

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

Кафедра органической и биорганической 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 ^1H спектроскопии;
- Виртуальный скрининг образующихся соединений с помощью пакета компьютерных программ PASS.

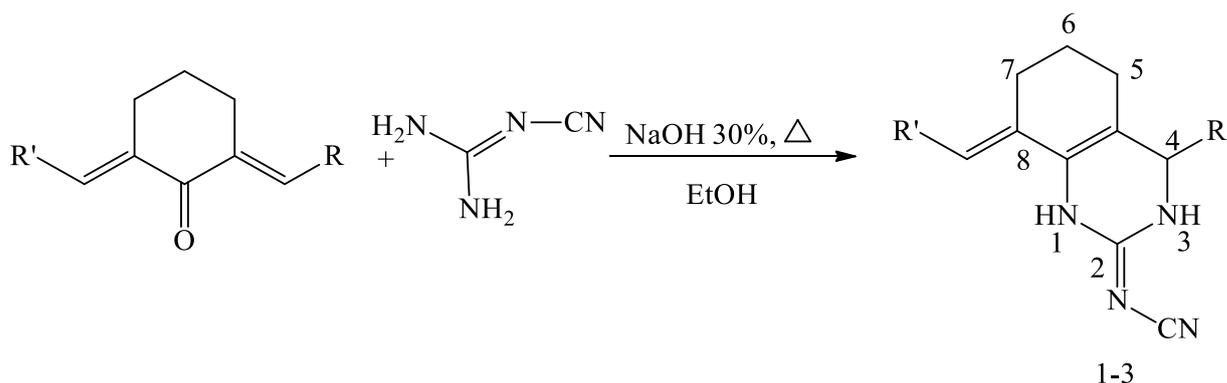
Практическая значимость. Впервые осуществлен синтез цианоиминохиназолинов посредством конденсации кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана с дициандиамидом. При помощи

спектральных и квантово-химического методов выявлена регионаправленность 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».

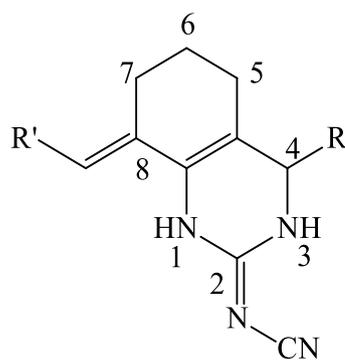
Основное содержание работы

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-CH₃O-C₆H₄, 2: R = 4-CH₃O-C₆H₄, 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-CH₃O-C₆H₄; **2a:** R = 4-CH₃O-C₆H₄, R' = 2-furil; **2b:** R = 2-furil, R' = 4-CH₃O-C₆H₄; **3:** R, R' = 2-furil;

№ Соединения	Тпл, °С	Rf (2:2:1)	Вычислено/ Найдено, %	ИК (KBr), см ⁻¹	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 _{ar} =C _{ar}) 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 ⁴) 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 _{ar} =C _{ar})	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 ⁴) соед 2a 5.20 (с., H ⁴) 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 _{ar} =C _{ar})	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 ⁴) 6.50 (с., =C-H) 6.31-6.85 (м., H1 фуран) 7.28-8.15 (м., H2, H3)	64

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

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

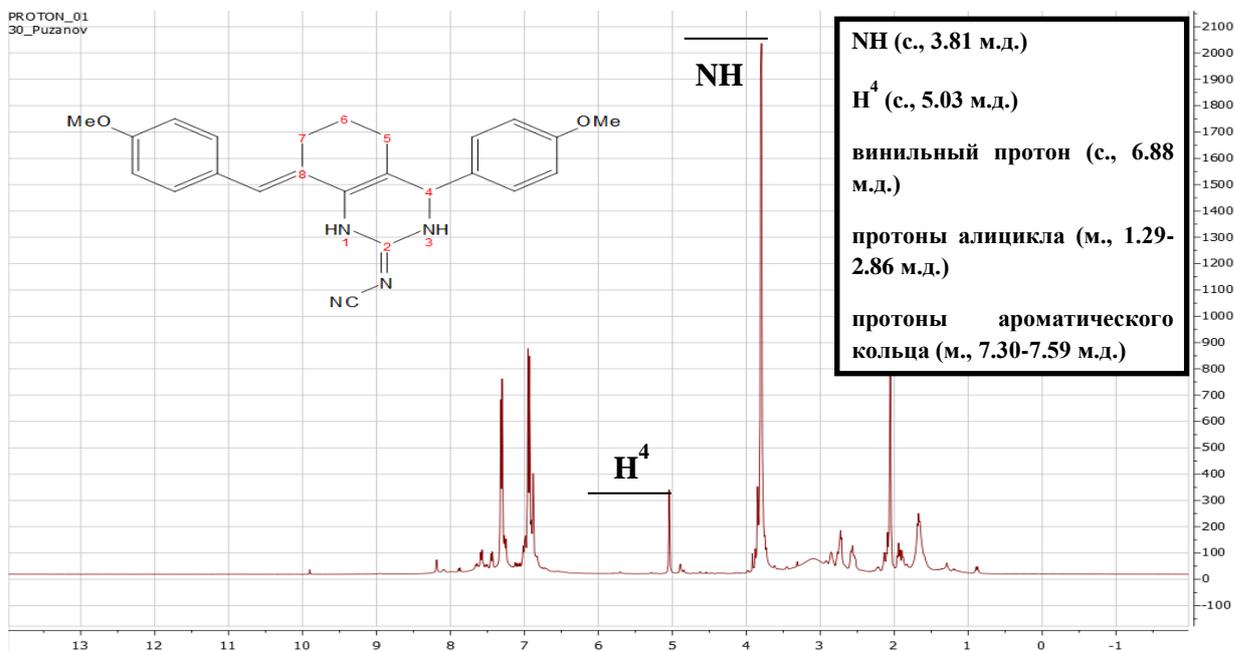


Рис. 1 - ЯМР ^1H спектр 8-метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенил-1,3,4,5,6,7-гексагидрохиназолина (1)

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

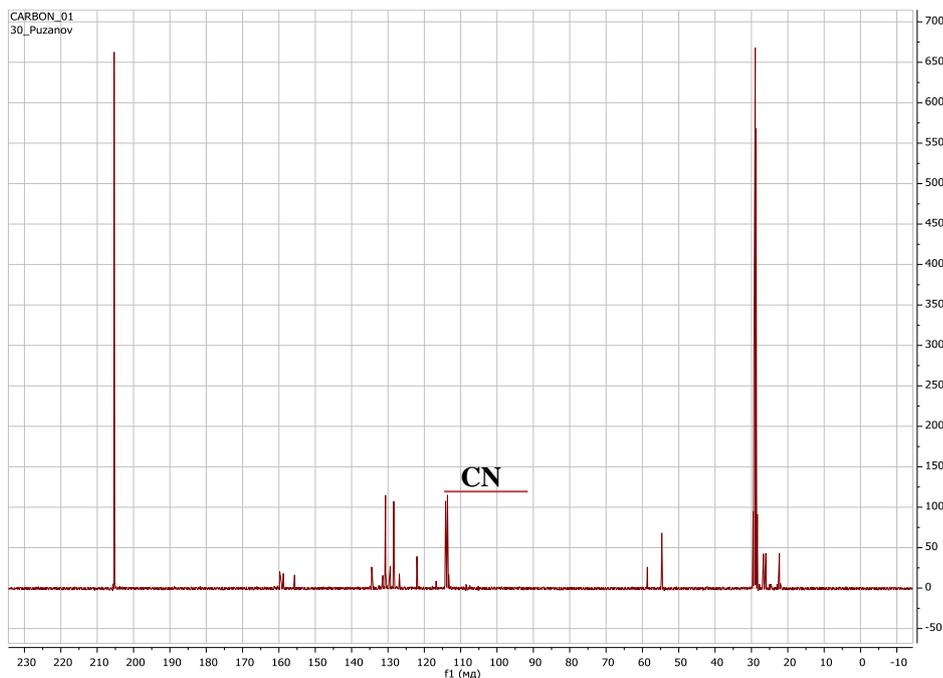
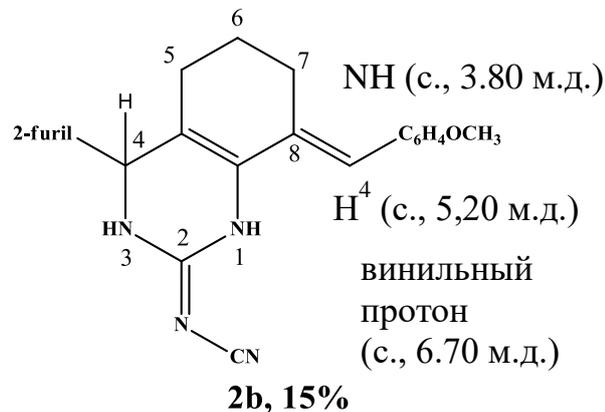
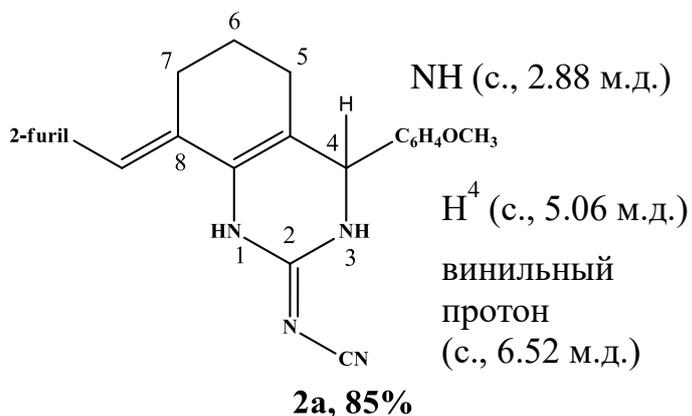


Рис. 2 - ЯМР ^{13}C спектр 8-метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенилгексагидрохиназолина (1)

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

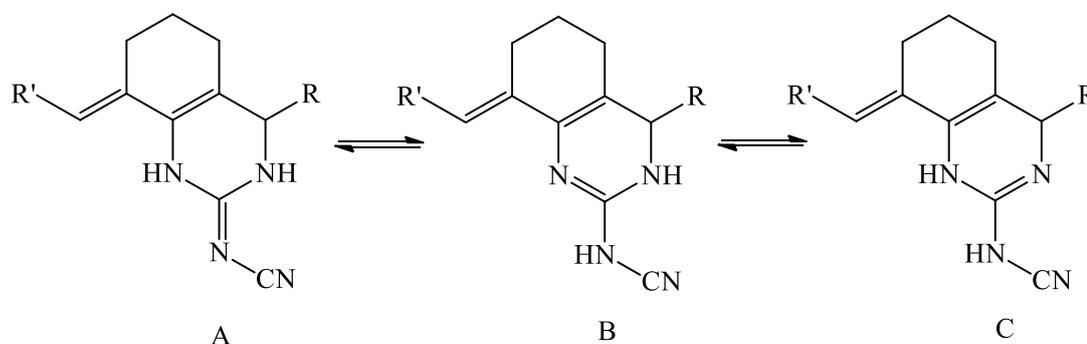


Для соед. 2а характерен синглет H^4 при 5.06 м.д. Для соед. 2б характерен синглет H^4 при 5.20 м.д. Большая интенсивность сигнала при 5.06 м.д. указывает на преимущественное образование изомера 2а.

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

фурфурилиденциклогексанона, 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-CH₃O-C₆H₄, 2:R=4-CH₃O-C₆H₄, 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.

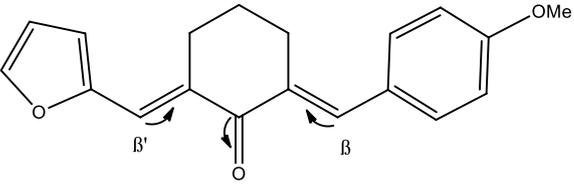
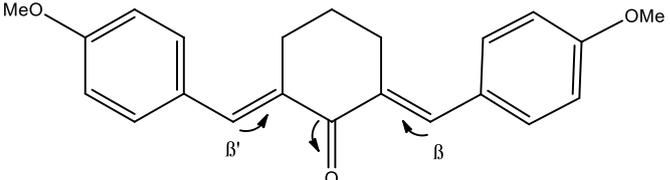
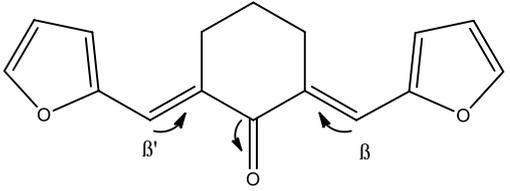
Соединение	Таутомеры	E, а.у	Дипольный момент, D
8-Метоксифенилметилен-2-цианоимино-4-метоксифенилхиназолин (1)	A	-1290.340	6.04
	B	-1290.326	0.52
	C	-1290.317	5.57
8-Фурфурилиден-2-цианоимино-4-	A	-1174,377	7,81
	B	-1174,370	1,80

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
	β	0.033	0.210
	C=O	-0,017	-0,279
	β'	0.151	0.306
	β	0.036	0.269
	C=O	-0.016	-0.275
	β'	0.102	0.264
	β	0.093	0.289
	C=O	-0.007	-0.235
	β'	0.122	0.296

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

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

Полученное соединение 1 было введено в реакцию с хромовым ангидридом CrO_3 в условиях термической активации, в ледяной уксусной кислоте с целью получения ароматической системы с NH_2 -группой. Однако реакция прошла в направлении образования 2-нитрозохиназолина характеристика которого представлена в табл.3.

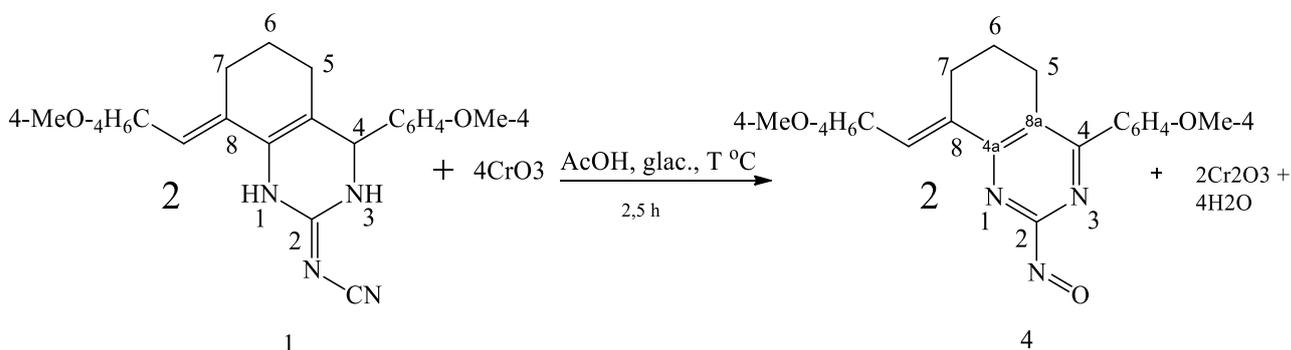
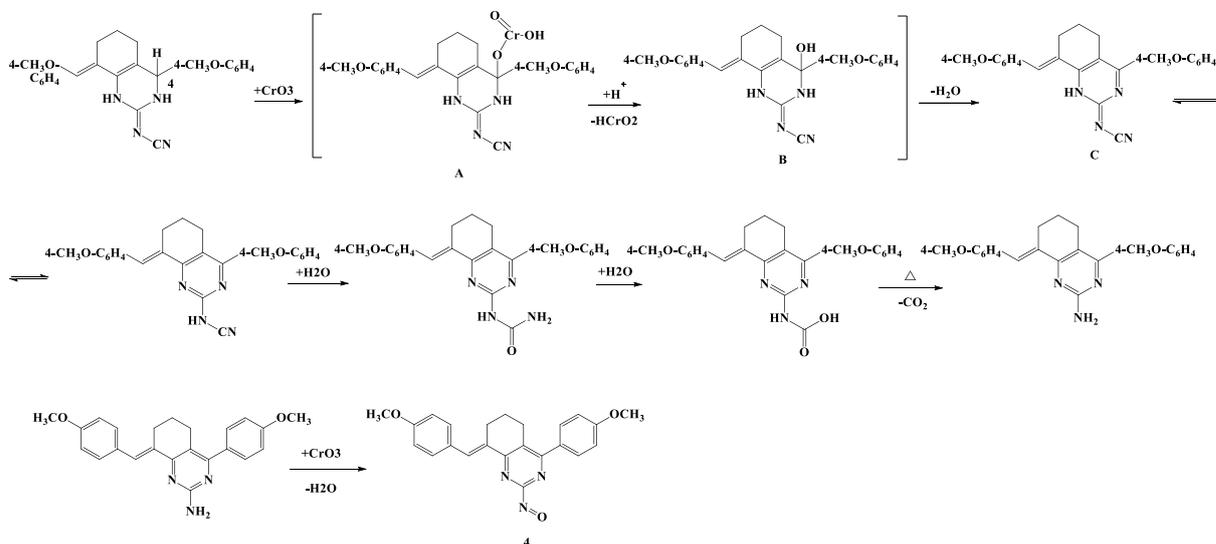


Табл. 2.3.1 Характеристика 8-метоксифенилиден-4-метоксифенил-2-аминохиназолина (4).

№ Соединения	Тпл, °С	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 5:1:1)	Вычислено/Найдено, %	ИК (KBr), 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., C_{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 COOH - группы, которая затем

декарбоксилируется с образованием 2-аминохиназолина. В нашем случае реакция не останавливается на образовании 2-аминохиназолина. Далее идет окисление NH₂ – 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 см^{-1}), что может свидетельствовать о её превращении. Присутствуют сигнал валентных колебаний связи N=O (1507 см^{-1}), C=N (1657 см^{-1}), C_{ar}=C_{ar} ($1557\text{-}1567\text{ см}^{-1}$), C_{ar}=C_{ar} пиримидин (1595 см^{-1}).

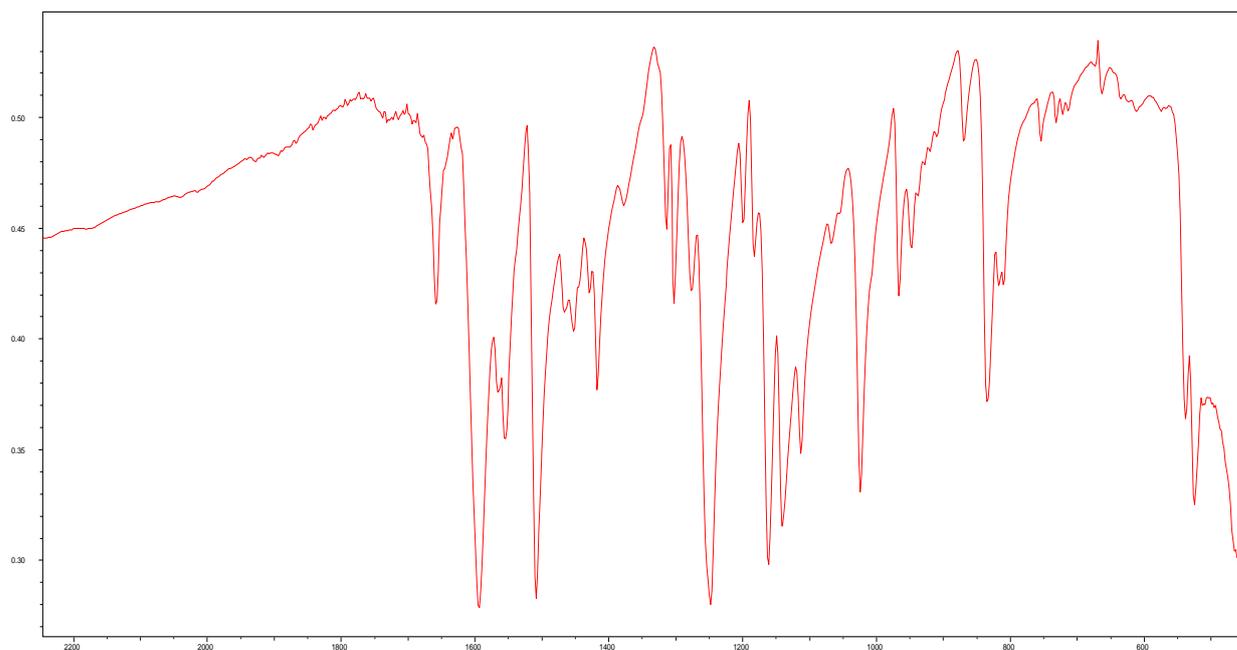


Рис.3 ИК-спектр 8-Метоксифенилметилен-4-метоксифенил-2-нитрозохиназолина (4).

В спектре ЯМР ^1H (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.).

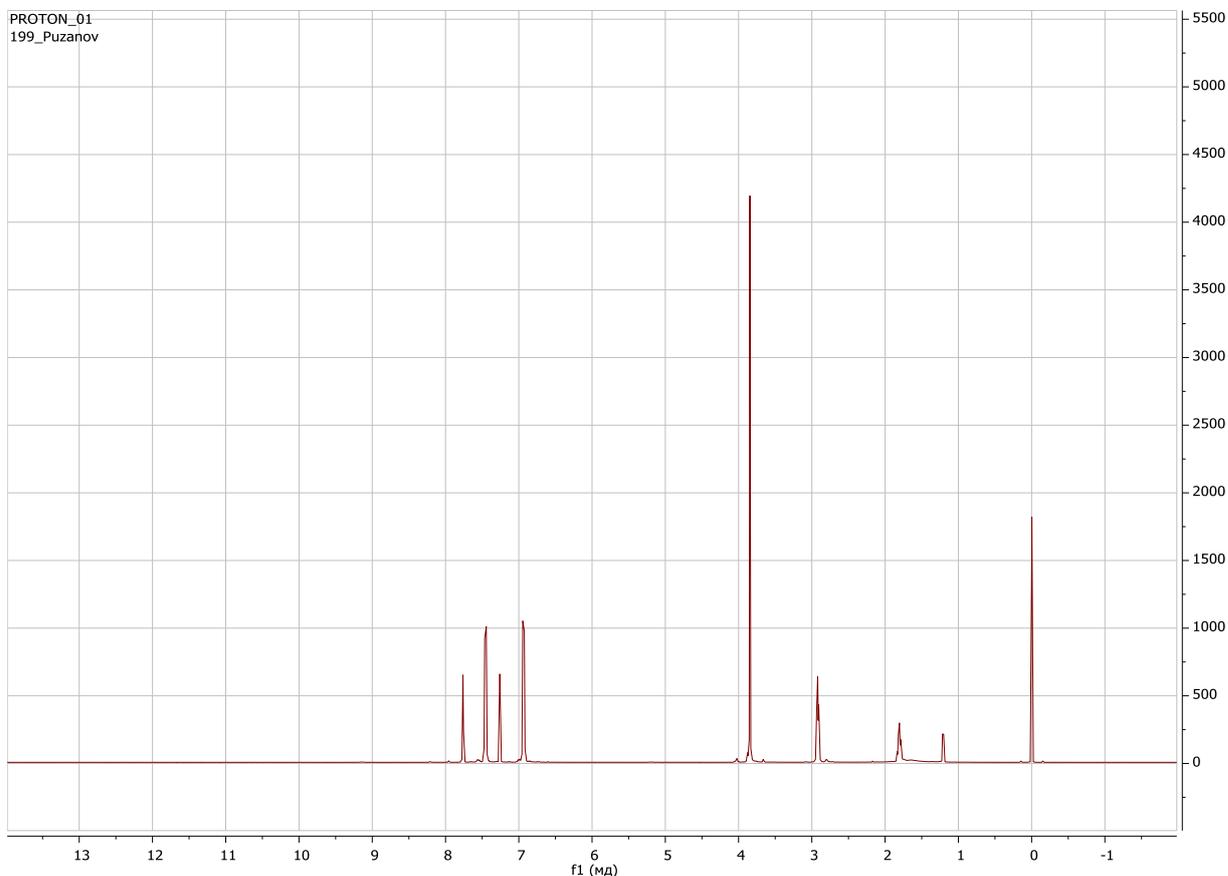


Рис.4 - ЯМР ^1H спектр 8-Метоксифенилметилен-4-метоксифенил-2-нитрозохиназолина (4).

Отсутствие сигналов протонов H^4 и NH свидетельствует об ароматизации дигидропиримидинового цикла.

Выводы

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

2. Окислительная ароматизация 8-метоксибензилиден-2-цианоимино-4-метоксифенилгексагидрохиназолина (CrO_3/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 ^1H , ЯМР ^{13}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.