. Rep.* 2019. V. 72. N 3. P. 705-718. DOI: 10.1007/s43440-020-00086-2.
20. **Karimi-Jaberi Z., Pooladian B.** A Facile Synthesis of New 2-Amino-4H-pyran-3-carbonitriles by a One-Pot Reaction of α,α' -Bis(arylidene) Cycloalkanones and Malononitrile in the Presence of K₂CO₃. *Sci. World J.* 2012. N 10. P. 1-5. DOI: 10.1100/2012/208796.

Поступила в редакцию 09.04.2024

Принята к опубликованию 20.11.2024

Received 09.04.2024

Accepted 20.11.2024