

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 реакции замещенных 2-цианоиминохиназолинов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента 4 курса 412 группы
направления 04.03.01-«Химия»

Институт химии

Коненковой Марины Вячеславовны

Научный руководитель:

профессор, д.х.н., профессор

А.П. Кривенько

Зав. кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

А.Ю. Егорова

Саратов 2023

Введение

Системы хиназолинового ряда к настоящему времени хорошо представлены в литературе и установлена биологическая активность многих из хиназолиновых алколоидов, выделенных из растений *Реганум harmala*, применяемых долгое время в Китае для лечения рака пищеварительного тракта. Несоизмеримо меньше представлен материал по цианоиминозамещенным хиназолинам, хотя системы включающие цианоиминопиримидиновый фрагмент обладают широким спектром биоактивности, в частности цитотоксичностью.

В основу синтеза положена реакция Биджинелли. Использование цианогуанидина в качестве аминокомпоненты в этой реакции и 1,3-дикарбонных соединений с ароматическими альдегидами под действием основных катализаторов (NaOH, KOH, алкоголяты натрия и др) приводит к образованию цианоиминопиримидинов, -хиназолинов.

Химические свойства азолопиримидинов, -хиназолинов до сих пор остаются не изученными и представлены в литературе единичными публикациями. В частности было проведено окислительное дегидрирование цианоиминотетрагидропиримидина с использованием десятикратного молярного избытка MnO_2 и окислительное дегидрирование С,N-замещенных по пиримидиновому кольцу тетраологексагидрохиназолинов, где в качестве окислителей выступали сера, хромовый ангидрид и нитрит натрия.

Модификация данных систем зачастую повышает биологическую активность и открывает возможности для последующих реакций. Соединения, содержащие хинозалиновый фрагмент проявляют противораковые, цитотоксичные, антиоксидантные, антипролиферативные, противомикробные свойства. а их дальнейшее изучение и исследование их реакций может привести к открытию новых препаратов для лечения различных заболеваний.

Цель настоящей работы: синтез, строение и реакции 4,8-С-замещенных цианоиминооктагидрохиназолинов.

Задачами исследования являются:

- Двух- и трехкомпонентный синтез 2-цианоимино-4,8-С(арил)октагидро-1Н-хиназолинов;
- Превращения 2-цианоиминооктагидро-1Н-хиназолинов в условиях окисления по действием CrO_3 ;
- Разделение рацематов на диастереомеры на примере 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1Н-хиназолина;
- Установление строения новых соединений с помощью ИК-, ЯМР спектроскопии, РСА.
- Выявление возможной биологической активности новых соединений с помощью предикт-программы PASS.

2.1 Синтез 2-цианоиминооктагидрохиназолина на основе бис(арилиден)циклогексанонов

Нами по модифицированной методике двух- и трех компонентной конденсацией осуществлен синтез замещенных цианоиминохиназолинов (1), (2). Реакции были проведены с использованием современных методов активации – УЗ-активация и термическая активация в герметичном сосуде.

Взаимодействием дибензилиденциклогексанона и 4-бромбензилиден-6-(4-бромфенил)циклогексанона с дициандиамидом и бензальдегида и циклогексанона и 4-бромбензальдегида и циклогексанона с дициандиамидом в условиях основного катализа (NaOH 30%) в растворе этилового спирта осуществлен синтез 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1H-хиназолина (1) и 8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1H-хиназолина (2).

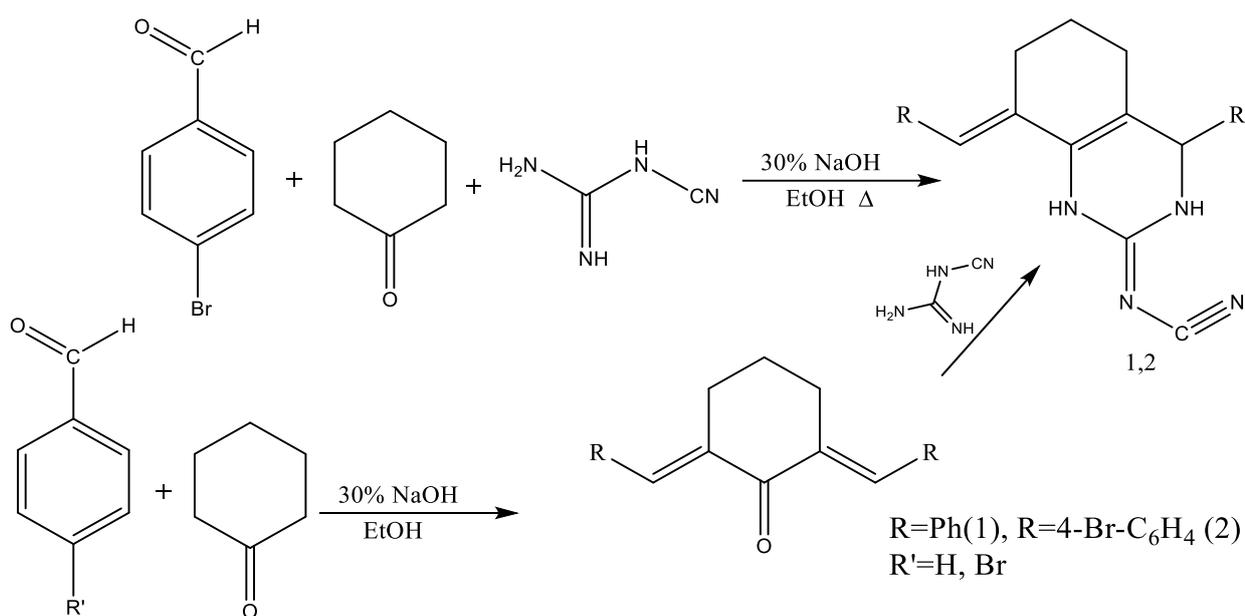
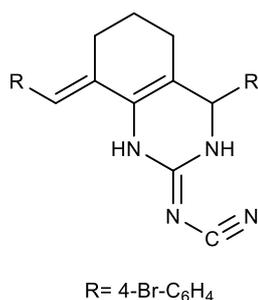


Таблица 2.1.1 Выходы соединения 2 при различных условиях активации



	Условия реакции	Время, ч	Температура, °С	Выход, %
Двухкомпонентный синтез	Monowave 50	1,5	78	86
	УЗ-активация	4,7	55	82
	Термическая активация	7	78	74
Трехкомпонентный синтез	УЗ-активация	4	55	84
	Термическая активация	6,25	78	77

Трехкомпонентного синтез является более выгодным чем двухкомпонентный, так как сокращает время реакции, незначительно повышает выходы и не требует выделения промежуточного соединения и его очистки.

Использование ультразвуковой активации и термической активации в герметичном сосуде позволило уменьшить время реакции, увеличить выход продукта и получить целевые продукты не требующие очистки (табл. 2.1.1).

Таблица 2.1.2 Характеристика 8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1Н-хиназолина (2)

№ соедин-ия	Rf*	Т пл. °С	Брутто-формула	Вычислено / Найдено, %		
				С	Н	N
2	0,47	243-245	C ₂₂ H ₁₈ Br ₂ N ₂	$\frac{53,04}{52,92}$	$\frac{3,64}{3,63}$	$\frac{11,25}{11,54}$

*Элюент: гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1

Полученное соединение (2) было охарактеризовано с помощью элементного анализа, ИК и ЯМР – спектроскопии.

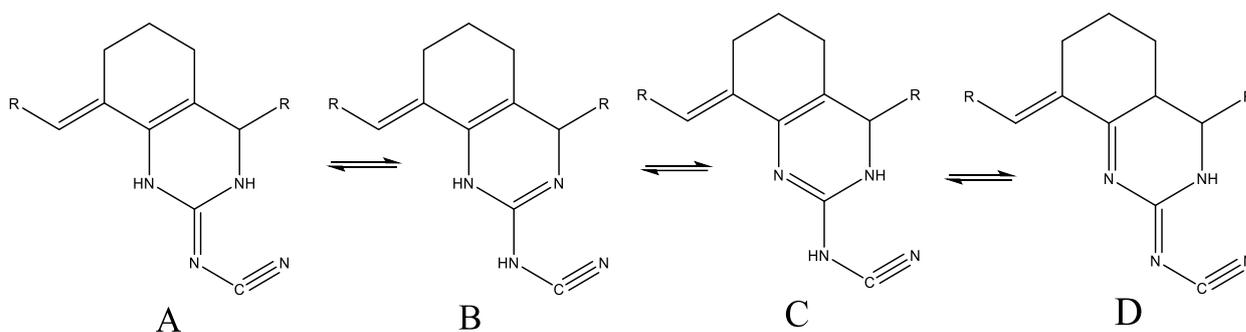
В ИК-спектре соединения 2 присутствуют сигналы валентных колебаний групп NH (3216 см⁻¹), цианогруппы (2177 см⁻¹), связи C=N (1632 см⁻¹), алицикла (2925, 2853 см⁻¹) и деформационные колебания связи =CH (877 см⁻¹).

В спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов групп NH пиримидинового кольца (с., 8,63, 9,17 м.д.), протона H^4 (с., 4,88 м.д.), винильного протона (с., 6,87 м.д.), а также протонов алицикла (м., 1,77-2,11 м.д.) и ароматического кольца (м., 7,22-7,62 м.д.).

В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода цианогруппы (117,46 м.д.), C^4 (57,93 м.д.), алицикла (22,30-26,28 м.д.) и ароматического кольца.

В спектре НМВС присутствует корреляция протонов алицикла с атомами углерода ароматического кольца, C^{4a} , C^{8a} , протона H^4 с атомами углерода C^{4a} , C^{8a} .

2-Цианоиминогексагидрохиназолины могут существовать в четырех таутомерных формах:



Стабильность каждой из форм определена с помощью квантово-механических расчетов абсолютной энергии и дипольных моментов методом [DFT-B3LYP / 6-31g (d)]. Результаты расчетов представлены в таблице 2.1.3

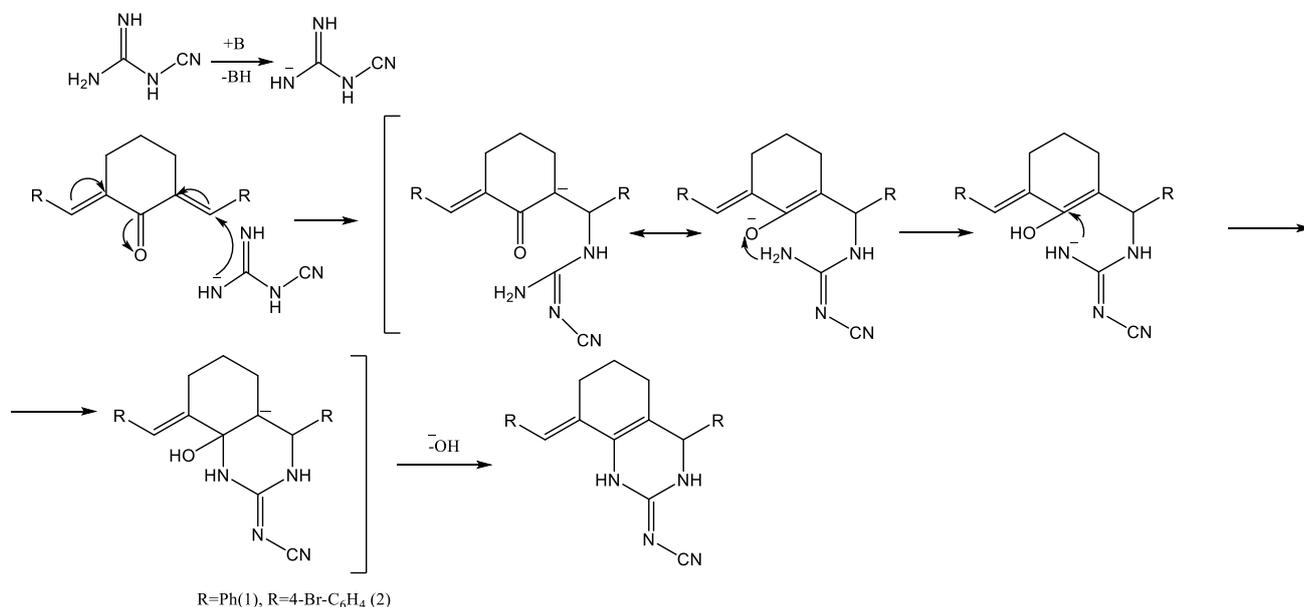
Таблица 2.1.3 – Рассчитанные термодинамические параметры таутомеров A, B, C, D

Таутомер	μ , D	E, а.е.
A	9.19	-1062.555115
B	7.01	-1062.529211
C	2.51	-1062.527608
D	6,04	-1062,543085

Согласно спектру NOESY реализуется форма А, присутствует корреляция протона Н3/Н4 и Н1/СН=, что можно объяснить кросс-сопряжением в гетерофрагменте.

На основании полученных данных, можно сделать вывод, что наиболее стабильным является таутомер А.

На основе литературных аналогий, мы предлагаем схему образования цианоиминохиназолинов (1,2), заключающуюся в первоначальной нуклеофильной атаке первичной аминогруппы по активированной двойной связи субстрата (присоединение по Михаэлю) с последующей внутримолекулярной азоциклизацией.



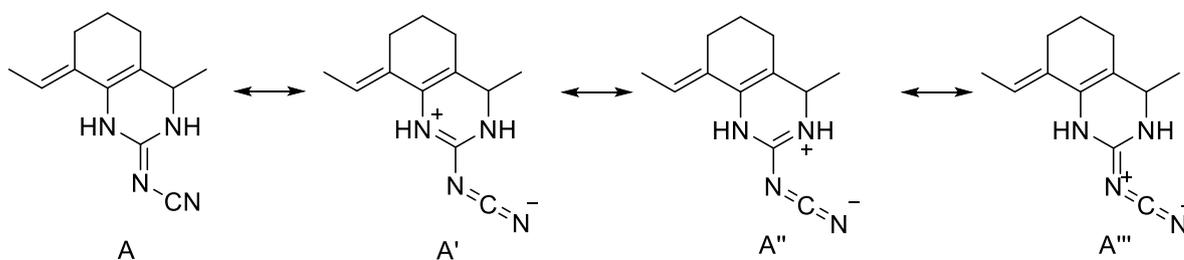
2.2 Молекулярная структура цианоиминохиназолинов 1, 2 в кристалле

Для установления структуры полученных веществ мы вырастили кристаллы цианоиминохиназолинов 1, 2 путем кристаллизации из кипящего насыщенного раствора в ацетонитриле при медленном охлаждении.

Соединение 1 кристаллизуется с $Z = 4$ в пространственной группе $P2_12_12_1$ орторомбической сингонии, в то время как соединение 2 кристаллизуется с $Z = 4$ в пространственной группе $P2_1/n$ моноклинной сингонии. Молекулярная структура соединений 1, 2 приведена на рисунках 2.2.1 и 2.2.2.

Молекулы хинолинов построены из сочленённых циклогексенового и

тетрагидропиримидинового кольца, каждое из которых имеет неплоское строение. Циклогексеновое кольцо находится в конформации полукресла, тетрагидропиримидиновое кольцо – в конформации «С-конверта», с атомом С3, несущим фенильный (п-бромфенильный) заместитель и выходящим из усреднённой плоскости пентаатомного фрагмента N2–C2–N1–C5–C4 на расстояние 0.3336 Å для фенильного и 0.5326 Å для п-бромфенильного. Межатомные расстояния C2–N1, C2–N2, а также C2–N3 находятся в диапазоне 1.325(3)–1.346(3) Å для дифенильного и 1.331(5)–1.346(5) Å для п-бромфенилзамещенного хиначолина, что свидетельствует о проявлении у соответствующих связей частично характера двойной связи C=N и является отражением вклада резонансных структур:



Октагидрохиначолиновый фрагмент достаточно плоский, благодаря наличию sp^2 -гибридизованных атомов углерода C4 и C5 в месте сочленения циклов, что подтверждается значением межатомного расстояния равным 1.342(3) Å для дифенилзамещенного и 1.343(6) Å для п-бромфенилзамещенного хиначолина, характерным для двойной связи C=C.

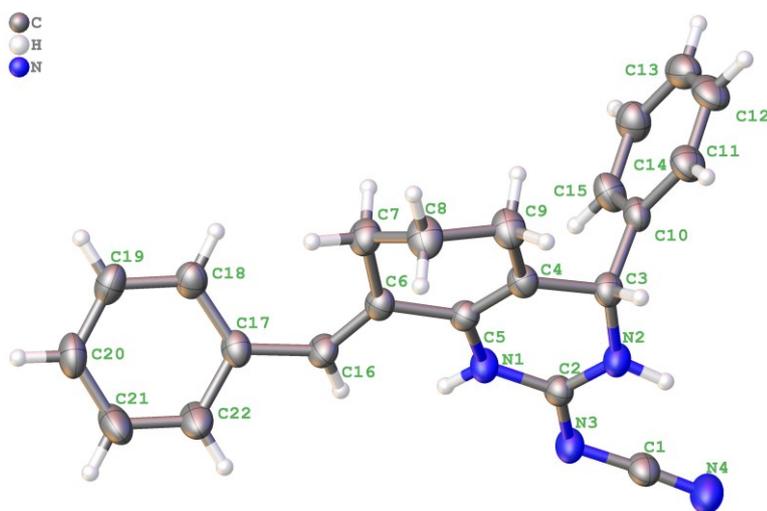


Рис.2.2.1 Молекулярная структура 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1Н-хиназолина (1) с нумерацией атомов.

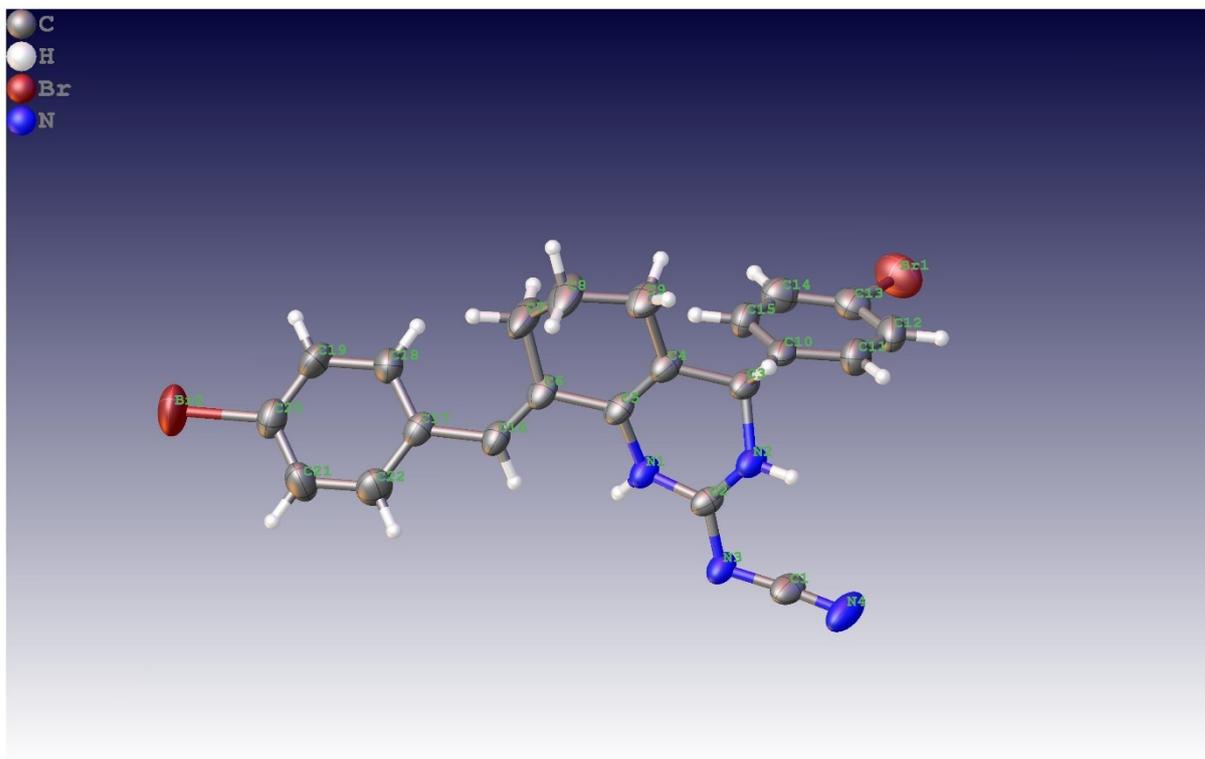


Рис. 2.2.2 Молекулярная структура 8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1Н-хиназолина (2). с нумерацией атомов.

Фенильный заместитель соединения 1 находится в *E*-конфигурации относительно кратной связи C6=C16 (1.344(3) Å), п-бромфенильный заместитель соединения 2 также находится в *E*-конфигурации относительно кратной связи C6=C16 (1.326(6) Å), аналогично исходным 2,6-диарилиденциклогексанонов. Бензольное и п-бромбензольное кольцо бензилиденового заместителя некомпланарно усреднённой плоскости циклогексенового фрагмента (угол между усреднёнными плоскостями составляет 130.77(16)° для соединения 1 и 134.08(18)° для соединения 2) из-за отталкивания атомов водорода Н18 и Н7(а), в то же время, сопряжение кольца со связью C6=C16 сохраняется в некоторой степени, что подтверждается межатомным расстоянием C16–C17 составляющим 1.482(3) Å и 1.475(6) Å, что несколько меньше значения для одинарной С-С связи.

Фенильный заместитель при sp^3 -гибридном атоме C3 выходит из усреднённой плоскости октагидрохиназолинового фрагмента и располагается практически ортогонально (значение диэдрального угла C4–C3–C10–C11 составляет $105.7(2)^\circ$).

Цианоиминный заместитель располагается компланарно тетрагидропиримидиновому кольцу (угол между усреднёнными плоскостями цианоиминного заместителя и кольца составляет $2.70(1)^\circ$ для соединения 1 и $3.2(3)^\circ$ для соединения 2) таким образом, что нитрильная группа образует со связью C2–N3 угол $115.8(2)^\circ$ (1) и $115.6(4)^\circ$ (2), и гексагидрохиназолинилиденный заместитель при кратной связи C2=N3 оказывается в *E*-конфигурации. Межатомные расстояния C2–N3 и C1–N3 оказываются достаточно близкими по значению для дифенилзамещенного хиназолина ($1.337(3)$ и $1.325(3)$ Å, соответственно) и немного отличающимися для *p*-бромфенилзамещенного хиназолина ($1.346(6)$ и $1.313(5)$ Å, соответственно), что является следствием некоторой делокализации связей и может быть проиллюстрировано резонансной структурой A''' с разделёнными зарядами, в которой данные связи в значительной степени носят характер двойных. В то же время, нитрильная группа характеризуется более коротким межатомным расстоянием $1.153(4)$ Å для дифенильного и $1.161(6)$ Å для *p*-бромфенильного хиназолина, что в большей степени соответствует структуре A, где группа C≡N находится в сопряжении с кратной связью C2=N3.

Таким образом, соединения 1 и 2 имеют *E,E*-конфигурацию.

Стоит отметить также наличие межмолекулярных водородных связей между атомами водорода H1 хиназолинового кольца и атомами азота N4 нитрильной группы, а также менее выраженные, исходя из геометрических параметров, между атомами водорода H2 хиназолинового кольца и иминными атомами азота N3 в пределах каждого слоя (табл. 2.2.1 и табл. 2.2.2). Однако водородных связей между слоями не наблюдается, чему способствует взаимное расположение молекул.

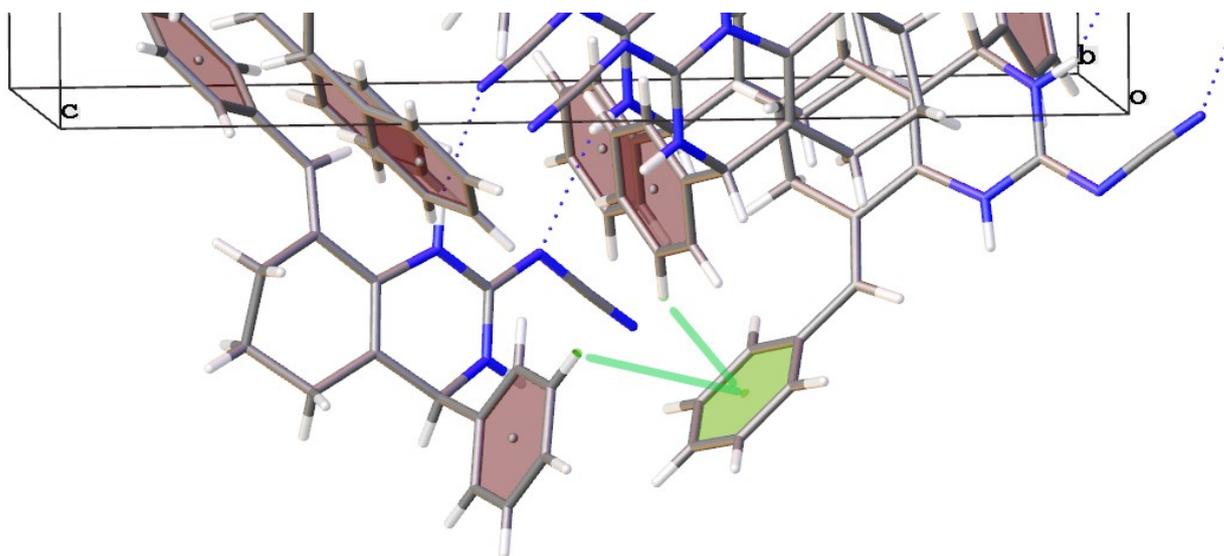


Рис. 2.2.3 Кристаллическая упаковка соединения 1

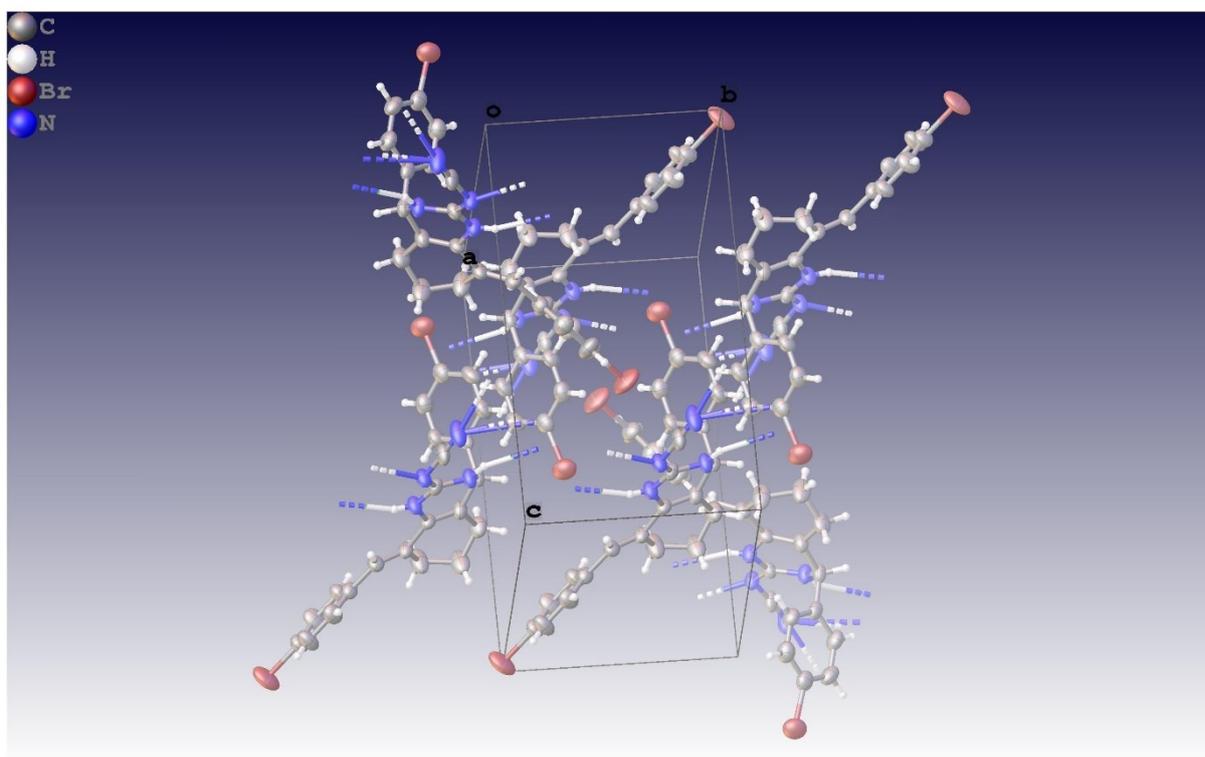


Рис. 2.2.4 Кристаллическая упаковка соединения 2

Таблица 2.2.1 Параметры водородных связей в кристаллах 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1H-хиназолина (1)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$N1-H1 \cdots N4^i$	0.91014(18)	2.2585(4)	3.1401(6)	162.999(4)
$N2-H2 \cdots N3^{ii}$	0.90658(10)	2.5514(4)	3.3609(5)	148.9631(7)

Коды симметрии: (i) $x+1/2, -y+3/2, -z+1$; (ii) $1-x, -1/2+y, 1/2-z$

Таблица 2.2.2 Параметры водородных связей в кристаллах 8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1H-хиназолина (2).

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
$N1-H1\cdots N4^i$	0.79(4)	2.16(4)	2.928(5)	165(5)
$N2-H2\cdots N3^{ii}$	0.837(18)	2.27(2)	3.048(5)	155(4)

Коды симметрии: (i) $x+1/2, -y+3/2, -z+1$; (ii) $1-x, -1/2+y, 1/2-z$

2.3 Опыты по разделению рацематов

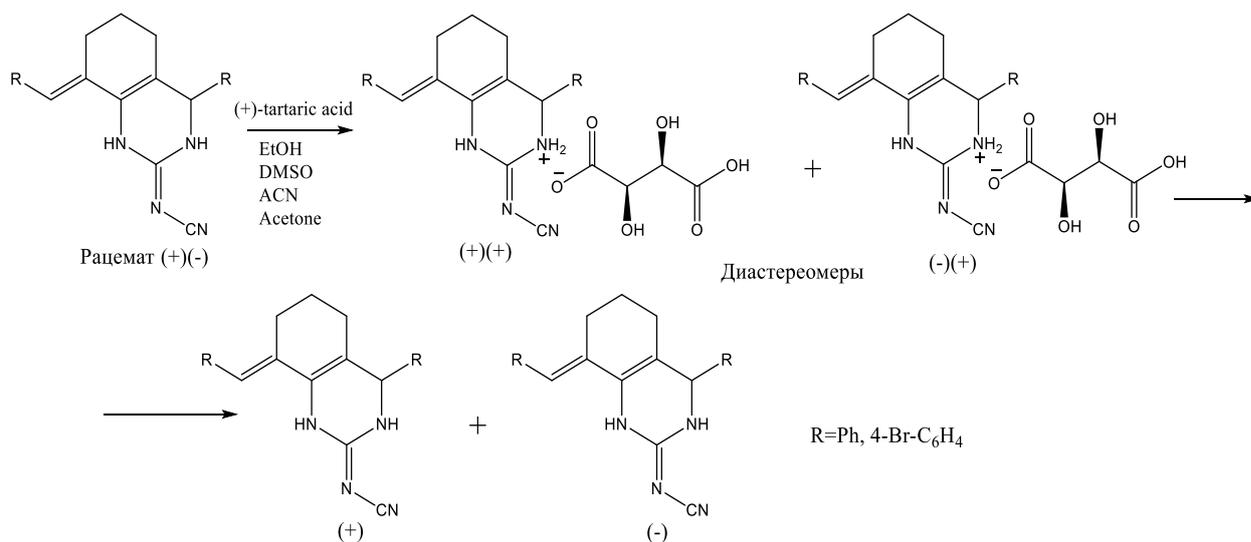
Наличие в молекуле асимметрического атома C-4 определяет возможность ее существования в форме оптических антиподов, что предопределило постановку исследований по разделению рацематов на оптические антиподы.

Известно, что у многих лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность действия. Фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или проявляет менее выраженную активность, или не активен, или даже токсичен.

Нами были проведены опыты по разделению рацематов на оптические антиподы синтезированных соединений 1,2.

Из возможных методов разделения рацематов нами использован наиболее доступный и широко используемый в органической химии метод, основанный на образовании диастереомерных солей с помощью асимметрических реагентов, и последующее их разделение.

В качестве асимметрического кислого реагента использовалась (+)винная кислота, как наиболее доступный природный оптически активный кислый реагент. Реагенты использовались в эквимольном соотношении и применялся метод "дробного" осаждения, заключающийся в добавлении асимметрического реагента по частям.



Однако солеобразование не произошло вероятно из-за низкой основности исходных хиназолинов из-за длинной цепи сопряжения.

Более сильными кислыми свойствами обладает синтетический реагент (+) камфорсульфокислота. Наша попытка получить соль с не активной паратолуолсульфокислотой также оказались безуспешной.

Другой подход основан на самопроизвольном разделении рацематов при кристаллизации цианоиминохиназолинов из ацетонитрила с преобладанием правовращающего антипода, что подтверждается спектрами кругового дихроизма. При кристаллизации из кипящего насыщенного раствора ацетонитрила соединения 1,2 получены кристаллы, которые были исследованы современным методом кругового дихроизма.

(рис. 2.3.1 и рис. 2.3.2).

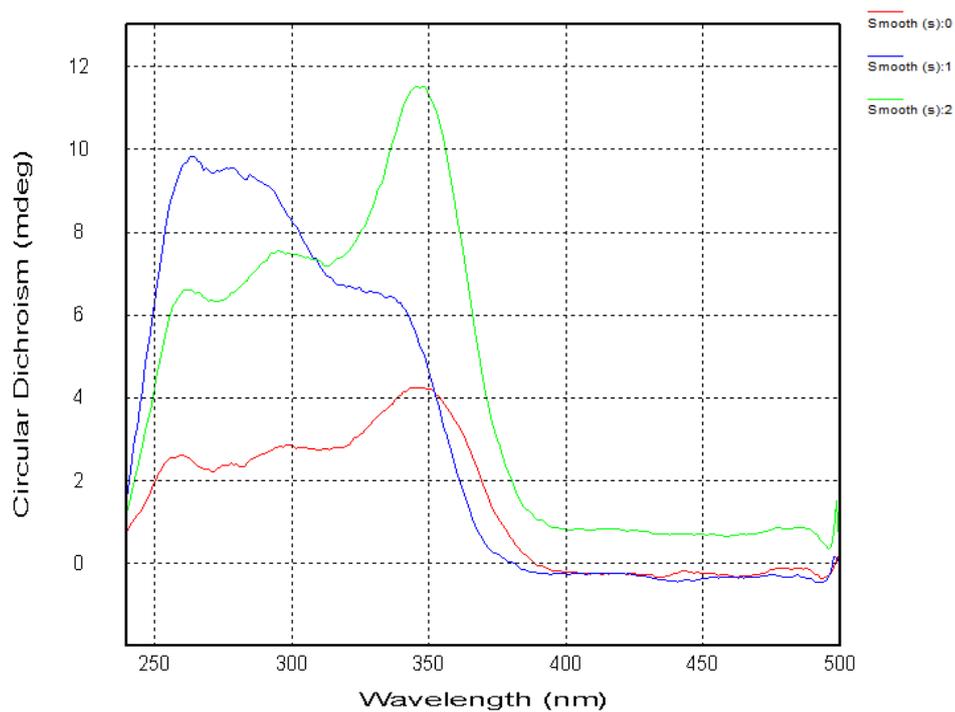


Рис. 2.3.1 КД спектр 8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро- 1Н-хиназолина

— T- 20 °C

— T – 80 °C

— T- охлаждение до 20 °C

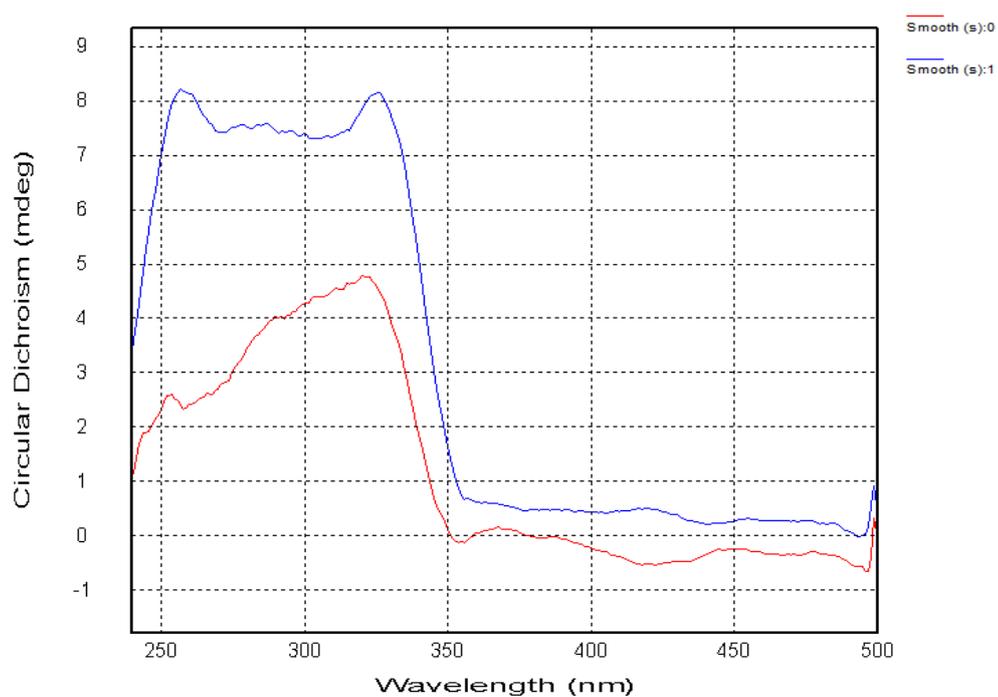


Рис. 2.3.2 КД спектр 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1Н-хиназолина

— T- 80 °С

— T – охлаждение до 20 °С

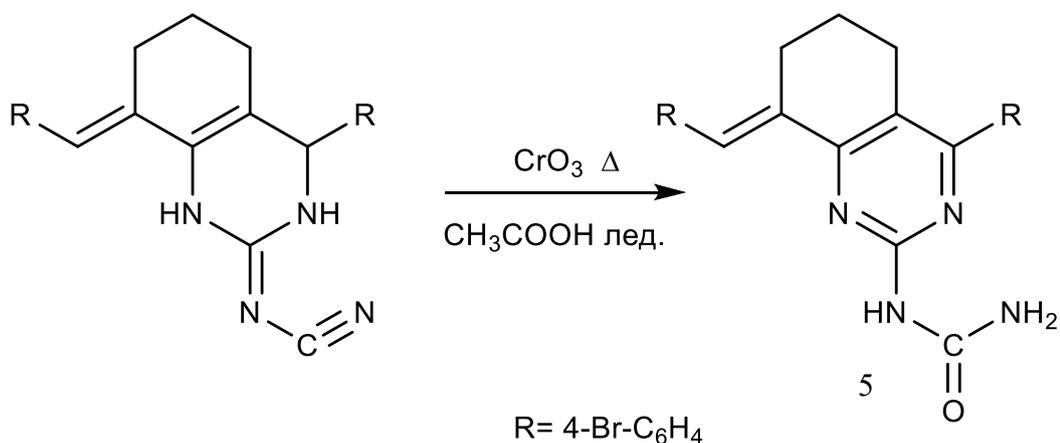
Спектр КД для кристаллов, приготовленных из соединений 1, 2 характеризуется появлением максимума на кривой зависимости длины волны от угла вращения что характеризует преобладание правовращающего антипода что ярко выражается в спектре бромзамещенного хиназолина.

2.4 Превращения 2-цианоиминооктагидрохиназолинов в условиях окисления

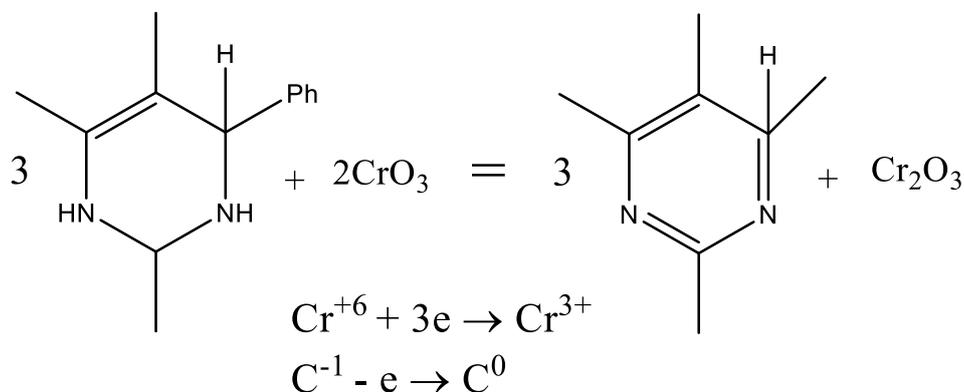
Модификацией цианиминохиназолинов посредством окисления (вследствие ароматизации октагидрохиназолинового фрагмента) можно перейти к соединению хиназолинового ряда другого типа не содержащего асимметрического центра и не требующего разделения рацематов на оптические антиподы.

В качестве окислителя нами был выбран хромовый ангидрид хорошо зарекомендовавший себя в реакциях окисления родственно-построенных систем.

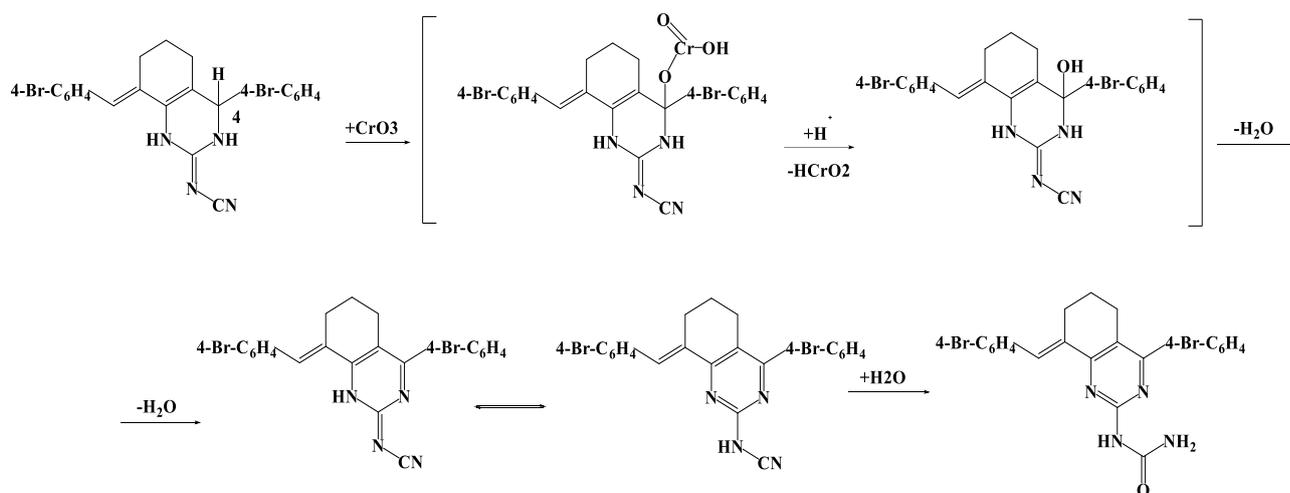
Нами впервые был получен 2-карбамоиламино-8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин 5 введением в реакцию с хромовым ангидридом CrO_3 в условиях термической активации, в ледяной уксусной кислоте.



При использовании ангидрида хрома окончание реакции фиксируют по окрашиванию реакционной смеси в зеленый цвет за счет образования оксида хрома (III).



Вероятная схема окисления включает окисление наиболее окисленного метинового атома углерода пиримидинового цикла и последующую дегидратацию, вызванную возникновением ароматического пиримидинового цикла, стабилизированного сопряжением.



Строение полученного соединения подтверждено спектральными данными. Данные ИК и ЯМР спектроскопии позволяют сделать вывод о том, что реакция останавливается на стадии гидролиза цианогруппы о чем свидетельствуют сигнал амида I (1682 см⁻¹) и II (1616 см⁻¹) в ИК-спектре и синглетов протонов NH (с. 9.12) и NH₂ (с. 5.40) в ЯМР ¹H спектре. В таблице 2.4.1 приведена характеристика соединения 5

Таблица 2.4.1 Характеристика 2-карбамоиламино-8-(4-бромбензилиден)-4-(4-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина

Соединение	Тпл, °С	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 2:2:1)	Вычислено/ Найдено, %	ИК (KBr), см ⁻¹	Выход, %
5	154-156	0,68	C 53,39/53,14; H 3,53/3,56; N 10,90/11,34.	3415(NH ₂); 1682 (амид I); 1616(амид II); 1072 (Ar-Br) 722 (δ =CH)	86

2.5 Виртуальный скрининг биологической активности

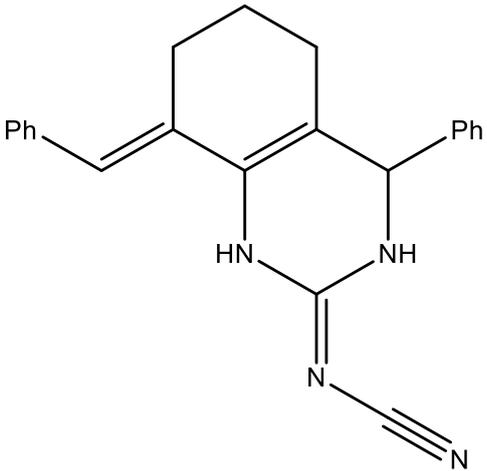
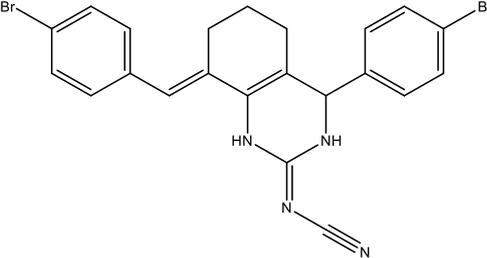
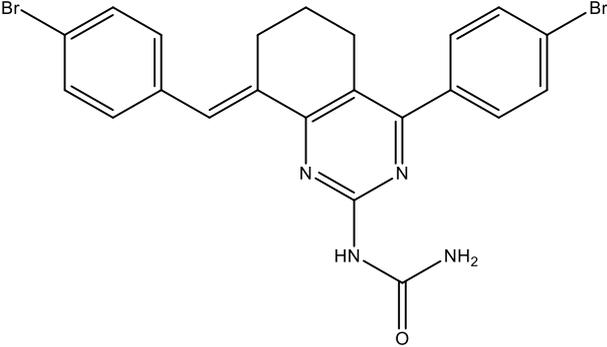
На основании компьютерного скрининга (PASS), нами была оценена вероятность проявления биологической активности синтезированных соединений (табл. 2.5.1).

2-Цианоиминохиназолины 1,2 могут проявлять противоопухолевую активность (40-32%) , а также могут обладать свойством антагониста никотин ацетилхолинового рецептора (52-43%), что может использоваться для лечения гипертонии.

2-Карбамоиламинохиназолин, являющийся продуктом окисления соединения 2 может проявлять противолейкемическую активность (43%)

Таблица 2.5.1 - Спектр возможной биологической активности синтезированных веществ, рассчитанный с использованием программы PASS

Соединение	Pa	Pi	Вид активности
	0,523	0,107	Антагонист никотин ацетилхолинового рецептора
	0,473	0,062	Лечение алопеции
	0,398	0,008	Лечение почечных заболеваний

	0,392	0,006	Противоопухолевый (саркома)
	0,368	0,007	Противоопухолевый (рак печени)
	0,320	0,012	Противоопухолевый (базалиома)
	0,255	0,021	Лечение деменции
	0,426	0,046	HMGCS2 expression enhancer
	0,402	0,006	Противоопухолевый (саркома)
	0,485	0,046	HMGCS2 expression enhancer
	0,435	0,036	Противолейкемическая активность
	0,407	0,069	Противовоспалительная, офтальмологическая активность
	0,406	0,055	Противоопухолевый (рак поджелудочной железы)

Выводы

1. Осуществлен синтез 2-цианоиминооктагидрохиназолинов двух- и трехкомпонентной конденсации в различных условиях активации.
2. Посредством окисления хромовым ангидридом 2-цианоиминохиназолина, был получен 2-карбамоиламинохиназолин.
3. Обсуждены возможные таутомерные формы 2-цианоиминогексагидрохиназолинов. Стабильность каждой из форм определена с помощью квантово-механических расчетов абсолютной энергии и дипольных моментов методом [DFT-B3LYP / 6-31g (d)].
4. Выращены кристаллы полученных цианоиминохиназолинов и проведен их рентгеноструктурный анализ.
5. Состав и строение полученных соединений установлены данными элементного анализа, ИК- и одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , HMBC, HSQC).