

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНО-4-АРИЛ-6-ГЕКСИЛ-7-ГИДРОКСИ-4*H*-ХРОМЕН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. В. В. Доценко^{1,2*}, К. В. Халатян¹, А. А. Русских¹, Е. А. Варзиева¹,
Д. А. Крамарева¹, В. К. Василин³, Н. А. Аксенов², И. В. Аксенова²

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

³ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 3 сентября 2022 г.

После доработки 3 октября 2022 г.

Принято к печати 6 октября 2022 г.

Трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с малонитрилом и 4-гексилрезорцином в толуоле в присутствии основания приводит к образованию 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилов с хорошими выходами (79–90%). Строение соединений изучено с привлечением методов двумерной ЯМР-спектроскопии. Проведено предсказание параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

Ключевые слова: 4-гексилрезорцин, малонитрил, 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы, 2-амино-4*H*-пираны, расчетная биологическая активность

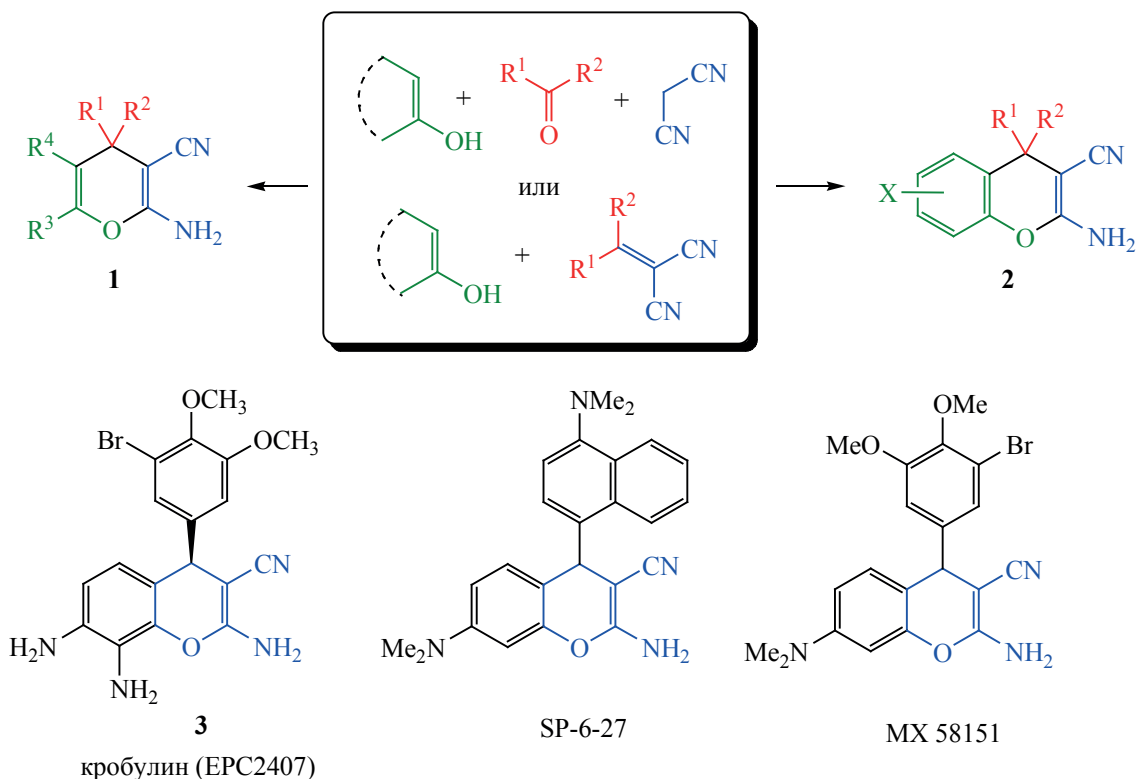
DOI: 10.31857/S0044460X23010043, **EDN:** OYOACU

2-Амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилы **1** и их бензопроизводные, 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2** (схема 1), были впервые получены еще в середине 50-х годов XX века, однако интенсивно химия этих соединений начала развиваться только за последние два десятилетия. Начало нового века ознаменовалось экспоненциальным ростом числа публикаций по химии и свойствам 2-амино-4*H*-пиран- и 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Такое обилие фактологического материала нашло отражение в ряде литературных обзоров [1–21], раскрывающих различные аспекты химии соединений **1** и **2**. Причина такого многообразия и популярности этой химии определяется, по нашему мнению, двумя факторами. Первый – это биологическая активность производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила или родственных 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Спектр биологической активности весьма обширен – среди 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов и конден-

сированных аналогов найдены противомикробные препараты, фунгистатики, антипротозойные агенты, гербициды, соединения с антираковой активностью и др. [2, 4, 12, 14, 15, 18]. Из числа наиболее известных соединений следует упомянуть кролибулин **3** – низкомолекулярный ингибитор полимеризации тубулина с антинеопластическим эффектом, и ряд других соединений ряда 2-амино-4*H*-хромена (SP-6-27, MX 58151) с доказанным противоопухолевым действием (схема 1).

Второй фактор – исключительная синтетическая доступность, простота получения и очистки соединений такого типа. В основе большинства методов получения 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила **1** или родственных хроменов **2** лежит трехкомпонентное взаимодействие енолизируемого карбонильного соединения (либо замещенного фенола) с карбонильным соединением и малонитрилом (либо продуктом их конденсации по Кнёвенагелю, схема 1). В частности, в литературе

Схема 1.



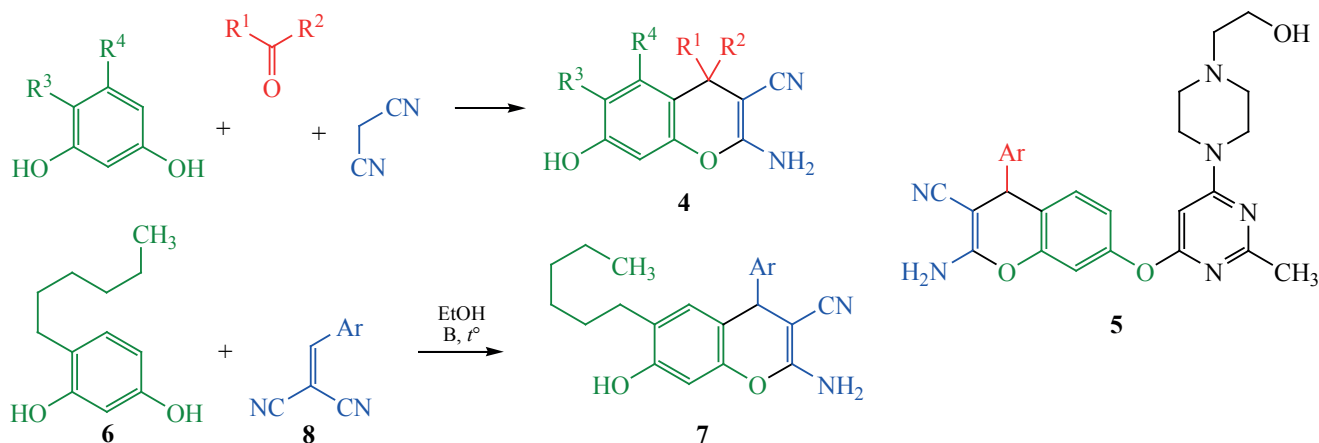
представлено заметное число примеров взаимодействия резорцина (либо замещенного резорцина) с альдегидами и малононитрилом в различных условиях с образованием производных 2-амино-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрила **4** [22–35] (схема 2). Некоторые из производных обнаруживают биологическую активность: например, соединения **5** [26] обнаруживают антипролиферативное действие.

4-Гексилрезорцин **6** – нетоксичное соединение, известное своим антисептическим, местноанестезирующим и антигельминтным действием, используется как пищевая добавка, препятствующая потемнению морепродуктов [36]. Недавно было показано, что 4-гексилрезорцин перспективен как адъювант антибиотиков [37], а также обнаруживает свойства ингибитора деацетилаз гистонов [38, 39] и способствует ангиогенезу [40, 41]. В то же время, аспектам синтетического использования 4-гексилрезорцина уделяется значительно меньшее внимание. Так, несмотря на доступность

4-гексилрезорцина, получение 6-гексил-7-гидроксихроменов **7** на его основе описано всего в трех работах [42–44]. Синтез соединений **7** в работах [42–44] осуществлялся по общей схеме – через взаимодействие арилметилмалононитрилов **8** с гексилрезорцином **6** в кипящем этаноле в присутствии морфолина [42, 43] либо пиперидина [44] (схема 2).

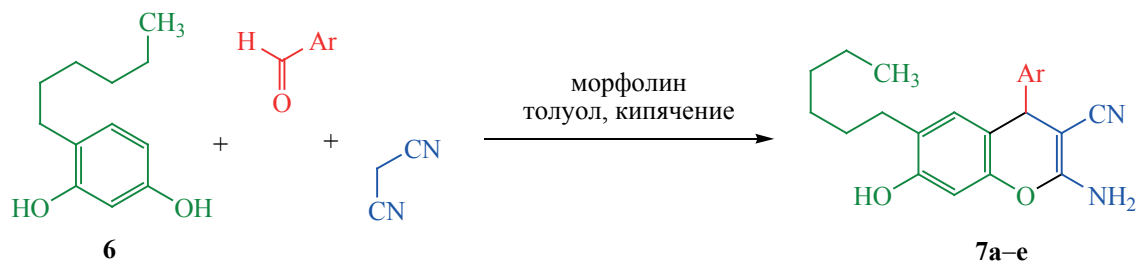
Наличие *n*-гексильного остатка увеличивает липофильность хроменов **7** и растворимость в малополярных растворителях, что может заметно сказаться на биодоступности этих соединений и, в частности, на возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер. Настоящая работа продолжает цикл наших исследований в области химии производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила [45–48]. Задачами текущего исследования являлись оптимизация синтетического протокола для получения 2-амино-6-гексил-7-гидроксихроменов **7**, а также изучение *in silico* возможных белковых мишеней, параметров ADMET и соот-

Схема 2.



B = морфолин или пиперидин.

Схема 3.



Ar = 4-ClC₆H₄ (**а**), 4-BrC₆H₄ (**б**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**в**), 4-FC₆H₄ (**г**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**д**), 3-NO₂C₆H₄ (**е**).

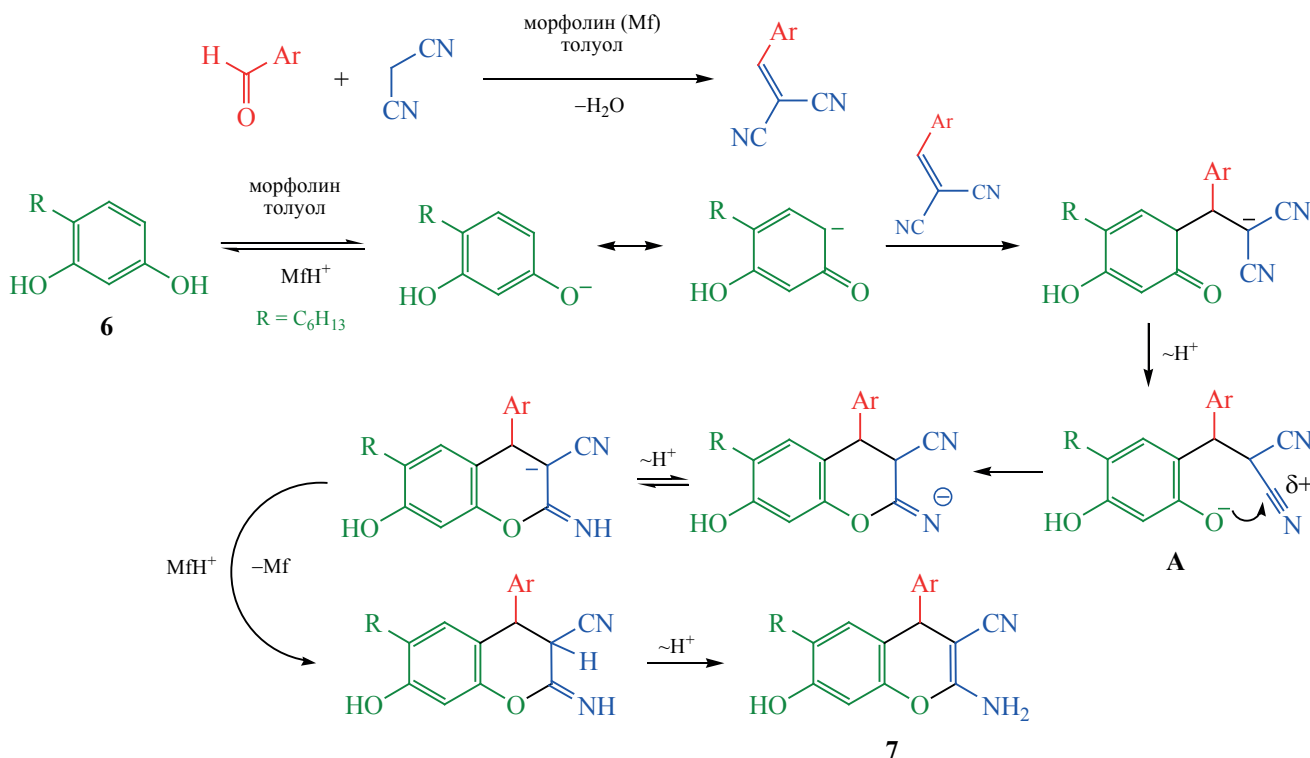
ветствия полученных соединений критериям биодоступности.

Установлено, что трехкомпонентная конденсация 4-гексилрезорцина **6**, малонитрила и ароматических альдегидов в присутствии морфолина в кипящем толуоле приводит к образованию хроменов **7** с выходами 79–90% (схема 3). Вероятный механизм реакции включает первоначальную конденсацию Кнёвенагеля альдегидов с малонитрилом с образованием *in situ* неопределенных нитрилов **8**. Последние реагируют с анионом соединения **6** по пространственно наиболее доступному положению C⁶ резорцина, превращаясь в аддукты Михаэля **А**. Последние легко подверга-

ются внутримолекулярной 6-экзо-*dig*-циклизации с замыканием пиранового цикла, и далее, через каскад прототропных переходов, превращаются в целевые 4*H*-хромены **7** (схема 4).

Толуол оказался предпочтительным растворителем, поскольку при использовании EtOH или *n*-BuOH выходы существенно ниже, очевидно, в силу большей растворимости целевых продуктов. Соединения **7** хорошо кристаллизуются из толуола, при этом исходные соединения легко растворимы. В целом, преимуществом выполнения синтеза в толуоле являются более высокие выходы и, как правило, отсутствие необходимости дополнительной очистки. Хромены **7** легко растворяются

Схема 4.

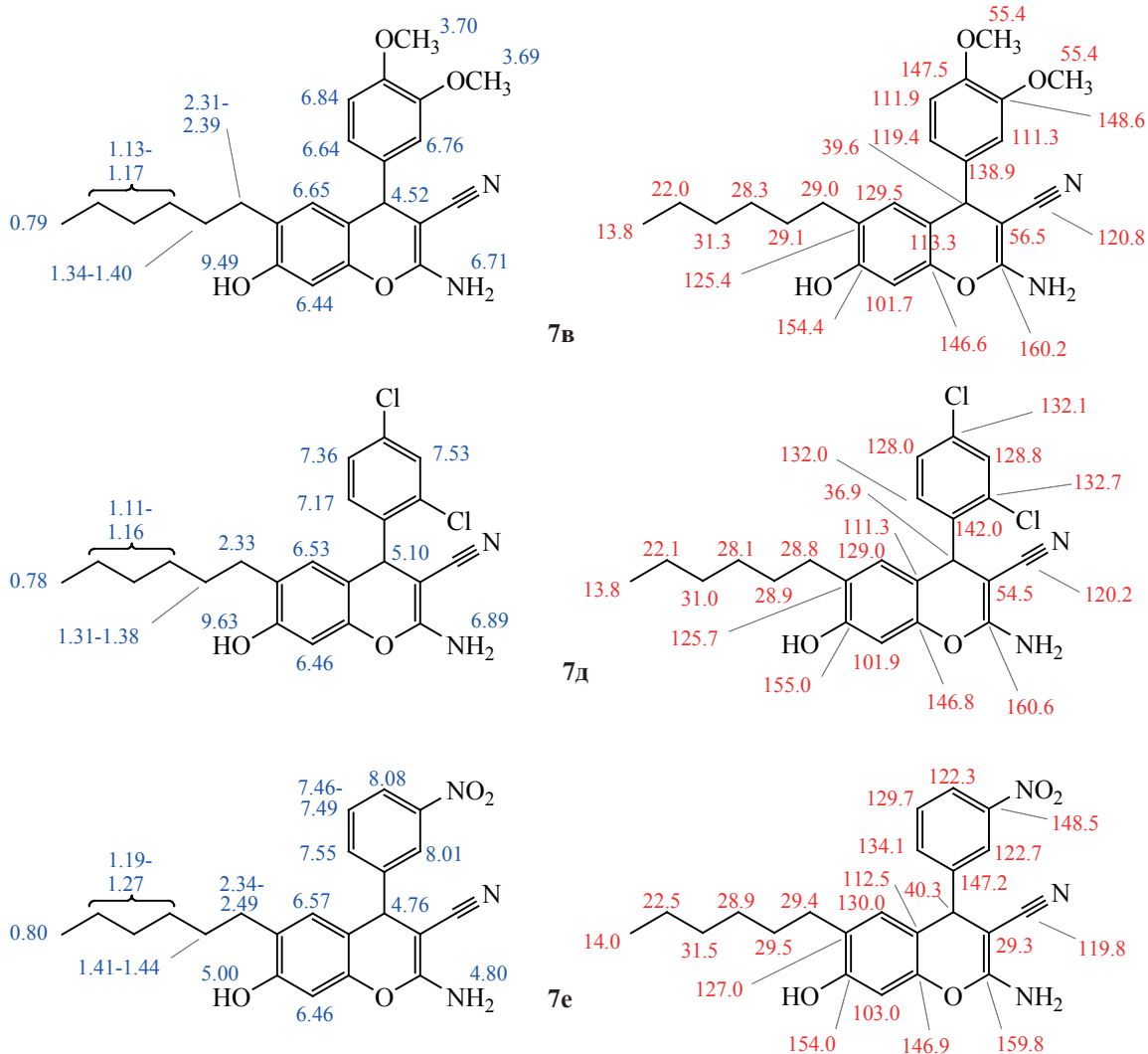


в спиртах и хлороформе при нагревании, EtOAc, ацетоне, ДМСО. Строение полученных хроменов **7** подтверждается комплексом спектральных данных. В ИК спектрах соединений **7** обнаруживается набор полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям OH - и NH_2 -групп ($3470\text{--}3190\text{ см}^{-1}$), серия полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям $\text{C}-\text{H}$ n -гексильного фрагмента ($3005\text{--}2835\text{ см}^{-1}$), а также интенсивная полоса поглощения сопряженной цианогруппы при $2197\text{--}2179\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7** наблюдается картина из 4 сигналов протонов n -гексильного фрагмента: триплета при $0.78\text{--}0.80$ м. д. (CH_3) и мультиплетов при $1.11\text{--}1.27$ [(CH_2)₃], $1.31\text{--}1.44$ (CH_2), $2.31\text{--}2.49$ м. д. ($\text{CH}_2\text{-Ar}$). Из числа характерных сигналов следует отметить синглеты протонов C^4H ($4.52\text{--}5.10$ м. д.) и два синглета ароматических протонов C^5H ($6.53\text{--}6.65$ м. д.) и C^8H ($6.44\text{--}6.46$ м. д.). В растворе ДМСО- d_6 сигналы протонов NH_2 и OH обнаруживаются как уширенные пики при $6.71\text{--}6.89$ и $9.49\text{--}9.63$ м. д. соответственно. Сигналы атомов углерода n -гексиль-

ного фрагмента наблюдаются в диапазоне $13.8\text{--}31.5$ м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений также обнаруживается ряд характерных сигналов атомов C^2 ($159.8\text{--}160.6$ м. д.), C^3 ($54.5\text{--}59.3$ м. д.), $\text{C}\equiv\text{N}$ ($119.8\text{--}120.8$ м. д.), C^4 ($36.9\text{--}40.3$ м. д.), C^{4a} ($111.3\text{--}113.3$ м. д.), C^5 ($129.0\text{--}130.0$ м. д.), C^6 ($125.4\text{--}127.0$ м. д.), C^7 ($154.0\text{--}154.7$ м. д.), C^8 ($101.7\text{--}103.0$ м. д.), C^{8a} ($146.6\text{--}146.9$ м. д.). Строение соединений **7в, д, е** дополнительно исследовано с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР ($^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ HMBC). Карта отнесения сигналов приведена на схеме 5. Копии спектров и таблицы наблюдаемых гетероядерных корреляций (табл. S1–S3) приведены в Дополнительных материалах.

В контексте известной [2, 4, 14, 15] биологической активности производных 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилов представлялось целесообразным провести предварительное исследование *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для

Схема 5.



полученных производных 4*H*-хромена **7**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински ($\text{MW} \leq 500$, $c\text{Log}P \leq 5.0$, $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [49–51] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [52]. Рассчитаны следующие параметры: $c\text{Log}P$ (логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$), растворимость ($\log S$), площадь топологической полярной поверхности (TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутатогенные, онкогенные, репродуктивные эффекты),

параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значение $c\text{Log}P$ либо не превышает 5.0, либо превышает незначительно. Это указывает на ожидаемую хорошую абсорбцию и проницаемость [49–51]. В то же время, для всех соединений расчетное значение $\log S < -4.0$ указывает на невысокую растворимость (менее 1×10^{-4} моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **7a–e**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug-score
7a	–	–	–	–	5.22	–6.99	382	79.27	–18.89	0.18
7б	–	–	–	–	5.34	–7.09	426	79.27	–22.12	0.17
7в	–	–	–	–	4.47	–6.29	408	97.73	–18.12	0.22
7г	–	–	–	–	4.71	–6.57	366	79.27	–20.7	0.21
7д	–	–	–	–	5.83	–7.72	416	79.27	–19.14	0.15
7е	–	–	–	–	1.96	–6.71	393	125.0	–26.14	0.25

^a Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET для соединений **7a–e**

№	Проникновение через ГЭБ ^a	Гастроинтестинальная абсорбция ^a	Ингибирование цитохромов P450 ^a					Тест Эймса ^a	Острая токсичность (крысы), LD50, log ₁₀ (ммоль/кг) мг/кг			
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		IP ^b	IV ^b	Oral ^b	SC ^b
7a	+	+	+	+	+	–	+	–	0.246	–0.883	–0.162	0.087
	0.5757	0.9970	0.6465	0.6096	0.6153	0.8436	0.8249	0.5850	674.3	50.16	263.8	467.5
7б	+	+	+	+	+	–	+	–	0.308	–0.710	–0.183	0.198
	0.5405	0.9957	0.6111	0.5722	0.6164	0.8476	0.8616	0.5925	869.3	83.350	280.7	674.3
7в	–	+	–	+	+	–	+	–	0.355	–0.839	–0.139	–0.167
	0.7916	0.9530	0.6715	0.6119	0.6358	0.8742	0.8503	0.5911	925.9	59.25	296.9	278.3
7г	+	+	+	+	+	–	+	–	0.165	–0.761	–0.169	–0.047
	0.6352	0.9970	0.5776	0.5822	0.5907	0.8571	0.7077	0.5828	535.7	63.58	248.3	328.9
7д	+	+	+	+	+	–	+	–	0.064	–0.875	0.268	–0.062
	0.5757	0.9970	0.6465	0.6096	0.6153	0.8436	0.8249	0.5850	483.9	55.62	773.3	361.9
7е	–	+	–	–	+	–	+	+	–0.134	–0.835	–0.366	–0.532
	0.6888	0.9968	0.5507	0.5853	0.5105	0.8519	0.9405	0.5693	289.0	57.52	169.5	115.6

^a Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта.

^b IP – внутрибрюшинный способ введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения.

параметра TPSA соответствуют критериям пероральной биодоступности. Соединения демонстрируют отсутствие рисков токсического воздействия. Итоговые предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки (0.15–0.25). Для про-

гнозирования параметров ADMET и вероятных мишеней также использовались программные пакеты SwissADME [53], admetSAR [54], GUSAR [55, 56]. Результаты приведены в табл. 2.

Для всех соединений постулируется ингибирующее действие в отношении широкого круга

изоформ цитохрома P450. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция, а также возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (кроме 4*H*-хромена **7e**). Для всех соединений, кроме 4*H*-хромена **7e**, предсказывается отсутствие мутагенного потенциала в тесте Эймса. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к III и IV классам опасности согласно критериям OECD [57].

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [58] на базе веб-сервера GalaxyWeb [59, 60]. 3D-структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S4 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **7a–e** для 20 комплексов мишень–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S4, общей протеиновой мишенью для всех соединений **7a–e** является переносчик жирных кислот FABP4 (fatty acid binding protein 4, PDB ID 5d47_A, ΔG_{bind} –22.09÷–23.76 ккал/моль). Ингибиторы FABP4 представляют интерес как средства для терапии атеросклероза и диабета [61]. Также общими мишенями являются регулятор транскрипции, бромодоменсодержащий белок BRD2 (PDB ID 5s9o_A), андрогеновый рецептор NR3C4 (PDB ID 4okx_A), индуцированный белок дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (PDB ID 6u65), цепь A бромдоменсодержащего белка BRDT (PDB ID 4kcx_A). Таким образом, хромены **7a–e** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения/терапии атеросклероза и диабета, а также онкозаболеваний. Молекулярная графика

для результатов докинга отдельных протеин-лигандных комплексов визуализирована средствами программного комплекса UCSF Chimera [62,63] и представлена на рис. 1.

Таким образом, нами предложен новый трехкомпонентный подход к синтезу 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилов, основанный на циклоконденсации 4-гексилрезорцина, ароматических альдегидов и малонитрила в толуоле в присутствии морфолина. Результаты экспериментов *in silico* по оценке вероятных протеиновых мишеней, токсичности и параметров биодоступности позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для разработки новых препаратов с антидиабетическим и антиатеросклеротическим действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] и Agilent 400/MR в растворе CDCl_3 (для соединения **7e**) или $\text{DMSO}-d_6$, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1) или этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

4-Гексилрезорцин является коммерчески доступным реагентом.

2-Амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилы (7a–e**).** Смесь 0.30 г (4.54 ммоль) малонитрила, 4.54 ммоль соответствующего ароматического альдегида, 10 мл толуола и 3 капли морфолина перемешивали до полного растворения. К полученному желтому раствору добавляли 0.88 г (4.54 ммоль) 4-гексилрезорцина **6**. Реакционную массу кипятили до завершения реакции (контроль методом ТСХ), затем смесь выливали в химический стакан объемом 100 мл, охлаждали до комнатной температуры и выдер-

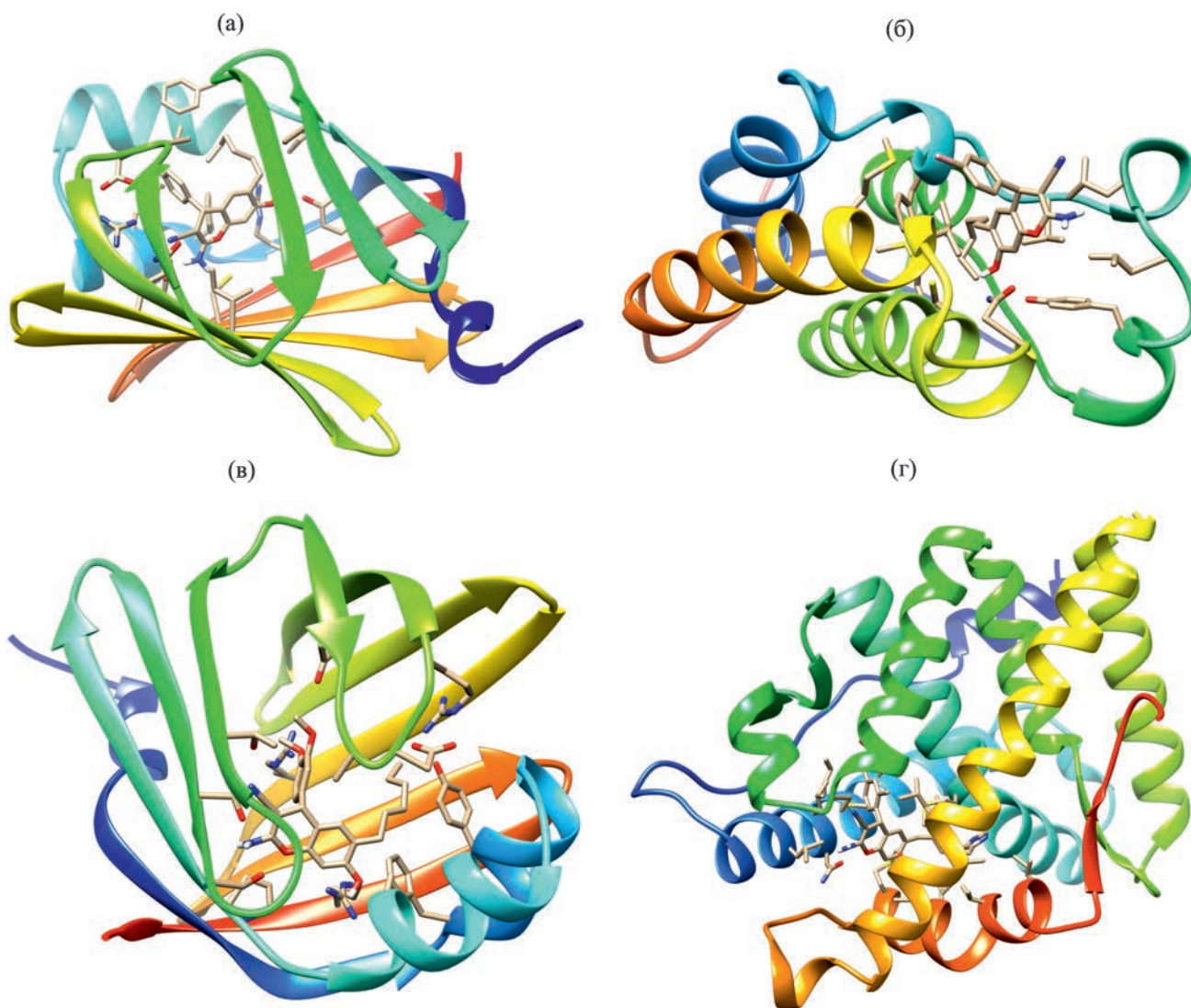


Рис. 1. Прогнозируемые структуры протеин-лигандных комплексов для соединения **7a** и протеина FABP4 (PDB ID 5d47_A) (а), хромена **7б** и бромдоменового белка BRD2 (PDB ID 5s9o_A) (б), хромена **7в** и протеина FABP4 (PDB ID 5d47_A) (в), хромена **7д** и андрогенового рецептора NR3C4 (PDB ID 4okx_A) (г).

живали до завершения кристаллизации. Осадок отфильтровывали, промывали толуолом (7 мл) и петролевым эфиром (3 мл), сушили при 60°C. Дополнительное количество продукта осаждается из маточного раствора при упаривании толуольного фильтрата при комнатной температуре (25°C). Получают кристаллические 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **7a**–**д** в аналитически чистом виде (ТСХ). В случае хромена **7e** (Ar = 3-NO₂C₆H₄) толуольный раствор

упаривали в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc). Соединение **7e** выделено в виде масла.

2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(4-хлорфенил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил (7a**).** Выход 90%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468 сл, 3331 с, 3209 сл, 3190 сл (O–H, N–H); 2955 сл, 2922 с, 2870 сл, 2854 ср (C–H), 2197 с (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (ДМ-

CO- d_6), δ , м. д.: 0.78 т (3H, CH₃, 3J 6.0 Гц), 1.13–1.17 м (6H, CH₂), 1.34–1.37 м (2H, CH₂), 2.33 т (2H, CH₂, 3J 7.1 Гц), 4.62 с (1H, H⁴), 6.44 уш. с (1H, H⁸), 6.60 уш. с (1H, H⁵), 6.88 уш. с (2H, NH₂), 7.16 д (2H, Ar, 3J 8.0 Гц), 7.34 д (2H, Ar, 3J 8.0 Гц), 9.62 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (DMCO- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.9* (CH₃), 22.1 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 39.4* (C⁴H), 55.8 (C³), 101.8* (C⁸H), 112.6 (C^{4a}), 120.7 (C $\equiv$ N), 125.6 (C⁶), 128.5* (2CH, Ar), 129.3* (2CH, Ar), 129.6* (C⁵H), 131.2 (C⁴Cl, Ar), 145.5 (C¹, Ar), 146.7 (C^{8a}), 154.7 (C⁷), 160.4 (C²). Звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 68.95; H 6.13; N 7.30. C₂₂H₂₃ClN₂O₂. Вычислено, %: C 69.01; H 6.05; N 7.32. *M* 382.88.

2-Амино-4-(4-бромфенил)-6-гексил-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрил (7б). Выход 89%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. Спектральные данные идентичны таковым, приведенным в работе [42].

2-Амино-6-гексил-4-(3,4-диметоксифенил)-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрил (7в). Выход 82%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3470 сл, 3435 с, 3323 с, 3194 сл (O–H, N–H); 3005 сл, 2953 с, 2932 с, 2866 ср, 2835 ср (C–H), 2197 с (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д.: 0.79 т (3H, CH₃, 3J 6.3 Гц), 1.13–1.17 м (6H, CH₂), 1.34–1.40 м (2H, CH₂), 2.31–2.39 м (2H, CH₂), 3.69 с (3H, MeO), 3.70 с (3H, MeO), 4.52 с (1H, H⁴), 6.44 уш. с (1H, H⁸), 6.64 д. д (1H, Ar, 4J 2.0, 3J 8.3 Гц), 6.65 уш. с (1H, H⁵), 6.71 уш. с (2H, NH₂), 6.74 д (1H, Ar, 4J 2.0 Гц), 6.84 д (1H, Ar, 3J 8.3 Гц), 9.49 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH₃), 22.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 39.6 (C⁴H), 55.42 (MeO), 55.44 (MeO), 56.5 (C³), 101.7 (C⁸H), 111.3 (C², Ar), 111.9 (C⁵, Ar), 113.3 (C^{4a}), 119.4 (C⁶, Ar), 120.8 (C $\equiv$ N), 125.4 (C⁶), 129.5 (C⁵), 138.9 (C¹, Ar), 146.6 (C^{8a}), 147.5 (C–OMe), 148.6 (C–OMe), 154.4 (C⁷), 160.2 (C²). Найдено, %: C 70.70; H 7.11; N 6.67. C₂₄H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: C 70.57; H 6.91; N 6.86. *M* 408.49.

2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(4-фторфенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7г). Выход 80%, оранжевые кристаллы. Спектральные данные идентичны таковым, приведенным в работе [43].

2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(2,4-дихлорфенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7д). Выход 79%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3423 с, ш, 3344 с, ш, 3246 ср, 3221 ср (O–H, N–H); 2957 ср, 2930 с, 2872 ср, 2856 с (C–H), 2179 с (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д.: 0.78 т (3H, CH₃, 3J 6.6 Гц), 1.11–1.16 м (6H, CH₂), 1.31–1.38 м (2H, CH₂), 2.33 т (2H, CH₂, 3J 7.5 Гц), 5.10 с (1H, H⁴), 6.46 с (1H, H⁸), 6.53 с (1H, H⁵), 6.89 уш. с (2H, NH₂), 7.17 д (1H, H⁶-2,4-Cl₂C₆H₃, 3J 8.5 Гц), 7.36 д. д (1H, H⁵-2,4-Cl₂C₆H₃, 3J 8.5, 4J 2.1 Гц), 7.53 д (1H, H³-2,4-Cl₂C₆H₃, 4J 2.1 Гц), 9.63 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH₃), 22.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 31.0 (CH₂), 36.9 (C⁴H), 54.5 (C³), 101.9 (C⁸H), 111.3 (C^{4a}), 120.2 (C $\equiv$ N), 125.7 (C⁶), 128.0 (C⁵, Ar), 128.8 (C³, Ar), 129.0 (C⁵), 132.0 (C⁶, Ar), 132.1 (C⁴-Cl, Ar), 132.7 (C²-Cl, Ar), 142.0 (C¹, Ar), 146.8 (C^{8a}), 155.0 (C⁷), 160.6 (C²). Найдено, %: C 63.25; H 5.44; N 6.61. C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 63.32; H 5.31; N 6.71. *M* 417.33.

2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(3-нитрофенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7е). Выход 80%, желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460 с, ш, 3342 с, ш, 3201 ср (O–H, N–H); 2955 ср, 2926 с, 2856 с (C–H), 2189 с (C $\equiv$ N), 1526 с, 1348 с (NO₂). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.80 т (3H, CH₃, 3J 6.5 Гц), 1.19–1.27 м (6H, CH₂), 1.41–1.44 м (2H, CH₂), 2.34–2.49 м (2H, CH₂), 4.76 с (1H, H⁴), 4.80 уш. с (2H, NH₂), 5.00 уш. с (1H, OH), 6.46 уш. с (1H, H⁸), 6.57 уш. с (1H, H⁵), 7.46–7.49 м (1H, H⁵-3-NO₂C₆H₄), 7.55 д (1H, H⁶-3-NO₂C₆H₄, 3J 7.6 Гц), 8.01 уш. с (1H, H²-3-NO₂C₆H₄), 8.08 д (1H, H⁴-3-NO₂C₆H₄, 3J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 14.0 (CH₃), 22.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 31.5 (CH₂), 40.3 (C⁴H), 59.3 (C³), 103.0 (C⁸H), 112.5 (C^{4a}), 119.8 (C $\equiv$ N), 122.3 (C⁴H, 3-NO₂C₆H₄), 122.7 (C²H, 3-NO₂C₆H₄), 127.0 (C⁶), 129.7 (C⁵H, 3-NO₂C₆H₄), 130.0 (C⁵H), 134.1 (C⁶H, 3-NO₂C₆H₄), 146.9 (C^{8a}), 147.2 (C¹, Ar), 148.5 (C³-NO₂, Ar), 154.0 (C⁷-OH), 159.8 (C²). Найдено, %: C 67.25; H 6.03; N 10.52. C₂₂H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: C 67.16; H 5.89; N 10.68. *M* 393.44.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Варзиева Екатерина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-8995>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта Н-21.1/15 «Высокофункционализированные 4H-пираны: синтез, свойства и биологическая активность».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010043 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 5. С. 442; Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 5. P. 393. doi 10.1070/RC1998v067n05ABEH000371.
2. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М. В кн.: Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS PRESS, 2003. Т. 2. С. 534.
3. Shestopalov A.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 1. P. 1. doi 10.1055/s-2007-990942
4. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. // Adv. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 103. P. 175. doi 10.1016/B978-0-12-386011-8.00003-4
5. Myrboh B., Mecadon H., Rohman M.R., Rajbangshi M., Kharkongor I., Laloo B.M., Kharbangar I., Kshiar B. // Org. Prep. Proced. Int. 2013. Vol. 45. N 4. P. 253. doi 10.1080/00304948.2013.798566
6. El-Agrody A.M., Affi T.H. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 7. P. 1557. doi 10.3987/REV-14-793
7. Sonsona I.G., Marqués-López E., Herrera R.P. // Symmetry. 2015. Vol. 7. N 3. P. 1519. doi 10.3390/sym7031519
8. Elnagdi M.H., Moustafa M.S., Al-Mousawi S.M., Mekheimer R.A., Sadek K.U. // Mol. Divers. 2015. Vol. 19. N 3. P. 625. doi 10.1007/s11030-015-9594-2
9. Patil S.A., Patil S.A., Patil R. // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. N 7. P. 893. doi 10.4155/fmc.15.38
10. Maleki B. // Org. Prep. Proced. Int. 2016. Vol. 48. N 1. P. 81. doi 10.1080/00304948.2016.1127104
11. Sadek K.U., Mekheimer R.A.H., Abd-Elmonem M., Abdel-Hameed A., Elnagdi M.H. // Tetrahedron Asym. 2017. Vol. 28. N 11. P. 1462. doi 10.1016/j.tetasy.2017.10.020
12. Aslam N., White J.M., Zafar A.M., Jabeen M., Ghafoor A., Sajid N., Noreen S., Khan M.A. // Arkivoc. 2018. part vi. P. 139. doi 10.24820/ark.5550190.p010.622
13. Mamaghani M., Nia R.H., Tavakoli F., Jahanshahi P. // Curr. Org. Chem. 2018. Vol. 22. N 17. P. 1704. doi 10.2174/1385272822666180530104302
14. Tashrif Z., Mohammadi-Khanaposhtani M., Hamedifar H., Larijani B., Ansari S., Mahdavi M. // Mol. Divers. 2020. Vol. 24. P. 1385. doi 10.1007/s11030-019-09994-9
15. Raj V., Lee J. // Front. Chem. 2020. Vol. 8. P. 623. doi 10.3389/fchem.2020.00623
16. Mamaghani M., Hossein Nia R. // Polycycl. Arom. Comp. 2021. Vol. 41. N 2. P. 223. doi 10.1080/10406638.2019.1584576.
17. Ganta R.K., Kerru N., Maddila S., Jonnalagadda S.B. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 11. Article N 3270. doi 10.3390/molecules26113270
18. Borah B., Dwivedi K.D., Chowhan L.R. // Arkivoc. 2021. Vol. 2021. Pt I. P. 273. doi 10.24820/ark.5550190.p011.481
19. Chatterjee R., Bhukta S., Dandela R. // J. Heterocycl. Chem. 2022. Vol. 59. N 4. P. 633. doi 10.1002/jhet.4417
20. Кривенько А.П., Василькова Н.О., Никулин А.В., Сорокин В.В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2022. Т. 65. № 9. С. 13. doi 10.6060/ivkkt.20226509.6526
21. Nawaz A., Aslam S., Ahmad M., Zahoar A.F., Naqvi S.A.R. // J. Iran. Chem. Soc. 2022. Vol. 19. P. 3721. doi 10.1007/s13738-022-02581-0

22. Elagamey A.G.A., Sawllim S.Z., El-Taweel F., Elnagdi M.H. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1988. Vol. 53. N 7. P. 1534. doi 10.1135/cccc19881534
23. Kolla S.R., Lee Y.R. // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. N 43. P. 8271. doi 10.1016/j.tet.2011.08.086
24. Aminkhani A., Talati M., Sharifi R., Chalabian F., Katouzian F. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 6. P. 1812. doi 10.1002/jhet.3555
25. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. // Heterocycl. Commun. 2015. Vol. 21. N 3. P. 175. doi 10.1515/hc-2015-0077
26. Parveen I., Ahmed N., Idrees D., Khan P., Hassan M.I. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 18. P. 4493. doi 10.1016/j.bmcl.2017.07.077
27. Maleki B., Sheikh S. // Org. Prep. Proced. Int. 2015. Vol. 47. N 5. P. 368. doi 10.1080/00304948.2015.1066647
28. Masesane I.B., Mihigo S.O. // Synth. Commun. 2015. Vol. 45. N 13. P. 1546. doi 10.1080/00397911.2015.1031249
29. Thanh N.D., Hai D.S., Bich V.T.N., Hien P.T.T., Duyen N.T.K., Mai N.T., Dung T.T., Van H.T.K., Toan V.N., Toan D.N., Dang L.H. // Curr. Org. Synth. 2019. Vol. 16. N 3. P. 423. doi 10.2174/1570179416666190104124652
30. Makarem S., Mohammadi A.A., Fakhari A.R. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. N 50. P. 7194. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.006
31. Kundu S.K., Mondal J., Bhaumik A. // Dalton Transactions. 2013. Vol. 42. N 29. P. 10515. doi 10.1039/C3DT50947H
32. Choudhare S.S., Bhosale V.N., Chopade M. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 6. P. 913. doi 10.1134/S1070428022060227
33. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М., Нестеров В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 12. С. 2079; Shestopalov A.M., Emelianova Y.M., Nesterov V.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 12. P. 2238. doi 10.1023/A:1022135402451
34. Safari J., Heydarian M., Zarnegar Z. // Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10. Suppl. 2. P. S2994. doi 10.1016/j.arabjc.2013.11.038
35. Pourmohammad M., Mokhtary M. // C. R. Chimie. 2015. Vol. 18. N 5. P. 554. doi 10.1016/j.crci.2014.09.008
36. Montero P., Martínez-Álvarez O., Gómez-Guillén M.C. // J. Food Sci. 2004. Vol. 69. N 8. P. C643. doi 10.1111/j.1365-2621.2004.tb09913.x
37. Nikolaev Y.A., Tutel'yan A.V., Loiko N.G., Buck J., Sidorenko S.V., Lazareva I., Gostev V., Manzen'yuk O.Y., Shemyakin I.G., Abramovich R.A., Huwyler J., El'-Registan G.I. // PloS one. 2020. Vol. 15. N 9. Paper e0239147. doi 10.1371/journal.pone.0239147
38. Kim J.-Y., Kweon H.-Y., Kim D.-W., Choi J.-Y., Kim S.-G. // Appl. Sci. 2021. Vol. 11. N 8. Paper N 3486. doi 10.3390/app11083486
39. Lee I.-S., Kim D.-W., Oh J.-H., Lee S.K., Choi J.-Y., Kim S.-G., Kim T.-W. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N. 16. Paper N 8935. doi 10.3390/ijms22168935
40. Kim M.K., Kim S.G., Lee S.K. // Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. 2020. Vol. 42. Article no. 23. doi 10.1186/s40902-020-00267-2
41. Kim S.G. // Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. 2022. Vol. 44. Article no. 5. doi 10.1186/s40902-022-00334-w
42. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В. // ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 8. С. 1782; Sharanin Yu.A., Klokol G.V. // J. Org. Chem. USSR. 1983. Vol. 19. N 8. P. 1582.
43. Клокол Г.В., Шаранина Л.Г., Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Шаранин Ю.А., Стручков Ю.Т. // ЖОрХ. 1987. Т. 23. № 2. С. 412; Klokol G.V., Sharanina L.G., Nesterov V.N., Shklover V.E., Sharanin Yu.A., Struchkov Yu.T. // J. Org. Chem. USSR. 1987. Vol. 23. N 2. P. 369.
44. Abd-El-Aziz A.S., El-Agrody A.M., Bedair A.H., Corkery T.C., Ata A. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. N 8. P. 1793. doi 10.3987/COM-04-10089
45. Доценко В.В., Душенко В.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 9. С. 1337; Dotsenko V.V., Dushenko V.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 9. P. 1752. doi 10.1134/S1070363219090044
46. Доценко В.В., Гузь Д.Д., Тебиев Д.Т., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1340; Dotsenko V.V., Guz D.D., Tebiev D.T., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S107036322109005X
47. Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Маггарамов А.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 5. С. 665; Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Magarramov A.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 5. P. 758. doi 10.1134/S1070363221050029
48. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. N 2. P. 1403. doi 10.1039/c7nj03846a
49. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1-3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
50. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007

51. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Supplement. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019.
52. Sander T. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
53. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
54. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
55. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Informatics.* 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
56. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
57. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
58. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
59. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
60. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucl. Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
61. Floresta G., Pistarà V., Amata E., Dichiara M., Marrazzo A., Prezzavento O., Rescifina A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 854. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.022
62. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
63. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

Synthesis and Some Properties of 2-Amino-4-aryl-6-hexyl-7-hydroxy-4*H*-chromene-3-carbonitriles

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, K. V. Khalatyan^a, A. A. Russkikh^a, E. A. Varzieva^a, D. A. Kramareva^a, V. K. Vasilin^c, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^c Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received September 3, 2022; revised October 3, 2022; accepted October 6, 2022

Three-component condensation of aromatic aldehydes with malononitrile and 4-hexylresorcinol in toluene in the presence of a base leads to the formation of 2-amino-4-aryl-6-hexyl-7-hydroxy-4*H*-chromene-3-carbonitriles in good yields (79–90%). Structure of the compounds was studied using the methods of two-dimensional NMR spectroscopy. Bioavailability parameters were predicted *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking.

Keywords: 4-hexylresorcinol, malononitrile, 2-amino-4*H*-chromene-3-carbonitriles, 2-amino-4*H*-pyrans, calculated biological activity