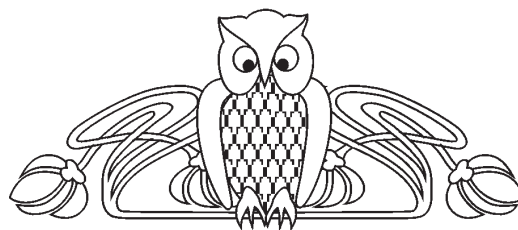




Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 3. С. 299–307  
*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 3, pp. 299–307  
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-3-299-307>, EDN: UTDGYI

Научная статья  
УДК 547.875

## Превращения замещенных цианоиминооктагидрохиназолинов в условиях окисления



Д. А. Пузанов , А. Е. Скляр, М. В. Коненкова, А. П. Кривенько

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Пузанов Даниил Александрович, магистрант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, [daniilpuzanov27@gmail.com](mailto:daniilpuzanov27@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-34017970>

Скляр Анна Евгеньевна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, [annasklyar2502@gmail.com](mailto:annasklyar2502@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7272-4575>

Коненкова Марина Вячеславовна, студент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, [konenkova01@mail.ru](mailto:konenkova01@mail.ru)

Кривенько Адел Павловна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, [krivenko@info.sgu.ru](mailto:krivenko@info.sgu.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

**Аннотация.** Замещенные хинолины различной степени насыщенности и функционализации обладают широким спектром биологической активности, в частности, противораковой активностью, что предопределяет значимость получения новых представителей этого типа соединений и изучение их практически полезных свойств. В литературе описано мало способов получения 2-цианоиминохиназолинов, в то время как их свойства и реакции окисления не изучены вовсе. Была проанализирована устойчивость таутомерных форм 2-цианоиминохиназолинов, определена истинная энергия активации их образования с использованием квантово-химических расчетов, изучено их превращение под действием сильных окислителей ( $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$ ,  $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ ). При окислении протекает избирательная ароматизация азогетероцикла и гидролиз  $-\text{CN}$ -группы с образованием 2-аминокарбамоилхиназолина. Увеличение температуры с 120 до 160° С (при использовании  $\text{CrO}_3$ ) привело к формированию 2-нитрозохиназолина. Строение новых полученных нами веществ установлено спектральными методами (ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, NOESY), предложена схема их образования.

**Ключевые слова:** цианоиминохиназолины, окисление, 2-аминокарбамоилхиназолин, 2-нитрозохиназолин, таутомерные формы, энергия активации, спектры, квантово-химический расчет

**Для цитирования:** Пузанов Д. А., Скляр А. Е., Коненкова М. В., Кривенько А. П. Превращения замещенных цианоиминооктагидрохиназолинов в условиях окисления // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 3. С. 299–307. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-3-299-307>, EDN: UTDGYI

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

### Transformations of substituted cyanoiminooctahydroquinazolines under oxidation conditions

Д. А. Пузанов , А. Е. Sklyar, М. V. Konenkova, А. P. Krivenko

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

Daniil A. Puzanov, [daniilpuzanov27@gmail.com](mailto:daniilpuzanov27@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3401-7970>

Anna E. Sklyar, [annasklyar2502@gmail.com](mailto:annasklyar2502@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7272-4575>

Marina V. Konenkova, [konenkova01@mail.ru](mailto:konenkova01@mail.ru)

Adel P. Krivenko, [krivenko@info.sgu.ru](mailto:krivenko@info.sgu.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

**Abstract.** Substituted quinazolines of various degrees of saturation and functionalization possess a wide spectrum of biological activity, in particular, anticancer activity, which predetermines the importance of obtaining new representatives of this type of compounds and studying their practically useful properties. Methods for the preparation of 2-cyanoiminoquinazolines are poorly described in the literature, while their properties and oxidation reactions have not been studied at all. We have analyzed the stability of tautomeric forms of 2-cyanoiminoquinazolines, determined the activation energy of their formation using quantum-chemical calculations, studied their transformation under the action of strong oxidants ( $\text{CrO}_3/\text{AcOH}$ ,  $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ ). Selective aromatization of the azoheterocycle and hydrolysis of the  $-\text{CN}$ -group to form 2-aminocarbamoylquina-



zoline occurred during oxidation. An increase in temperature from 120 to 160° C (using CrO<sub>3</sub>) resulted in the formation of 2-nitrosoquinazoline. The structure of our new obtained substances was established by spectral methods (IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, HSQC, NOESY), a scheme of their formation has been proposed.

**Keywords:** cyanoiminoquinazolines, oxidation, 2-aminocarbamoylquinazoline, 2-nitrosoquinazoline, tautomeric forms, activation energy, spectra, quantum chemical calculation

**For citation:** Puzanov D. A., Sklyar A. E., Konenkova M. V., Krivenko A. P. Transformations of substituted cyanoiminooctahydroquinazolines under oxidation conditions. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 3, pp. 299–307 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-3-299-307>, EDN: UTDGYI

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

2-Цианоиминохиназолины являются структурными аналогами природных алкалоидов, используемых ранее в Китае для лечения рака органов пищеварительного тракта [1], а также синтетических веществ, имеющих схожие фармакофорные фрагменты, проявляющих широкий спектр противоопухолевой активности, в частности против рака молочной железы и легких [2–5].

Превращения 2-цианоиминооктахиназолинов в условиях окисления не были изучены, а единственный пример окисления родственно-построенных 2-цианоимино-1,3-Н-дигидропиримидинов [6, 7] основан на действии MnO<sub>2</sub> в нейтральной среде (E<sub>0</sub> = –0.050 V). Реакция приводит к ароматизации дигидропиримидинового цикла с трансформацией цианоиминогруппы, приводящей к образованию 2-аминокарбамоил пиримидина (при 80° C) и 2-аминопиримидина (при 144° C).

Нами впервые осуществлено окисление 2-цианоиминохиназолинов под действием более сильных окислителей (CrO<sub>3</sub>/AcOH, NaNO<sub>2</sub>/AcOH), что привело к образованию 2-аминокарбамоил- или 2-нитрозохиназолинов, строение которых установлено спектральными методами.

С помощью квантово-химических расчетных методов установлена наиболее стабильная таутомерная форма цианоиминохиназолинов, предложена энергетическая диаграмма их образования и определена вероятная биологическая активность субстратов и продуктов окисления при использовании предикт программы PASS.

## Материалы и методы

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensystem GmbH, Германия). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц) и <sup>13</sup>C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) внутренний стандарт – ТМС. Контроль за

ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Alugram® Sul G UV254 (Marcherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент гексан-этилацетат-хлороформ (5:1:1).

ИК-спектры сняты на ИК-фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr.

Квантово-химический расчет проводился на основе программного пакета GAMESS Firefly на базисе 6-31G\*\* [DFT/B3LYP].

## 8-бензилиден-4-фенил-2-аминокарбамоил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (8)

**Метод А:** 0.51 г (1,5 ммоль) 8-бензилиден-4-фенил-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолина (**1**), 0.15 г (0.75 ммоль) хромового ангидрида, 7 мл AcOH глас смешивают и кипятят при 120 °C 1.5 ч. Окончание реакции фиксируется по окрашиванию раствора в зелёный цвет (выделение Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). При добавлении к образующейся массе 25 мл воды, выпадает осадок, который промывают водой до нейтральной реакции и сушат на воздухе.

Выход 0.21 г (63%). Кристаллы желтого цвета, T<sub>пл</sub> 114–116 °C. Rf (5:1:1) 0.67.

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.78–2.10 (m, 2H<sup>6</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 1.87–2.84 (m, 2H<sup>7</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 2.93–3.00 (m, 2H<sup>5</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 5.40 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.03 (s, 1H, CH<sub>олефин</sub>), 7.32–7.60 (m, 10H, CH<sub>Аг</sub>), 9.12 (s, 1H, NH).

Найдено, %: C 73,87; H 5.09; N 15.61. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 74.14; H 5.66; N 15.72.

**Метод Б:** 0.10 г (0,29 ммоль) 8-бензилиден-4-фенил-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин (**1**), 0.80 г (1.16 ммоль) нитрита натрия, 3.5 мл AcOH глас. смешивают и выдерживают при постоянном перемешивании и температуре 20° C 24 ч. Контроль реакции осуществляют по окончанию выделения бурого газа NO<sub>2</sub>. При добавлении к образующейся массе 25 мл воды выпадает осадок, который промывают водой до нейтральной реакции и сушат на воздухе.



Выход 0.27 г (75 %). Кристаллы желтого цвета,  $T_{пл}$  114–116 °С. Rf (5:1:1) 0.67.

**8-(4-метоксифенилметилиден)-4-(4-метоксифенил)-2-нитрозо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин (9)**

Получен аналогично методу А при 160 °С.

Выход 0.27 г (90%). Кристаллы жёлтого цвета,  $T_{пл}$  149–150 °С. Rf (5:1:1) 0.80.

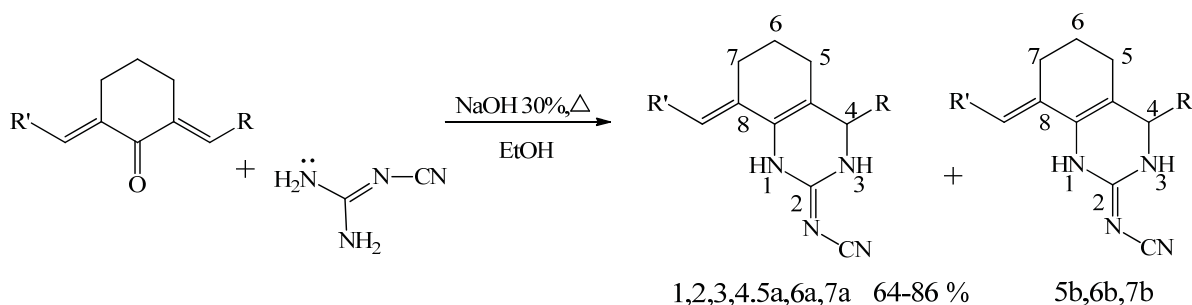
ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.20–1.25 (м, 2H<sup>6</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 1.77–1.84 (м, 2H<sup>7</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 2.91–2.93 (м, 2H<sup>5</sup>, CH<sub>алицикл</sub>), 6.95 (с, 1H, CH<sub>олефин</sub>), 7.26–7.76 (м, 8H, CH<sub>Ar</sub>).

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 22.03 (C<sup>7</sup>), 25.37 (C<sup>6</sup>), 28.53 (C<sup>5</sup>), 55.33 (C<sup>4</sup>), 113.88 (C<sup>2</sup>), 128.73 (=C-H), 132.25–136.54 (Ar).

Найдено, %: С 70.98; Н 5.84; N 11.02. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 71.30; Н 5.46; N 10.85.

**Результаты и их обсуждение**

Ранее нами осуществлен синтез 2-цианоиминооктогидрохиназолинов 1–7 при взаимодействии цианоганидина и диенонов циклогексанового ряда в условиях основного катализа (рис. 1) [8]:



R,R' = Ph (**1**), 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2**), 3,4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**3**), 2-furil (**4**), R = Ph, R' = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5a**), R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = Ph (**5b**), R = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = 2-furil (**6a**), R = 2-furil, R' = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6b**), R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = 5-CH<sub>3</sub>-furil (**7a**), R = 5-CH<sub>3</sub>-furil, R' = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**7b**),

Рис. 1. Схема образования 2-цианоиминооктогидрохиназолинов (1–7)  
Fig. 1. Scheme of formation of 2-cyanoiminoquinazolines (1–7)

Существование полученных соединений 1–7 возможно в 4-таутомерных формах А–D

(рис. 2), аналогично родственно-построенным 2-цианоиминодигидропиримидинам [9, 10]:

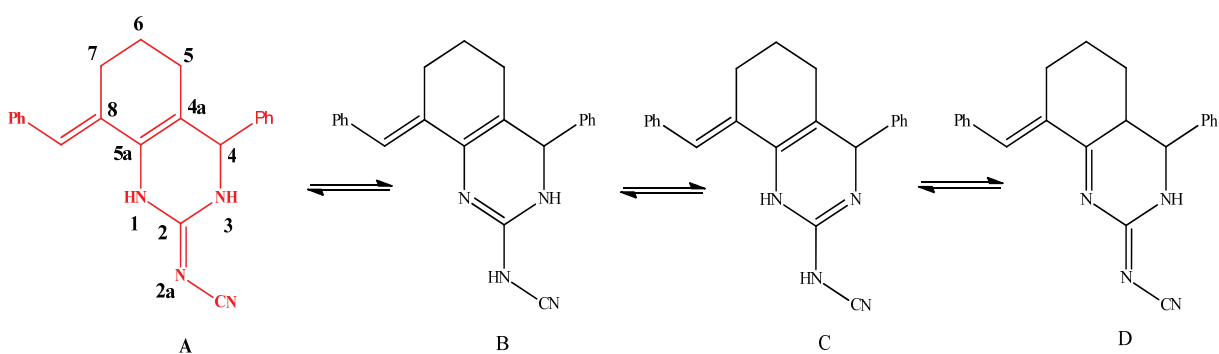


Рис. 2. Таутомерные формы А–D 8-бензалиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина (1)  
Fig. 2. Tautomeric forms A–D 8-benzalidene-4-phenyl-2-cyanoiminoquinazolinone (1)

Рассчитанные нами (6-31G\*\*/B3LYP) потенциальные относительные энергии:  $E_{отн.} = 0.000$  ккал/моль для формы (А), 20.707 ккал/моль для формы (В), 23.845 ккал/моль для формы (С), 7.530 ккал/моль для формы (D) указы-

вают на наибольшую стабильность таутомера А, возможно, из-за кросс-сопряжения в гетероциклическом фрагменте и наиболее равномерной делокализации электронной плотности.



Строение таутомера **A** подтверждено корреляциями  $H^3/H^4$  и  $H^1/H^3$  протонов в NOESY-спектре (рис. 3):

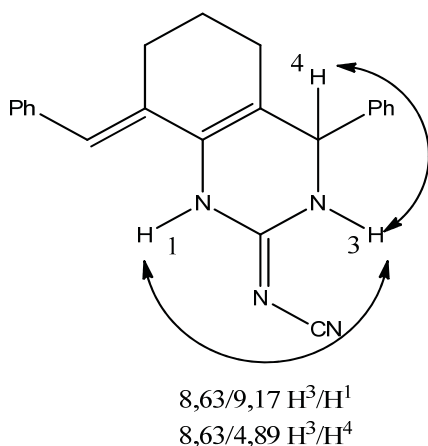


Рис. 3. Корреляции  $H^3/H^4$  и  $H^1/H^3$  протонов в NOESY-спектре 8-бензалиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина (**1**)  
Fig. 3. Correlations of  $H^3/H^4$  and  $H^1/H^3$  protons in the NOESY-spectrum of 8-benzalidene-4-phenyl-2-cyanoiminoquinazoline (**1**)

Вероятная схема образования (рис. 4) 2-цианоиминохиназолинов, включающая первоначальную конденсацию Михаэля, последующую N-циклизацию с формированием активированного комплекса **C**, была проанализирована с использованием метода линейного синхронного транзита (TS) с целью определения истинной энергии активации (рис. 5).

В соответствии с расчетными данными, в ходе реакции образуются два активированных комплекса **A** и **C** с энергиями образования – 566.75 и 562.23 кДж/моль соответственно, а соединение **B** – переходное состояние. Изменение энтальпии реакции  $\Delta H = 171,97$  кДж/моль свидетельствует об эндотермичности процесса.

2-Цианоиминохиназолины **1**, **2** были введены в реакцию окисления с использованием различных реагентов ( $CrO_3/AcOH_{glac.}$ ,  $NaNO_2/AcOH_{glac.}$ ) (рис. 6), которые ранее хорошо зарекомендовали себя в реакциях родственно-построенных азолцикланохиназолинов [11].

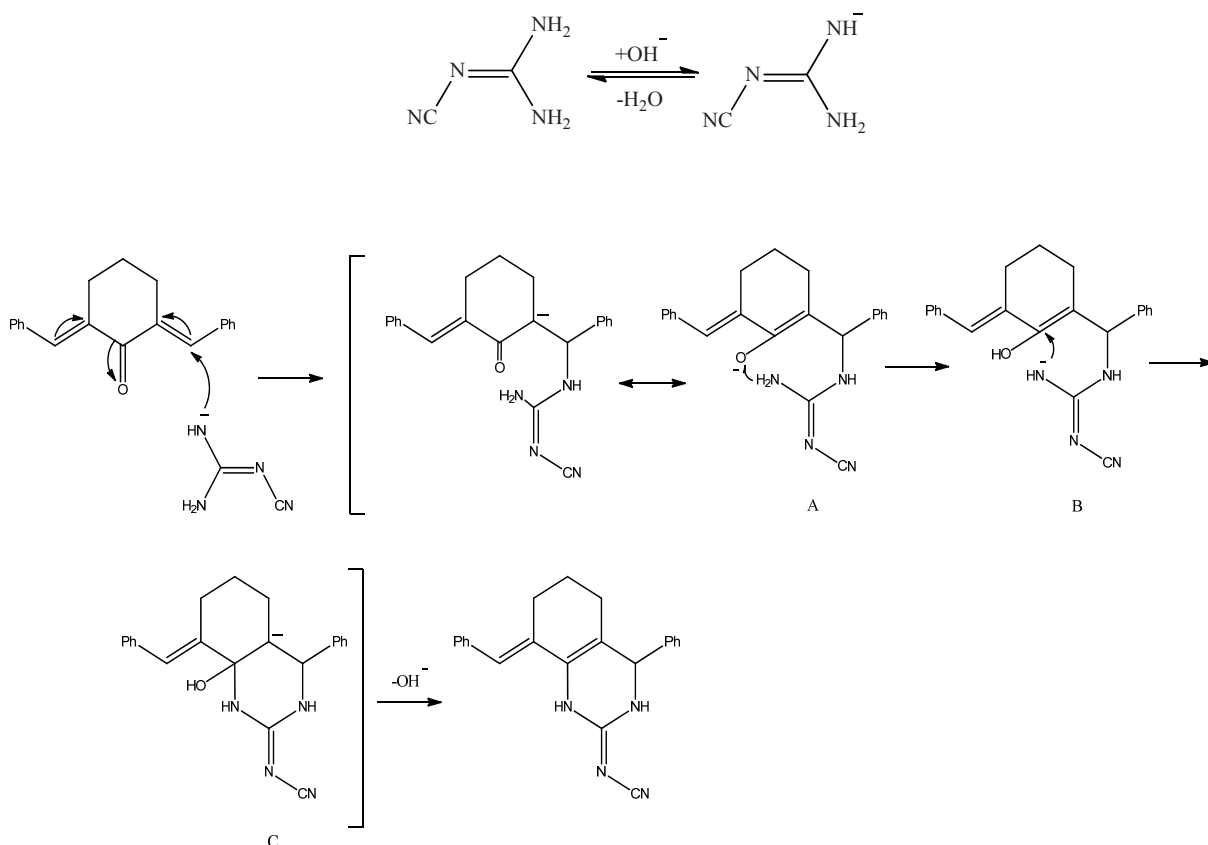


Рис. 4. Предположительный механизм образования 2-цианоиминохиназолинов на примере 8-бензалиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина (**1**)

Fig. 4. Probable mechanism of formation of 2-cyanoiminoquinazolines by the example of 8-benzalidene-4-phenyl-2-cyanoiminoquinazoline (**1**)

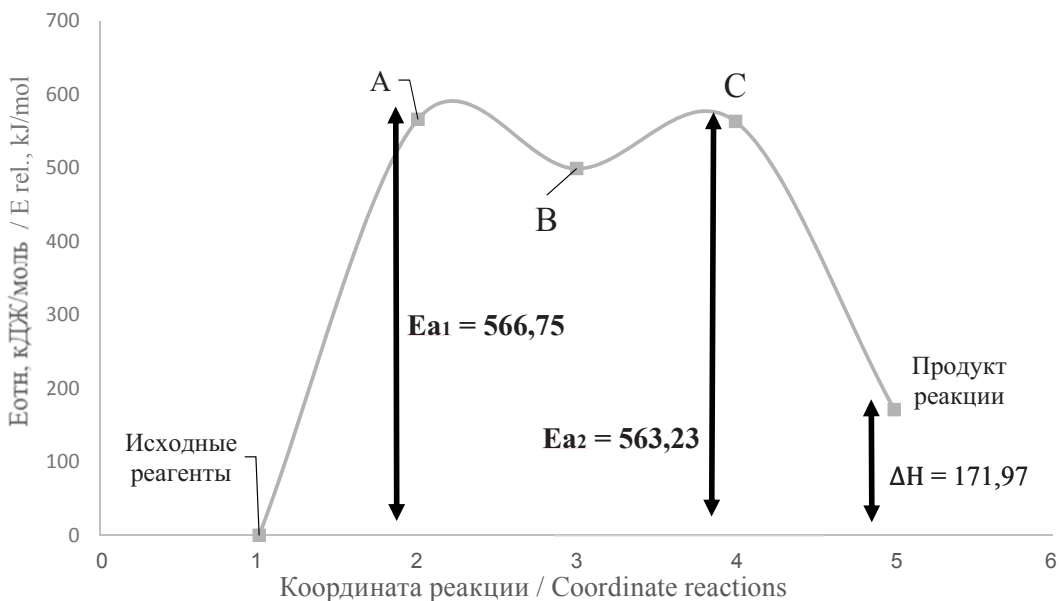
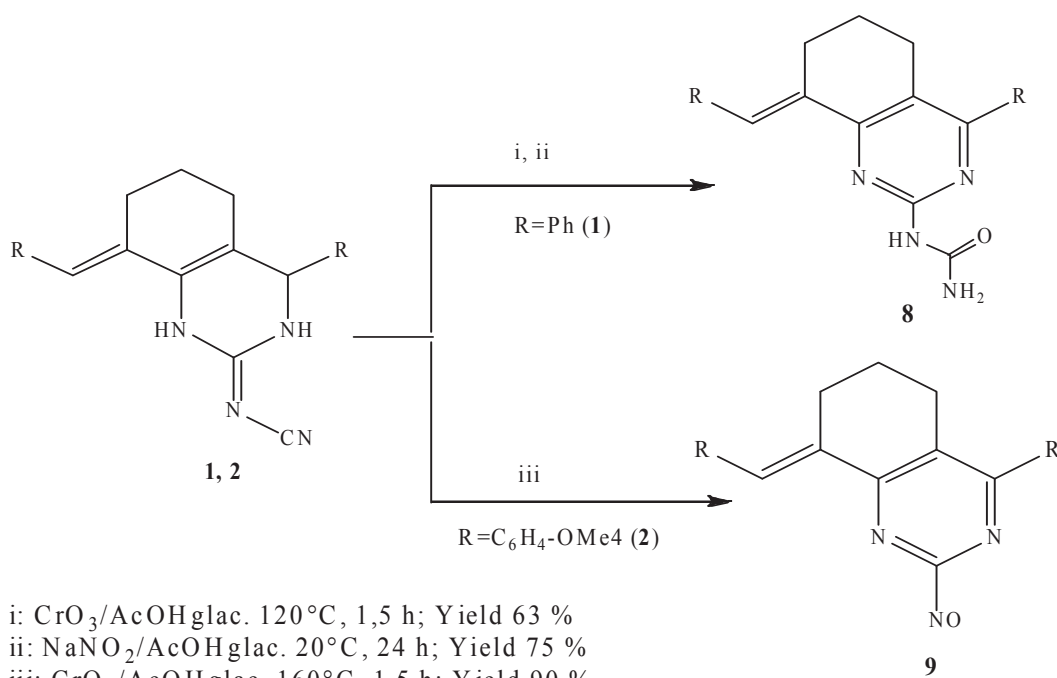


Рис. 5. Энергетический профиль реакции образования 2-цианоиминооктагидрохиназолинов на примере 8-бензалиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина (1)

Fig. 5. Energy profile of the reaction of the formation of 2-cyanoimino-octahydroquinazolines by the example of 8-benzalidene-4-phenyl-2-cyanoiminoquinazoline (1)



i: CrO<sub>3</sub>/AcOH<sub>glac</sub>. 120 °C, 1,5 h; Yield 63 %  
ii: NaNO<sub>2</sub>/AcOH<sub>glac</sub>. 20 °C, 24 h; Yield 75 %  
iii: CrO<sub>3</sub>/AcOH<sub>glac</sub>. 160 °C, 1,5 h; Yield 90 %

Рис. 6. Схема образования 8-бензалиден-4-фенил-2-аминокарбамоилхиназолина (8) и 8-(4-метокси-фенил)метилен-4-(4-метоксифенил)-2-нитрозохиназолина (9)

Fig. 6. Scheme of formation of 8-benzalidene-4-phenyl-2-aminocarbonylquinazoline (8) and 8-(4-methoxyphenyl)methylidene-4-(4-methoxyphenyl)-2-nitrosoquinazoline (9)

При применении CrO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH (120 °C) и NaNO<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>COOH (20 °C) был получен 2-аминокарбамоилхиназолин **8**. Использование NaNO<sub>2</sub>/AcOH<sub>glac</sub>. (E<sub>0</sub> = 1.004 V) более предпо-

читительно из-за мягких условий реакции и более высокого выхода продукта **8**. Повышение температуры с 120 до 160 °C в случае сильно-го окислителя CrO<sub>3</sub>/AcOH<sub>glac</sub>. (E<sub>0</sub> = 1.333 V)



приводит к более глубокой трансформации замещающей группы с формированием 2-нитрозотетрагидрохиназолина **9** с высоким выходом 90%.

На рис. 7 приведены ИК-спектры исходного 8-бензилиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина **1** (зеленая полоса) и продукта его окисления 8-бензилиден-4-фенил-2-аминокарбамоилхиназолина **8** (красная полоса), которые указывают на наличие в последнем

полос валентных колебаний амид I ( $1696\text{ см}^{-1}$ ), амид II ( $1557\text{ см}^{-1}$ ), свободной ( $3397\text{ см}^{-1}$ ) и связанной ( $3203\text{ см}^{-1}$ ) первичной  $\text{NH}_2$ -группы, при исчезновении полосы валентных колебаний  $\text{-CN}$  ( $2174\text{ см}^{-1}$ ) и сохранении  $\text{CH}_{2\text{алиц}}$  ( $3063\text{--}2819\text{ см}^{-1}$ ).

Уменьшение частоты и уширение полосы  $\text{NH}_2$ -группы в соед. **8** указывают на вероятное образование ВВС с эндоциклическим атомом азота.

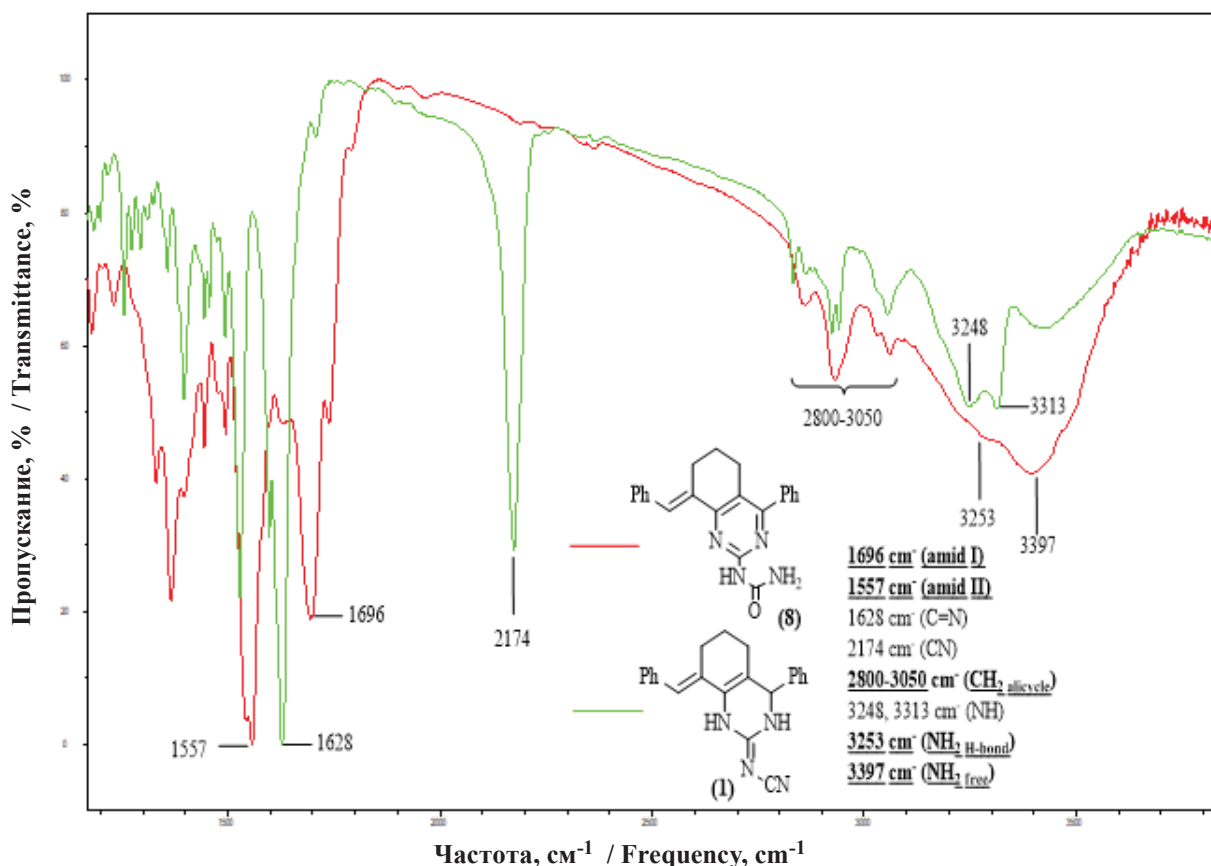


Рис. 7. ИК-спектр 8-бензилиден-4-фенил-2-цианоимино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолина (**1**) и 8-бензилиден-4-фенил-2-аминокарбамоил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**8**) (цвет онлайн)

Fig. 7. IR spectrum of 8-benzylidene-4-phenyl-2-cyanoimino-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline (**1**) and 8-benzylidene-4-phenyl-2-aminocarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (**8**) (color online)

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре (рис. 8) соединения **8** отмечены синглеты протонов NH (с. 9.12 м.д.) и  $\text{NH}_2$  (с. 5.40 м.д.) при сохранении мультиплетов протонов алицикла (м., 1.78–3.00 м.д.), что является подтверждением селективной ароматизации дигидропиримидинового цикла.

В HSQC-спектре отсутствуют корреляции синглетов протонов при 9.12 и 5.40 м.д. с атомами углерода, что указывает на их связь с гетероатомом.

В ИК-спектре 8-(4-метоксибензилиден)-4-(4-метоксифенил)-2-нитрозохиназолина (**9**) отмечены полосы валентных колебаний связи  $\text{N=O}$  ( $1507\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C=N}$  ( $1657\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$  ( $1557\text{--}1567\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$  пиримидин ( $1595\text{ см}^{-1}$ ).

Вероятная схема окисления цианоиминохиназолинов на примере соединения **1** (рис. 9) включает действие окислителя на наиболее окисленный атом  $\text{C}^4$  дигидропиримидинового цикла и предполагает ионный механизм (при

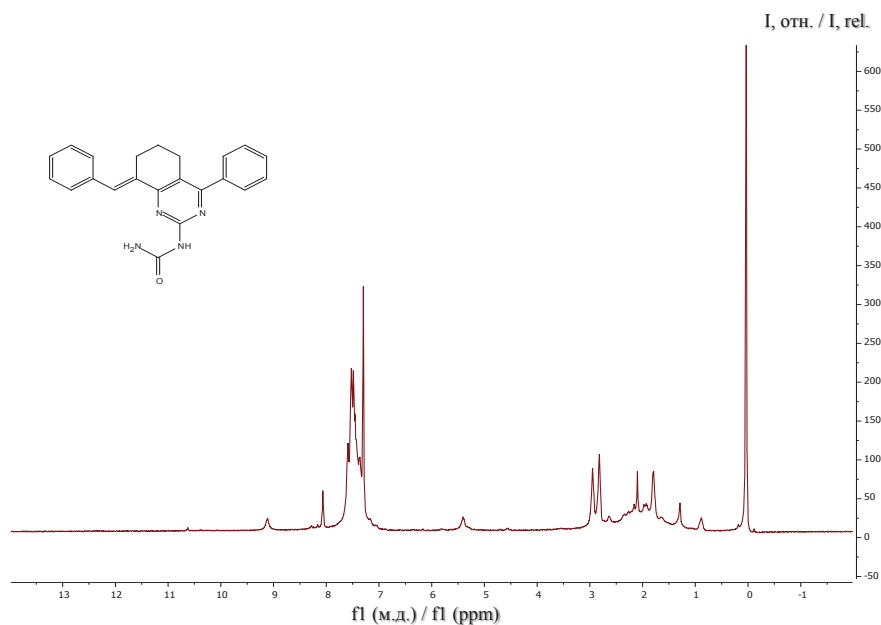


Рис. 8. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр 8-бензилиден-2-аминокарбамоил-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (**8**)

Fig. 8.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 8-benzylidene-2-aminocarbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (**8**)

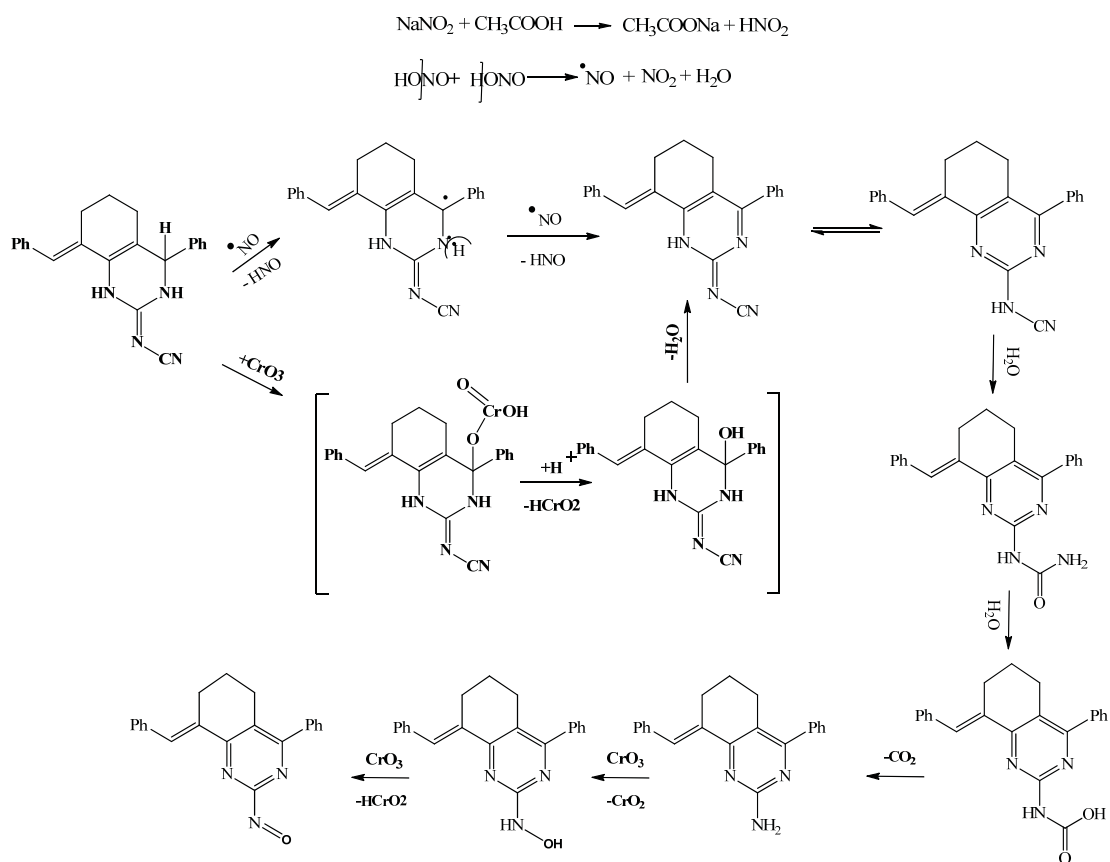


Рис. 9. Предположительный механизм окисления 2-цианоиминохиназолинов на примере 8-бензилиден-4-фенил-2-цианоиминохиназолина (**1**)

Fig. 9. Presumptive mechanism of oxidation of 2-cyanoiminoquinazolines by the example of 8-benzylidene-4-phenyl-2-cyanoiminoquinazoline (**1**)



применении  $\text{CrO}_3$ ) и радикальный механизм (при применении  $\text{NaNO}_2$ ).

Обобщая литературные и полученные нами данные, можно заключить, что варьирование природы окислителя и температурного режима может целенаправленно привести к трансформации 2-цианоиминодигидропиримидина в соответствующие 2-аминокарбамоил-, 2-амино- или 2-нитрозопиримидины (хиназолины).

На базе программного пакета PASS установлено, что полученные нами 2-цианоиминохиназолины **1–7** имеют умеренную вероятность к проявлению противораковой активности за счет наличия в своем составе цианоиминодигидропиримидинового фармакофорного фрагмента. Модификация их структуры (соединения **8** и **9**) приводит к потере противоракового потенциала.

### Список литературы

1. Li S.-G., Wang K.-B., Gong C., Bao Y., Qin N.-B. Cytotoxic quinazoline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 28, № 2. P. 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.003>
2. Olesen U. H., Christensen M. K., Björkling F., Jäätelä M., Jensen P. B., Sehested M., Nielsen S. J. Anticancer agent CHS-828 inhibits cellular synthesis of NAD // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. Vol. 367, № 4. P. 799–804. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.019>
3. Chern J.-H., Shia K.-S., Chang C.-M., Lee C.-C., Lee Y.-C., Tai C.-L., Tseng H.-Y. Synthesis and in vitro cytotoxicity of 5-substituted 2-cyanoimino-4-imidazodinone and 2-cyanoimino-4-pyrimidinone derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004. Vol. 14, № 5. P. 1169–1172. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.073>
4. Amr A., Elsayed E., Al-Omar M., Badr Eldin H., Nossier E., Abdallah M. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Modeling of Novel Estrogen Derivatives // *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 3. P. 416. <https://doi.org/10.3390/molecules24030416>
5. Swaminathan Sivagami, Rengarajan Kavitha, Sasikurba Satanathan, Jegathalaprathaban Rajesh. Multicomponent one-pot synthesis, characterization and antimicrobial screening of 2 cyanoimino-6-aryl-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrimidines // *Process Biochemistry*. 2022. Vol. 123. P. 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.10.032>
6. Solovyev P. A., Shutalev A. D. Synthesis and oxidative aromatization of 5-acetyl-2-cyanoimino-6-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine with manganese dioxide // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. Vol. 45, iss. 7. P. 809–814. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0357-9>
7. Moustafa A. H., Shestakov A. S., Shikhaliev Kh. S. One-pot synthesis of 4-aryl-2-cyanoimino-3, 4-dihydro-1H-pyrimidines and their reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 48, № 4. P. 613–619. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1034-y>
8. Скляр А. Е., Пузанов Д. А. Синтез и строение 2-цианоиминогидрохиназолинов на основе N-цианогуанидина и карбонильных соединений // Ломоносов-2022: материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных. Секция «Химия». М.: Перо, 2022. С. 593.
9. Prakash N., Elamaram M., Ingarsal N. A new approach to the synthesis of cyanamide: 2-cyanoimino-4-aryl-6-(naphthalen-2-yl)-3, 4-dihydro-1H-pyrimidines and their antimicrobial screening // *Chemical Science Transactions*. 2015. Vol. 4 (4). P. 947–954.
10. Moustafa A. H., Shestakov A. S., Shikhaliev K. S. One-pot synthesis of 4-aryl-2-cyanoimino-3,4-dihydro-1H-pyrimidines and their reactions // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 48, № 4. P. 613–619. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1034-y>
11. Матикенова А. А., Кривенько А. П. Превращения азолоцикланопиримидинов под действием окислителей // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2014. Т. 14, вып. 1. С. 29–32.

### References

1. Li S.-G., Wang K.-B., Gong C., Bao Y., Qin N.-B. Cytotoxic quinazoline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.003>
2. Olesen U. H., Christensen M. K., Björkling F., Jäätelä M., Jensen P. B., Sehested M., Nielsen S. J. Anticancer agent CHS-828 inhibits cellular synthesis of NAD. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, vol. 367, no. 4, pp. 799–804. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.019>
3. Chern J.-H., Shia K.-S., Chang C.-M., Lee C.-C., Lee Y.-C., Tai C.-L., Tseng H.-Y. Synthesis and in vitro cytotoxicity of 5-substituted 2-cyanoimino-4-imidazodinone and 2-cyanoimino-4-pyrimidinone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, vol. 14, no. 5, pp. 1169–1172. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.12.073>
4. Amr A., Elsayed E., Al-Omar M., Badr Eldin H., Nossier E., Abdallah M. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Modeling of Novel Estrogen Derivatives. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 416. <https://doi.org/10.3390/molecules24030416>
5. Swaminathan Sivagami, Rengarajan Kavitha, Sasikurba Satanathan, Jegathalaprathaban Rajesh. Multicomponent one-pot synthesis, characterization and antimicrobial screening of 2 cyanoimino-6-aryl-4-(6-methoxynaphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrimidines.





- Process Biochemistry*, 2022, vol. 123, pp. 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.10.032>
6. Solovyev P. A., Shutalev A. D. Synthesis and oxidative aromatization of 5-acetyl-2-cyanoimino-6-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine with manganese dioxide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2009, vol. 45, no. 7, pp. 809–814. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0357-9>
  7. Moustafa A. H., Shestakov A. S., Shikhaliev Kh. S. One-pot synthesis of 4-aryl-2-cyanoimino-3, 4-dihydro-1H-pyrimidines and their reactions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, vol. 48, no. 4, pp. 613–619. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1034-y>
  8. Sklyar A. E., Puzanov D. A. Synthesis and structure of 2-cyanoiminohydroquinazolines based on N-cyano-guanidine and carbonyl compounds. *Lomonosov-2022: Proceedings of the International Scientific Conference of Students, Graduate Students and Young Scientists. Section "Chemistry"*. Moscow, Pero, 2022. 593 p. (in Russian).
  9. Prakash N., Elamaram M., Ingarsal N. A New Approach to the Synthesis of Cyanamide: 2-Cyanoimino-4-aryl-6-(naphthalen-2-yl)-3, 4-dihydro-1H-pyrimidines and their antimicrobial screening. *Chemical Science Transactions*, 2015, vol. 4 (4), pp. 947–954.
  10. Moustafa A. H., Shestakov A. S., Shikhaliev K. S. One-pot synthesis of 4-aryl-2-cyanoimino-3,4-dihydro-1H-pyrimidines and their reactions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, vol. 48, no. 4, pp. 613–619. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1034-y>
  11. Matikenova A. A., Krivenko A. P. Transformations of azolocyclanopyrimidines under the action of oxidants. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2014, vol. 14, iss. 1, pp. 29–32 (in Russian).

Поступила в редакцию 19.05.2023; одобрена после рецензирования 23.05.2023; принята к публикации 31.05.2023  
The article was submitted 19.05.2023; approved after reviewing 23.05.2023; accepted for publication 31.05.2023