

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

---

Синтез и окислительная ароматизация 2-цианоиминохиназолинов

---

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 412 группы  
направления (специальности) 04.03.01 – “Химия”

Институт химии

Пузанов Даниил Александрович

Научный руководитель

проф.кафедры органической и  
биоорганической химии

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

А.П.Кривенько

инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

проф.кафедры органической и  
биоорганической химии

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

А.Ю.Егорова

инициалы, фамилия

Саратов 2022

## Введение

**Актуальность работы.** Получение новых хиназолиновых производных имеющих цианоимино в своем составе является практически значимой задачей синтетической химии. Хиназолиновый структурный фрагмент входит в состав биологически активных природных алколоидов семян *Reganium harmala*, которые использовались для лечения рака пищеварительного тракта в северо-западном Китае. В настоящее время мало изучены соединения, имеющие в своем составе 2-цианоиминодигидропиримидиновый фармакофорный фрагмент. Такие соединения представляют интерес с точки зрения противораковой активности, а также возможности модификации структуры за счет наличия множества реакционноспособных групп.

**Цель работы:** Синтез и ароматизация цианоиминохиназолинов на основе диенонов циклогексанового ряда.

**Задачи исследования:**

- Двухкомпонентный синтез цианоиминохиназолинов конденсацией Михаэля диенонов циклогексанового ряда с дициандиамидом;
- Квантово-механические расчеты полученных цианоиминохиназолинов с целью определения наиболее устойчивых таутомерных форм и региоселективности процесса;
- Окислительная ароматизация полученных цианоиминохиназолинов;
- Установление состава и строения новых соединений при помощи элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии;
- Виртуальный скрининг образующихся соединений с помощью пакета компьютерных программ PASS.

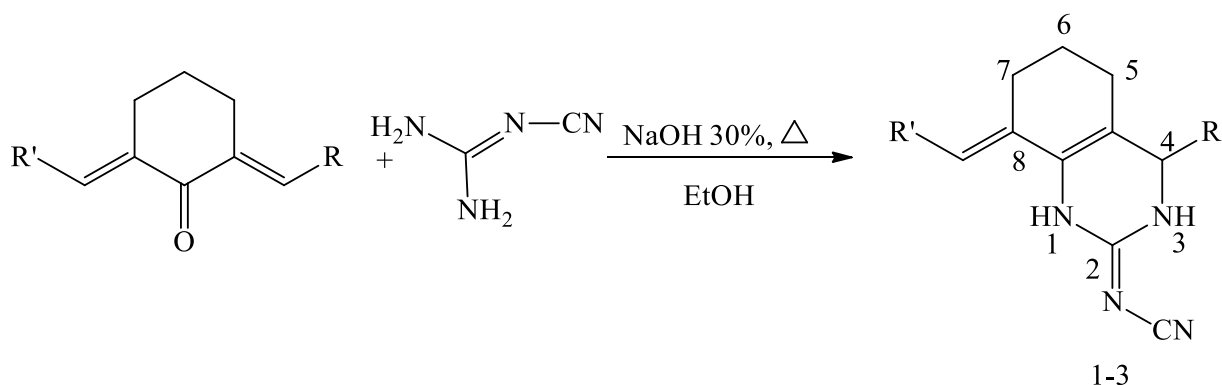
**Практическая значимость.** Впервые осуществлен синтез цианоиминохиназолинов посредством конденсации кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана с дициандиамидом. При помощи

спектральных и квантово-химического методов выявлена регеонаправленность реакций, установлен изомерный состав продуктов, их строение, представлены вероятные схемы образования.

**Апробация работы.** Часть работы представлялась в виде докладов на конференциях различного ранга. Основные результаты работы представлялись на ежегодных научных студенческих конференциях НИИ химии СГУ в форме стендовых докладов 2021 и 2022 годов. Часть работы опубликованы в межвуз. сборнике науч. трудов (Саратов 2021) и в материалах Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022».

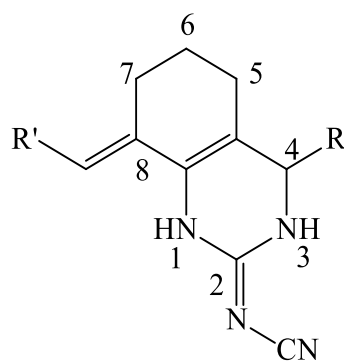
### Основное содержание работы

Реакция диенона с дициандиамидом в условиях термической активации и основного катализа (NaOH 30%) в растворе этилового спирта, привела к образованию 8-метоксифенилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилхиназолина (1), 8-фурфурилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилхиназолина (2) и 8-фурфурилиден-2-цианоимино-4-фурилхиназолин (3) характеристика которых представлена в табл. 1:



1: R, R' = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2: R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = a-furil; 3: R, R' = a-furil;

**Табл.1** Характеристика 8-метоксифенилиден-4-метоксифенил-2-цианоиминохиназолина (1), 8-фурфурилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилхиназолина (2), 8-фурфурилиден-2-цианоимино-4-фурилхиназолина (3).



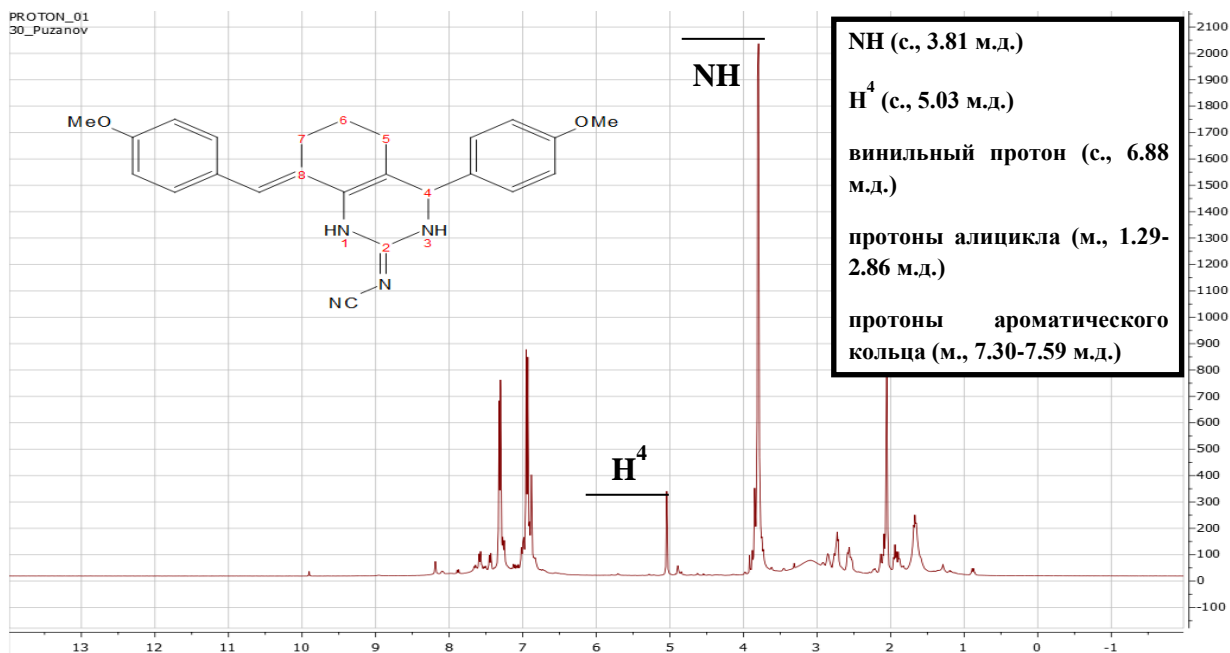
1-3

**1:** R, R' = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2a:** R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = 2-furil; **2b:** R = 2-furil, R' = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3:** R, R' = 2-furil;

№ Соединения	Тпл, °С	Rf (2:2:1)	Вычислено/ Найдено, %	ИК (KBr), см <sup>-1</sup>	ЯМР 1H, м.д.	Выход, %
1	155-156	0,40	C 72,00/71,91 H 6,00/5,88 N 14,00/13,70	2173(CN) 1510-1530(C <sub>ar</sub> =C <sub>ar</sub> ) 1630 (C=C) 1588 (C=N) сим.1175(OCH3) асим.1250(OCH3) 3250 (NH) 1705(-CH=C)	1.29-1.83 (м., H6) 1.94-2.13 (м., H7) 2.58-2.86 (м., H5) 3.81 (с., NH) 5.03 (с., H <sup>4</sup> ) 6.88 (с., =C-H)	75
2	218-219	0.47	C 70,00/69,84 H 5,55/5,34 N 15,55/15,48	2174(CN) 1586(C=N) сим.1175(OCH3) асим.1250(OCH3) 3260, 3406 (NH) 1670(-CH=C) 1530(C=C) фуран 1610-1630 (C=C) 1510(C <sub>ar</sub> =C <sub>ar</sub> )	1.68-1.80 (м., H6) 1.91-2.04 (м., H7) 2.11-2.31 (м., H5) 2.88, 3.79 (с., NH) 5.06 (с., H <sup>4</sup> ) соед 2a 5.20 (с., H <sup>4</sup> ) соед 2б 6.52 (с., =C-H) соед 2a 6.70 (с., =C-H) соед 2б 6.90-7.66 (м., Ar)	86
3	246-248	0.43	C 67,49/68,38 H 5,03/4,96 N 17,49/16,46	2180(CN) 1601(C=N) 3430 (NH) 1650(-CH=C) 1630 (C=C) 1519(C=C) фуран 1536(C <sub>ar</sub> =C <sub>ar</sub> )	1.25-1.28 (м., H6) 1.88-2.04 (м., H7) 2.06-2.09 (м., H5) 2.84 (с., NH) 5.21 (с., H <sup>4</sup> ) 6.50 (с., =C-H) 6.31-6.85 (м., H1 фуран) 7.28-8.15 (м., H2, H3)	64

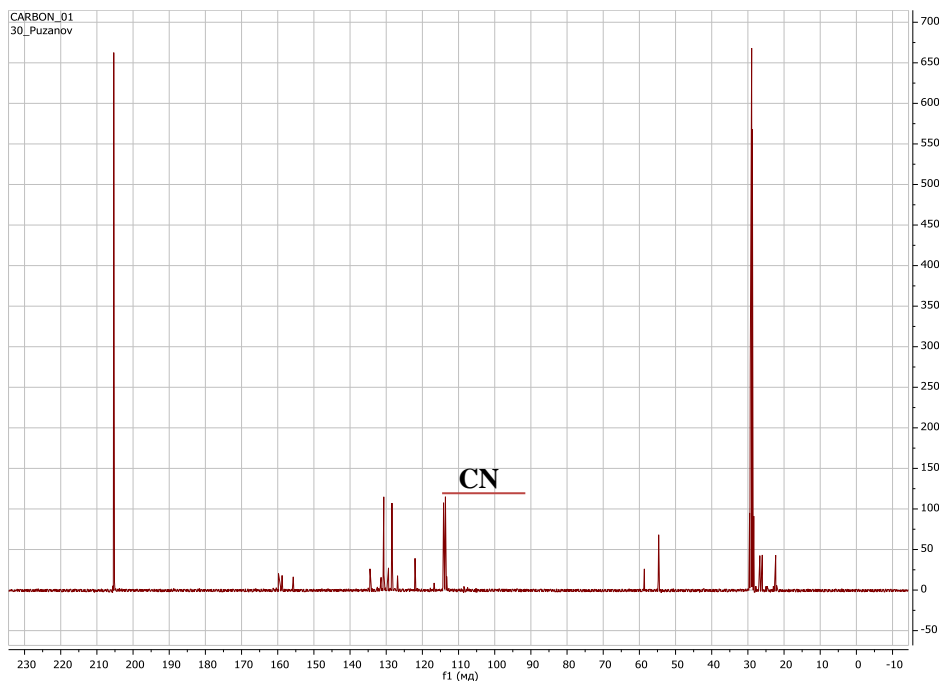
					фуран)	
--	--	--	--	--	--------	--

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полученных присутствуют ключевые сигналы протонов группы NH (с., 3.81 м.д.) и протона  $\text{H}^4$  (с., 5.03 м.д.).



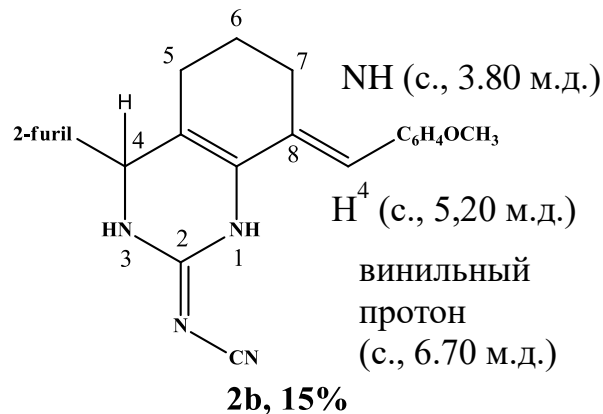
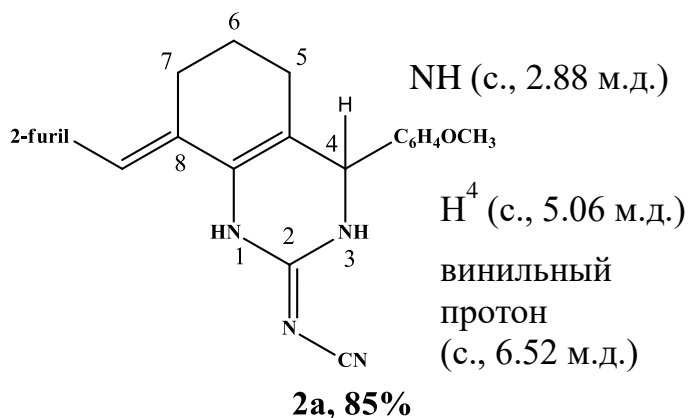
**Рис. 1** - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 8-метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенил-1,3,4,5,6,7-гексагидрохиназолина (1)

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствует ключевой сигнал углерода цианогруппы (113.00 м.д.)



**Рис. 2** - ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр 8-метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенилгексагидрохиназолина (1)

При использовании диенона несимметричного строения происходит образование изомеров (2а) и (2б), что подтверждается наличием двух синглетов протона  $\text{H}^4$ .

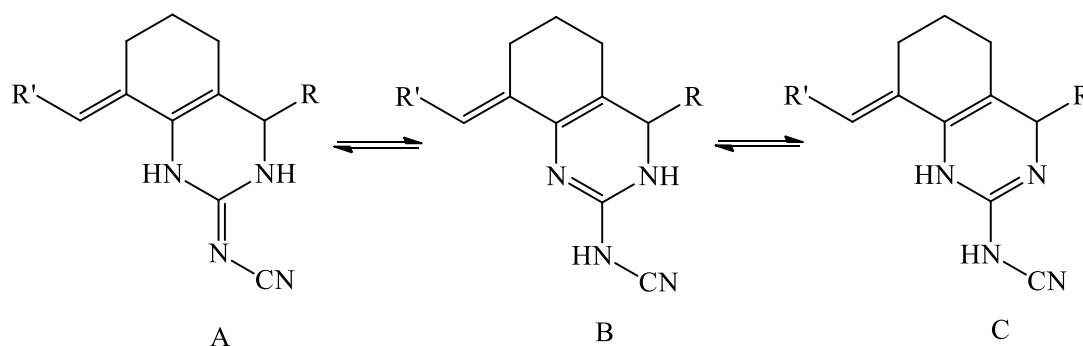


Для соед. 2а характерен синглет  $\text{H}^4$  при 5.06 м.д. Для соед. 2б характерен синглет  $\text{H}^4$  при 5.20 м.д. Большая интенсивность сигнала при 5.06 м.д. указывает на преимущественное образование изомера 2а.

Полученные спектральные данные согласуются с результатами работы по определению молекулярной структуры 2-бензилиден-6-

фурфурилиденциклогексана, опубликованной в журнале Успехи химии 2008 года. Было установлено, что фурановый цикл, в отличие от бензольного, расположен в одной плоскости с системой двойных связей, что указывает на большее сопряжение в фурфурилиденовом фрагменте, а, следовательно, на меньшую его реакционно-способность с нуклеофильными реагентами.

Полученные продукты могут существовать в трех таутомерных формах, стабильность которых была проанализирована квантово-механическим расчетом с использованием метода RHF и базисов 3-21G, 4-31G и 6-31G для предварительной оптимизации, конечный расчет проводился на уровне 6-31G\*\* при помощи программы GAMESS Firefly (табл.2).



1:R,R'=4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2:R=4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'=a-furil, 3:R,R' = a-furil

**Табл 2.2.2** Абсолютная энергия (E в а.у) и дипольный момент (в Дебаях) для таутомеров А, В, С.

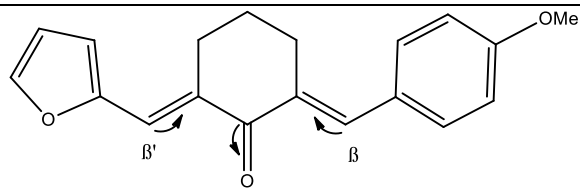
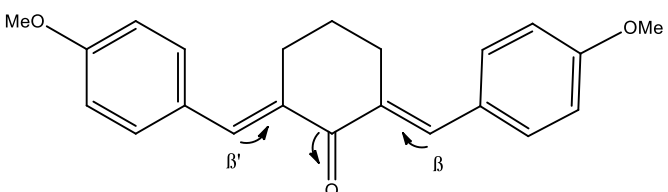
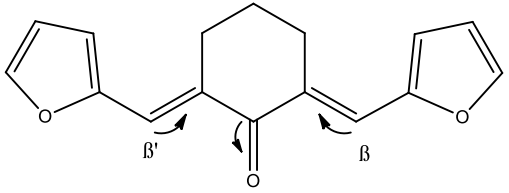
Соединение	Таутомеры	E, а.у	Дипольный момент, D
8-Метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенилхиназолин (1)	A	-1290.340	6.04
	B	-1290.326	0.52
	C	-1290.317	5.57
8-Фурфурилиден-2-цианоимино-4-	A	-1174,377	7,81
	B	-1174,370	1,80

метоксифенилхиназолин (2)	С	-1174,360	6,00
8-Фурфуриліден-2- цианоиміно-4- фурилханазолін (3)	А	-1058,417	10.04
	В	-1058.387	7.96
	С	-1058.387	7.95

Проанализированы квантово-химическим методом [RHF/6-31G\*\*] молекулы исходных реагентов для определения региоселективности реакции и объяснения выходов.

Были рассчитаны заряды и вклады карбонильного и этиленовых атомов углерода в НСМО и ВЗМО (табл.2.2.3).

**Табл.3.** Заряды на активных центрах и вклады АО в ВЗМО и НСМО для субстратов.

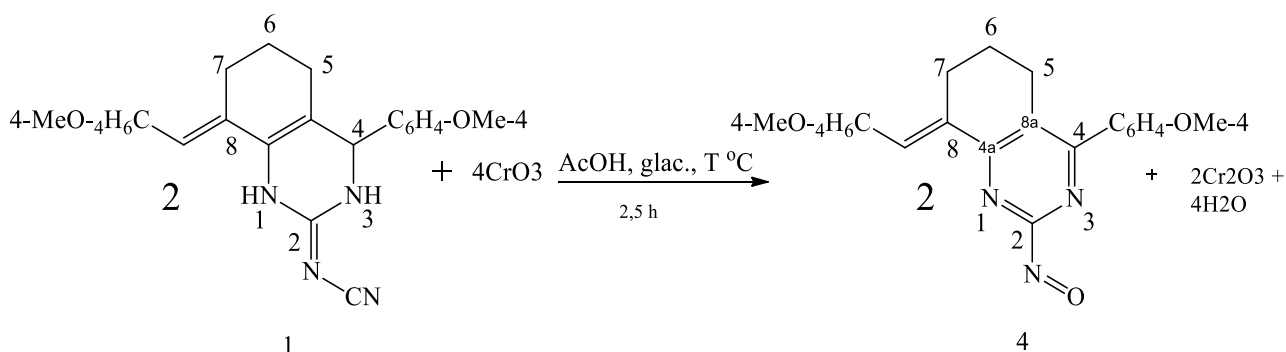
Строение соединения	Атом углерода	ВЗМО	НСМО
	$\beta$	0.033	0.210
	C=O	-0,017	-0,279
	$\beta'$	0.151	0.306
	$\beta$	0.036	0.269
	C=O	-0.016	-0.275
	$\beta'$	0.102	0.264
	$\beta$	0.093	0.289
	C=O	-0.007	-0.235
	$\beta'$	0.122	0.296

Различные вклады  $\beta$  и  $\beta'$  атомов углерода в НСМО и, особенно, в ВЗМО показывают, что наибольшая электрофильность наблюдается для  $\beta$  атома углерода.



Вклады этиленовых атомов углерода в НСМО слабо отличаются. Однако вклады этих атомов в ВЗМО существенно различаются (для  $\beta$  атома углерода - 0.033, для  $\beta'$  атома углерода - 0.151)

Полученное соединение 1 было введено в реакцию с хромовым ангидридом  $\text{CrO}_3$  в условиях термической активации, в ледяной уксусной кислоте с целью получения ароматической системы с  $\text{NH}_2$ -группой. Однако реакция прошла в направлении образования 2-нитрозохиназолина характеристика которого представлена в табл.3.

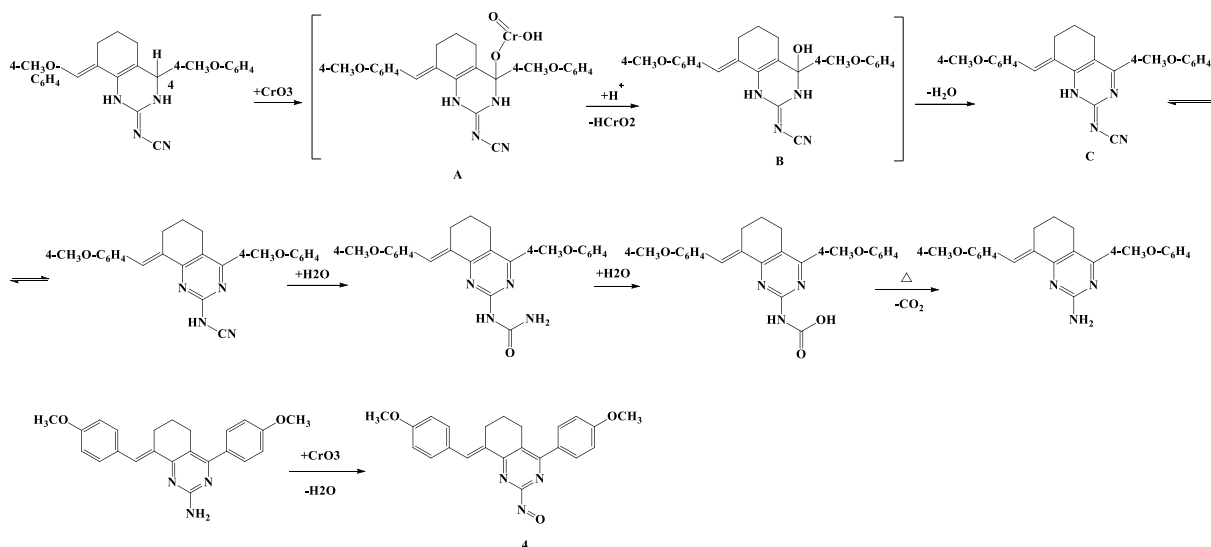


**Табл. 2.3.1** Характеристика 8-метоксифенилиден-4-метоксифенил-2-аминохиназолина (4).

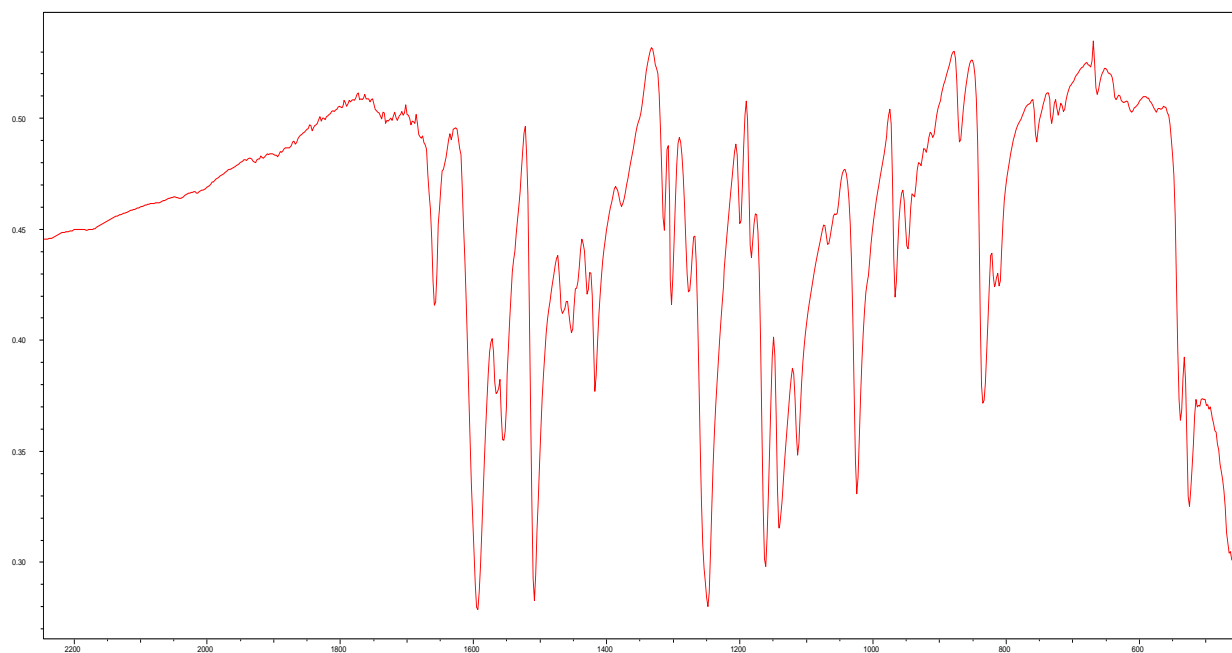
№ Соединения	Тпл, °С	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 5:1:1)	Вычислено/ Найдено, %	ИК (KBr), $\text{cm}^{-1}$	ЯМР 1H, м.д.	Выход, %
4	149-150	0,8	C 71,30/70,98 H 5,46 /5,84 N 10,85/11,02	1507 (-N=O) 1657(C=N) 1557- 1567( $\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$ ) 1595, 1416, 1452 ( $\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$ ) пиримидин	1.20-1.25 (м., H6) 1.77-1,84 (м., H7) 2.91-2.93 (м., H5) 3.88 (м.ОСН3) 6.95 (с., =C-H) 7.26-7.76 (д., $\text{C}_{\text{ar}}$ -H)	90

Вероятная схема окисления включает действие окислителя на наиболее окисленный третичный атом углерода С4 пиримидинового цикла и дальнейший гидролиз по CN – группе до  $\text{COOH}$ - группы, которая затем

декарбоксилируется с образованием 2-аминохиназолина. В нашем случае реакция не останавливается на образовании 2-аминохиназолина. Далее идет окисление NH<sub>2</sub> – группы хромовым ангидридом до –N=O в соответствии со схемой.

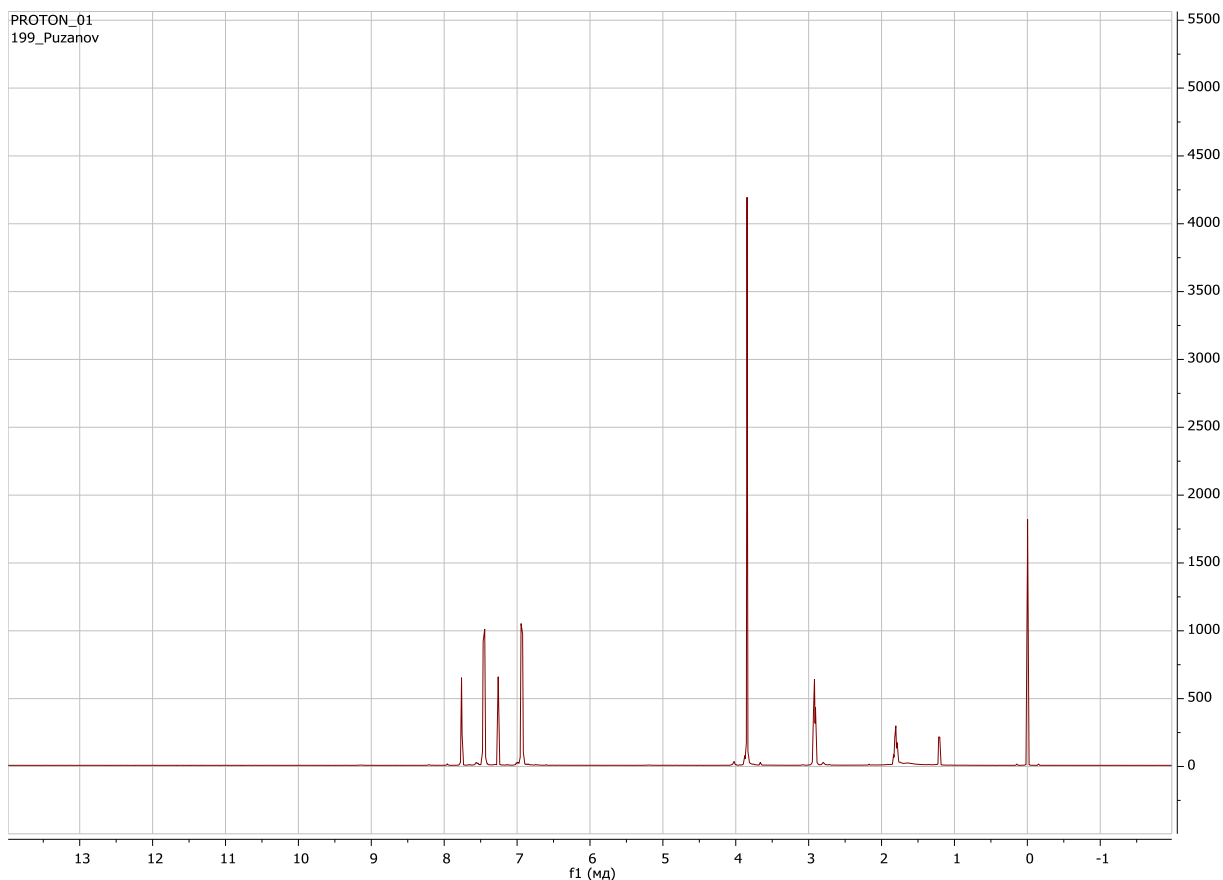


В ИК-спектре (рис.3) соединения 4 не наблюдается сигнал валентных колебаний цианогруппы в области ( $2173\text{ см}^{-1}$ ), что может свидетельствовать о её превращении. Присутствуют сигнал валентных колебаний связи N=O ( $1507\text{ см}^{-1}$ ), C=N ( $1657\text{ см}^{-1}$ ), C<sub>ar</sub>=C<sub>ar</sub> ( $1557\text{-}1567\text{ см}^{-1}$ ), C<sub>ar</sub>=C<sub>ar</sub> пиримидин ( $1595\text{ см}^{-1}$ ).



**Рис.3** ИК-спектр 8-Метоксифенилметилен-4-метоксифенил-2-нитрозохиназолина (4).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рис.4) присутствуют сигналы, винильного протона (с., 6.95 м.д.), протонов алицикла (м., 1.20-2.93 м.д.), метокси группы (м., 3.88 м.д.) и ароматического кольца (м., 7.26-7.76 м.д.).



**Рис.4** - ЯМР  $^1\text{H}$  спектр 8-Метоксифенилметилен-4-метоксифенил-2-нитрохиноазолина (4).

Отсутствие сигналов протонов  $\text{H}^4$  и  $\text{NH}$  свидетельствует об ароматизации дигидропиримидинового цикла.

### Выводы

1. Впервые осуществлен синтез 2-цианоиминохиноазинов посредством конденсации Михаэля диенонов циклогексанового ряда с ДЦДА и их окислительная ароматизация на примере 8-метоксибензилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилгексагидрохиноазилина

2. Окислительная ароматизация 8-метоксибензилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилгексагидрохиназолина ( $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$ ), привела к образованию 8-метоксифенилиден-2-нитрозо-4-метоксифенилхиназолин.
3. Квантово-химическими и спектральными данными установлена региоселективность реакции и наибольшая устойчивость таутомера 2-цианоимино-1,3-дигидрохиназолина.
4. Состав и строение полученных соединений установлены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  – спектрами.
5. По результатам виртуального скрининга биологической активности полученных соединений, наиболее перспективным соединением для дальнейшего изучения на противораковую активность является 8-фурурилиден-2-цианоимино-4-фурилхиназолин.

**Основное содержание выпускной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:**

- 1. Скляр А.Е., Пузанов Д.А. Синтез и строение 2-цианоиминогидрохиназолинов на основе N-цианоганидина и карбонильных соединений // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо». 2022. С.593.
- 2. Скляр А.Е, Пузанов Д.А., Кривенько А.П. Синтез фурилзамещенных соединений ряда аминокроменкарбонитрилов и хроменопиримидинонов // Межвуз. сборник науч. трудов XV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2021. С. 93-95.