

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез и реакции арил – и арилметилензамещенных  
тетразолоцикланопримидинов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Калугиной Анастасии Сергеевны

Научный руководитель

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

А. П. Кривенько

инициалы, фамилия

Зав. Кафедрой

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

подпись, дата

О. В. Федотова

инициалы, фамилия

## Введение

**Актуальность работы.** В последние годы опубликовано множество работ по химии тетразолосодержащих систем. Особый интерес обусловлен, в первую очередь, широким кругом фармакологической активности. Все большее количество вновь синтезированных и модифицированных природных соединений, имеющих в своем составе тетразольный фрагмент, находят применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, антиоксидантов, фунгицидов и инсектицидов, добавок в процессах, связанных с обработкой металлов. Тетразолохиназолины и тетразолопиримидины используются при лечении ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, ишемической болезни сердца, при раке щитовидной железы, глаукомы, сердечной аритмии. Наличие нескольких реакционных центров у данных соединений открывает широкие возможности для структурной модификации. Степень насыщенности гетероцикла определяет особенности его геометрии, реакционную способность и практически полезные свойства. Все эти факторы определяют актуальность исследований в данном направлении.

**Цель работы.** Разработка подходов к синтезу тетразолоцикланопиримидинов, замещенных по пиримидиновому фрагменту и алициклу, установление их строения и путей образования.

### **Задачи исследования:**

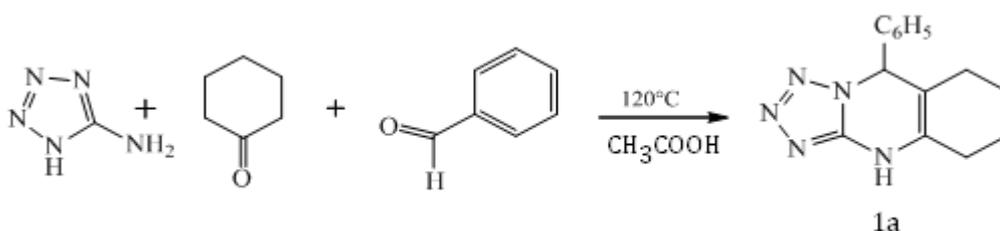
- синтез арил – и арилметилензамещенных тетразолоцикланопиримидинов с использованием трехкомпонентной конденсации;
- модификация структур полученных соединений посредством алкилирования и окислительного дегидрирования;

- установление строения синтезированных веществ спектральными методами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез 9-арилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолинов и 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-a]циклопента-4,8-дигидропиримидина

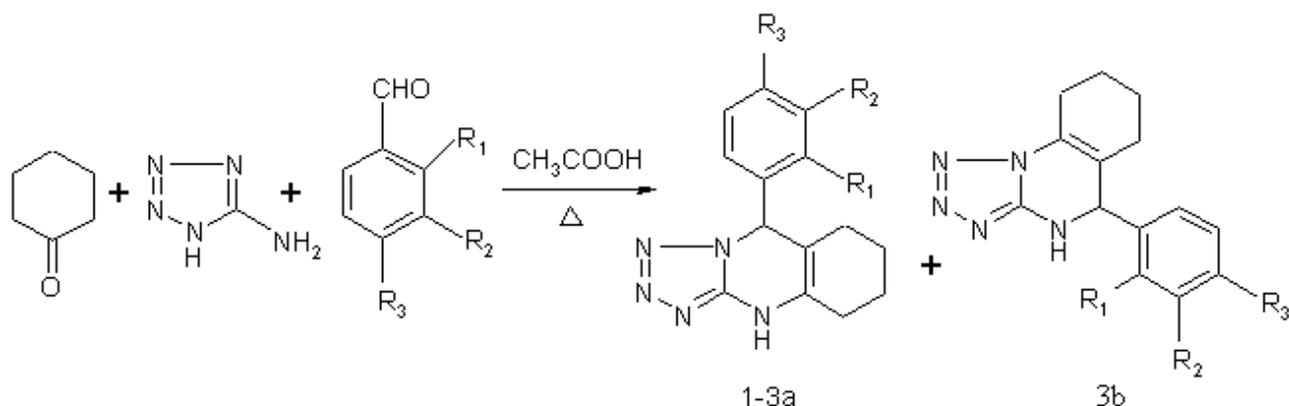
Ранее для синтеза 9-фенилгексагидротетразолохиназолина **1a** использовалась циклоконденсация бензальдегида, циклогексанона и С-аминотетразола (кипячение эквимольных количеств реагентов в ледяной уксусной кислоте). Реакция протекает полностью селективно с образованием продукта **1a**.



С целью выявления влияния строения альдегидной компоненты на направление и селективность этой реакции и получения новых представителей ряда тетразолохиназолина, нами впервые использовались замещенные бензальдегиды – салициловый альдегид и ванилин, отличающиеся положением гидроксильной группы в бензольном кольце (о-, п-). При этом установлено, что положение ОН-группы оказывает определяющее влияние на направлении реакции.

Так в случае ванилина реакция протекает полностью селективно (аналогично бензальдегиду) с образованием 9-(4-гидрокси-3-метокси)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолина (**2a**) линейного строения. При использовании салицилового альдегида получена смесь изомерных по

типу сочленения колец 9-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолина (**3a**) и 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-тетразоло[5,1-b]хиназолина (**3b**).



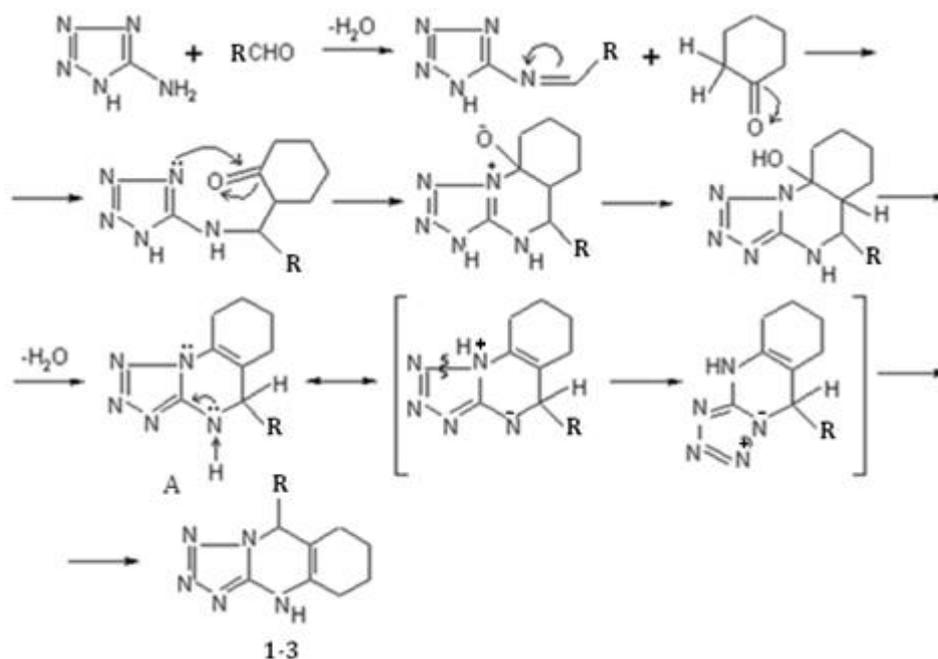
Строение и соотношение изомеров **3a** и **3b** установлены с помощью спектра ЯМР <sup>1</sup>H. Для отнесения линейного изомера **3a** характерен сигнал H9 (5.72 м.д.), а для изомера углового строения **3b** - H5 (5.76 м.д.). Соотношение изомеров **3a:3b**, установленное по интегральной интенсивности протонов H5 и H9 (1:6), свидетельствует о присутствии в качестве мажорного изомера **3b** углового строения.

Орто-заместитель стабилизируют угловой изомер за счет внутримолекулярной водородной связи с пространственно близкой NH-группой пиримидинового фрагмента, что проявляется в смещении NH-протона в сильное поле (9.10 м.д.) по сравнению с 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолином (**1a**) (9.74 м.д.).

Полученные данные дают возможность сделать вывод, что гидроксильная группа в орто-положении бензольного кольца альдегида способствует образованию изомера с угловым сочленением колец.

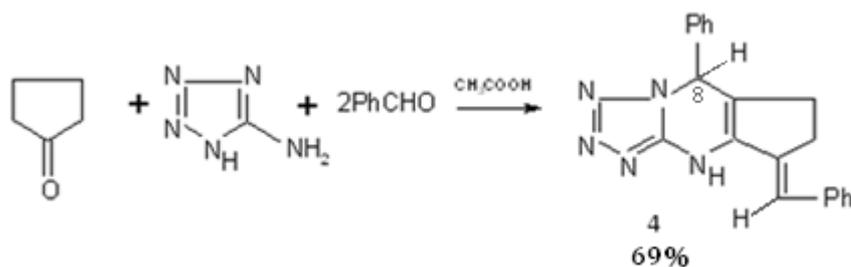
Вероятно, из-за низкой СН – кислотности циклогексанона интремедиатом является альдимин. Далее происходит присоединение циклоалканона, дегидратация гидроксизамещенной системы, что приводит к

интермедиату углового строения **A**, который далее претерпевает перегруппировку с образованием линейного изомера.



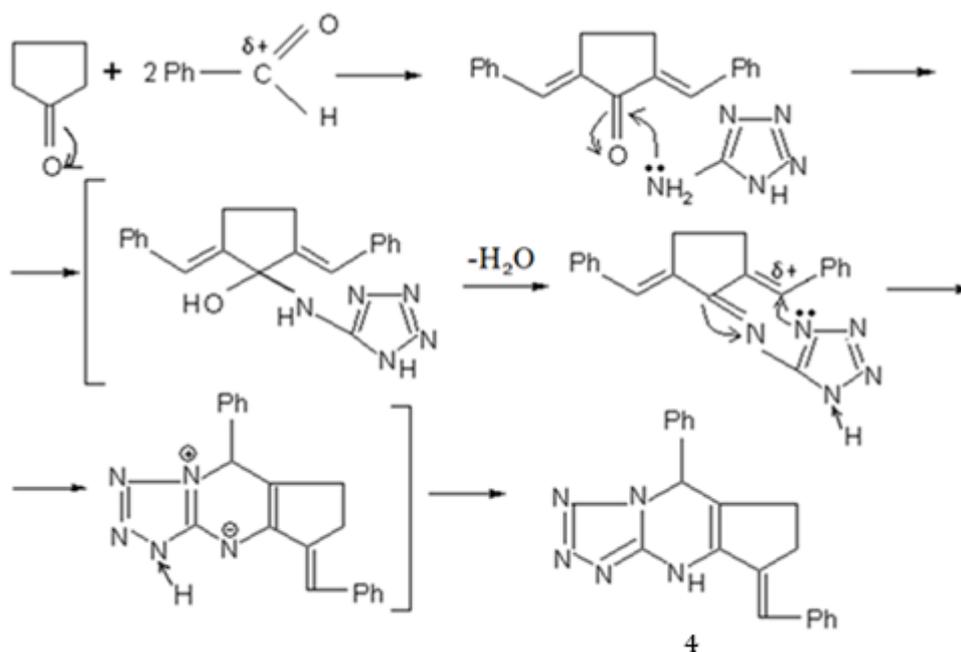
Таким образом, введение гидроксильной группы в орто-положение альдегидной компоненты приводит к получению смеси позиционных изомеров, что не наблюдается при перемещении ОН-группы в пара-положение (реакция протекает только с образованием линейно построенной системы).

Для введения заместителя в алициклический фрагмент тетралодигидрохиназолинов ранее использовалась двухкомпонентная конденсация кросс-сопряженных диеновых производных циклических кетонов с аминоазолами, которая приводит к образованию илидензамещенных азоциклопиримидинов. Пытаясь избежать предварительного получения исходных кетонов и используя преимущества трехкомпонентной конденсации, нами осуществлена реакция *S*-аминотетразола, циклопентанона и бензальдегида в соотношении 1:1:2. При кипячении реагентов в ледяной уксусной кислоте нами был поучен ранее неизвестный 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-*a*]циклопента-4,8-дигидропиримидин (**4**) с выходом 69%.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют синглетные сигналы протона NH (9.42 м.д.), Н-8 (6.36 м.д.), винильного протона (6.71 м.д.) и мультиплеты алифатических протонов (3.13-2.53 м.д.).

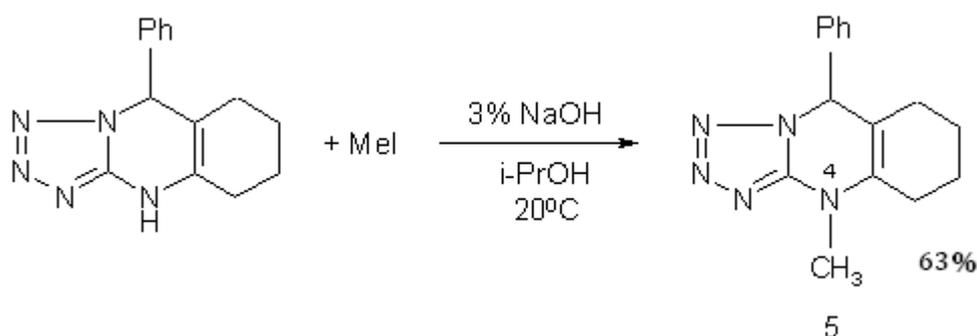
Вероятно, при образовании продукта 4 интримедиатом является  $\alpha,\beta$ -непредельный кетон (2,5-дифенилиденциклопентанон). Далее следует атака амина по электронодефицитному карбонильному атому углерода с последующей азоциклизацией.



Однако, трехкомпонентная циклоконденсация применима для синтеза илидензамещенных тетраолоциклопентапиримидинов. При замене циклопентанона на циклогексанон вместо ожидаемого илидензамещенного тетраолохинола, выделен незамещенный по положению  $\text{C}_5$  9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хинолин (1a).

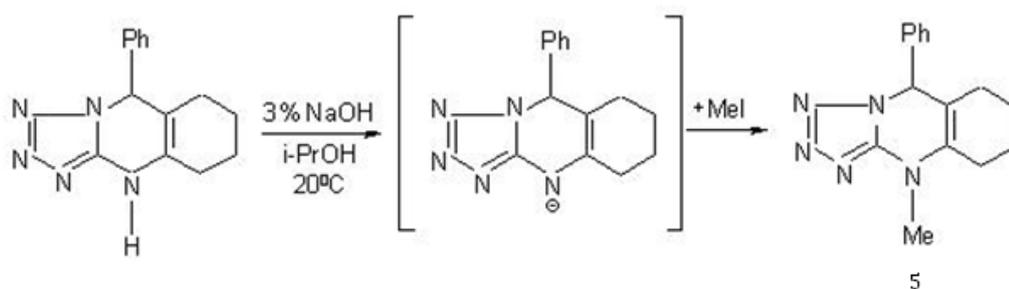
## 2. Алкилирование 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолинов (1a)

Нами впервые осуществлено метилирование 9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (1). Реакция проводилась под действием йодистого метила в 3% растворе NaOH в изопропиловом спирте при комнатной температуре. В результате получен продукт избирательного алкилирования по енаминному атому азота пиримидинового фрагмента (по N-4) с выходом 63%.



Строение соединения 5 устанавливалось с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах присутствуют сигналы протонов Н-9 (с. 5.93 м.д.), метильных (с. 3.48 м.д.), ароматических (7.23-7.36 м.д.), алифатических протонов (1.60-2.45 м.д.), при отсутствии синглета протона NH, характерного для исходного соединения 1. Направление реакции определено с привлечением данных экспериментов НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . В спектре НМВС отмечено взаимодействие протонов метильной группы (3.48 м.д.) с  $sp^2$ -гибридизованными атомами C3a (151.7 м.д.), C4a (130.2 м.д.).

Таким образом, метилирование тетразолахиназолина 1 протекает полностью селективно по енаминному атому азота пиримидинового цикла, что можно объяснить первичным депротонированием кислотного NH-протона под действием щелочи, обуславливающим направление последующей атаки электрофила.

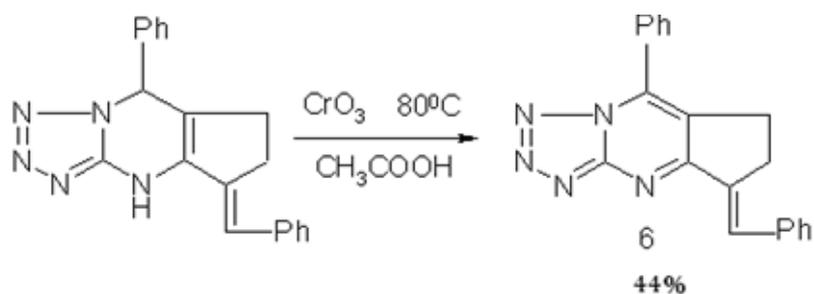


### 3. Окисление 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-а]циклопента-4,8-дигидропиримидина. Синтез 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-а]циклопентапиримидина

Нами впервые было проведено окислительное дегидрирование 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-а]циклопента-4,8-дигидропиримидина (**4**), 9-арилтетразоло[5,1-б]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолинов (**2а**, **3а**, **3б**) и 4-метил-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-б]хиназолина (**5**) с использованием доступных хромового ангидрида и серы. Окисление может протекать по различным направлениям с участием дигидропиримидинового фрагмента, алицикла либо с участием гетеро- и алициклов.

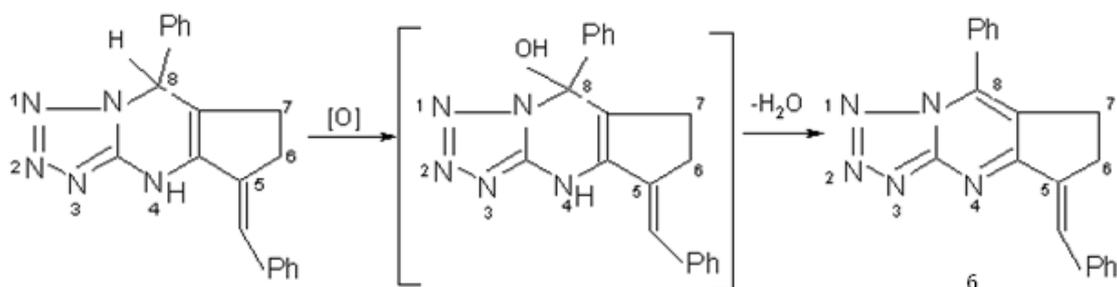
При окислительном дегидрировании соединений **2** и **3**, содержащих в своем составе фенольный гидроксил, наблюдалось сильное осмоление. Попытки окисления 4-метилзамещенного тетразолохиназолина **5** не привели к желаемым результатам. В реакционной смеси по данным ТСХ присутствует исходное соединение. Вероятно реакция не прошла из-за трудности разрыва связи N-C.

При окислении соединения **4** хромовым ангидридом в ледяной уксусной кислоте (кипячение исходных соединений) в течение часа был получен продукт ароматизации пиримидинового фрагмента 8-фенил-5-бензилидентетразоло[5,1-а]циклопентапиримидин (**6**). Изменение цвета реакционной смеси с бурого на зеленый вследствие восстановления хромового ангидрида до оксида хрома (III) свидетельствовало об окончании реакции.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 6 отсутствуют ключевые сигналы протонов NH (9.45 м.д.) и H-8 (6.36 м.д.), при этом сохраняются сигналы алифатических протонов (3,89 – 2,97 м.д.) по сравнению с аналогичным спектром исходного соединения 4.

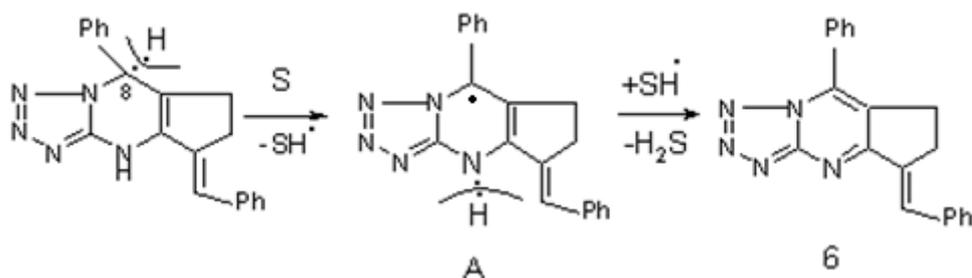
Вероятная схема окисления включает действие активного кислорода на наиболее окисленный метиновый атом углерода пиридинового цикла с образованием карбинола и последующую дегидратацию, обусловленную формированием ароматического пиридинового цикла, стабилизированного сопряжением.



Желая вовлечь в реакцию алицикл, мы проводили окисление соединения 4 в жестких условиях под действием серы сплавлением реагентов при  $170^\circ\text{C}$ . Контроль окончания реакции осуществлялся по прекращению выделения сероводорода. Был получен продукт окислительного дегидрирования пиридинового фрагмента 6 с выходом 63%. Однако направление реакции не изменилось, вероятнее всего из-за акцепторного влияния илиденового заместителя и невозможности формирования ароматического кольца.

Вероятную схему дегидрирования можно представить как первичное отщепление под действием серы подвижного атома водорода Н8 с

образованием устойчивого радикала **A**, стабилизирующегося выбросом атома водорода при разрыве связи NH и возникновением продукта дегидрирования пиримидинового цикла.



Таким образом, независимо от типа выбранного окислителя реакция окисления соединения **4** протекает избирательно как окислительное дегидрирование пиримидинового фрагмента. Предпочтительным мы считаем использование хромового ангидрида, так как реакция протекает в мягких условиях и не требует очистки продукта от серы.

## Выводы

1. Трехкомпонентная конденсация *S*-аминотетразола, циклогексанона и ванилина протекает полностью селективно (аналогично бензальдегиду) с образованием продукта линейного строения 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина. При введении в реакцию салицилового альдегида происходит образование смеси изомерных по типу сочленения колец 9-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина и 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина, что обусловлено стабилизацией угловой системы ВВС NH•••ОН.
2. Трехкомпонентная циклоконденсация применима для синтеза илидензамещенных тетраолоцикланоимидинол только при использовании в качестве кетонной компоненты циклопентанона. Для получения гомологов с большим размером алицикла следует использовать

двухкомпонентную конденсацию кросс-сопряженных диеновых производных циклических кетонов с аминоазолами.

3. Установлено, что из возможных направлений моноалкилирования 4-метил-9-фенилтетразоло[5,1-b]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина реализуется путь селективного алкилирования по атому азота пиримидинового фрагмента.

4. Окислительное дегидрирование 8-фенил-5-бензилидентетразоло- [5,1-a]циклопента-4,8-дигидропиримидина протекает избирательно с участием пиримидинового цикла при использовании в качестве окислителей хромового ангидрида и серы.

#### **Публикации автора**

1. Матикенова А.А., Богданова М.С., Калугина А.С. Кривенько А.П. //Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Издательство «Саратовский источник». 2015. С. 19-21.

2. Кривенько А.П., Василькова Н.О., Матикенова А.А., Ивонин М.А., Калугина А.С., Сорокин В.В.// Новое в химии тетраолоцикланоимидинол// Менделеевский съезд. Екатеринбург. 2016. (в печати).