

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 биорганической химии

**Синтез и изомерные превращения орто-хлорфенилзамещенных  
тетразолоцикланопиримидинов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 Химия

Институт химии

Филимоновой Виктории Николаевны

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

Саратов 2016

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Тетразолопиримидины представляют своеобразный, по-своему уникальный, класс органических соединений. Они используются в лечении сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гиперлипидемии, рака щитовидной железы, депрессии, глаукомы, нарушения сердечного ритма и застойной сердечной недостаточности.

Особенностью тетразолов, аннелированных к различным азинам, является склонность к азидо-тетразольным превращениям. Это свойство позволяет рассматривать аннелированный тетразольный цикл как скрытую форму азида. Данные по азидо-тетразольным превращениям позволяют управлять реакциями, которые могут происходить по конденсированному тетразольному кольцу или изомерному ему азиду, или же по гетероциклу, к которому аннелирован тетразол.

Ранее частично гидрированные тетразолопиримидиновые системы на предмет азидо-тетразольной таутомерии не изучались.

Развитие методологии построения тетразолоцикланоимидинов посредством трехкомпонентной циклоконденсации, изучение её направленности, влияния заместителя в альдегидной компоненте на формирование продуктов открывает пути к синтезу ранее неизвестных соединений заданного строения, в том числе потенциальных биоактивных, что определяет актуальность исследований в указанных аспектах.

**Цель работы.** Разработка подходов к синтезу орто-хлорфенилзамещенных тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами  $C_5-C_8$ , выявление их способности к изомерным превращениям тетразоло-азидного типа.

### **Задачи исследования:**

- трехкомпонентный синтез о-хлорфенилзамещенных тетразолоцикланоимидинов на основе С-аминотетразола, о-хлорбензальдегида, цикланонов  $C_5-C_8$ ;

- выявление влияния о-хлорфенильного заместителя в альдегидной компоненте и размера алицикла в кетоне на направление реакции;
- установление состава и строения вновь синтезированных веществ;
- изучение выявления возможности тетразоло-азидной перегруппировки в ряду синтезированных веществ.

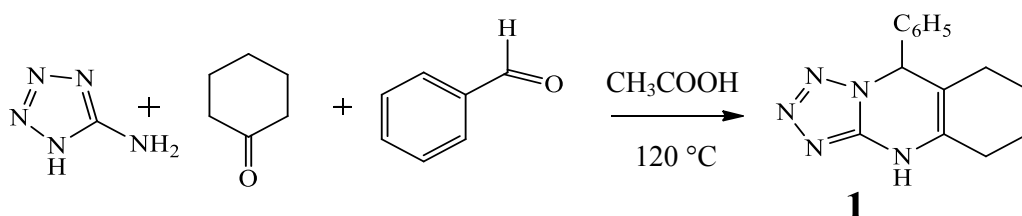
**Объекты и методы исследования.** Объектами исследования в настоящей работе стали орто-хлорфенилзамещенные тетразолоцикланопиримидины. Выбор этих соединений обусловлен тем, что они сочетают фрагменты тетразола и пиримидина (хиназолина), которые обладают биологическим действием и используются в качестве противоопухолевых, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, антигистаминовых препаратов, что обуславливает целесообразность синтеза новых соединений ряда тетразолопиримидинов (хиназолинов) с использованием современных методологий мультикомпонентных реакций.

Преимущества использования последних заключается в стадийной эффективности (не требуется выделения промежуточных продуктов), сокращении времени, отсутствии растворителей, катализаторов, высоких выходах.

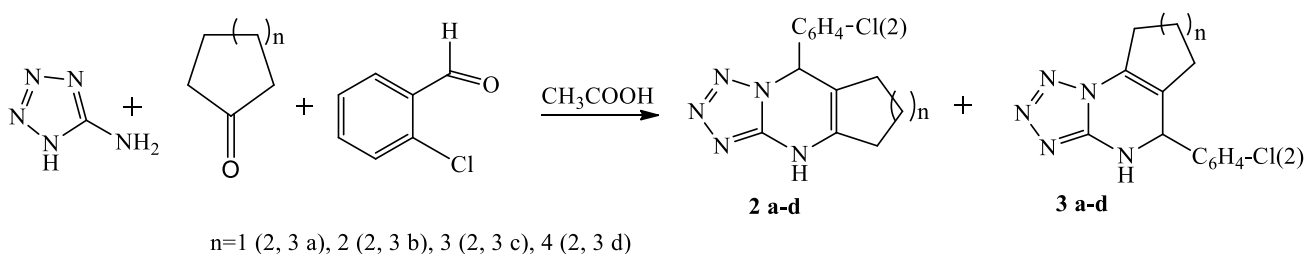
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **1. Трехкомпонентный синтез хлорфенилтетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>**

Ранее было установлено, что циклоконденсация бензальдегида, циклогексанона и С-аминотетразола (кипячение эквимольных количеств реагентов в ледяной уксусной кислоте) протекает полностью селективно с образованием 9-фенилгексагидротетразолохиназолина **1**.



С целью модификации их структуры посредством изменения размера алицикла и введения замещающих групп в орто-положение фенильного заместителя альдегидной компоненты, выявления их влияния на направление реакции, нами впервые проведена трехкомпонентная конденсация 3-аминотетразола, о-хлорбензальдегида и цикланонов C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> в тех же условиях.



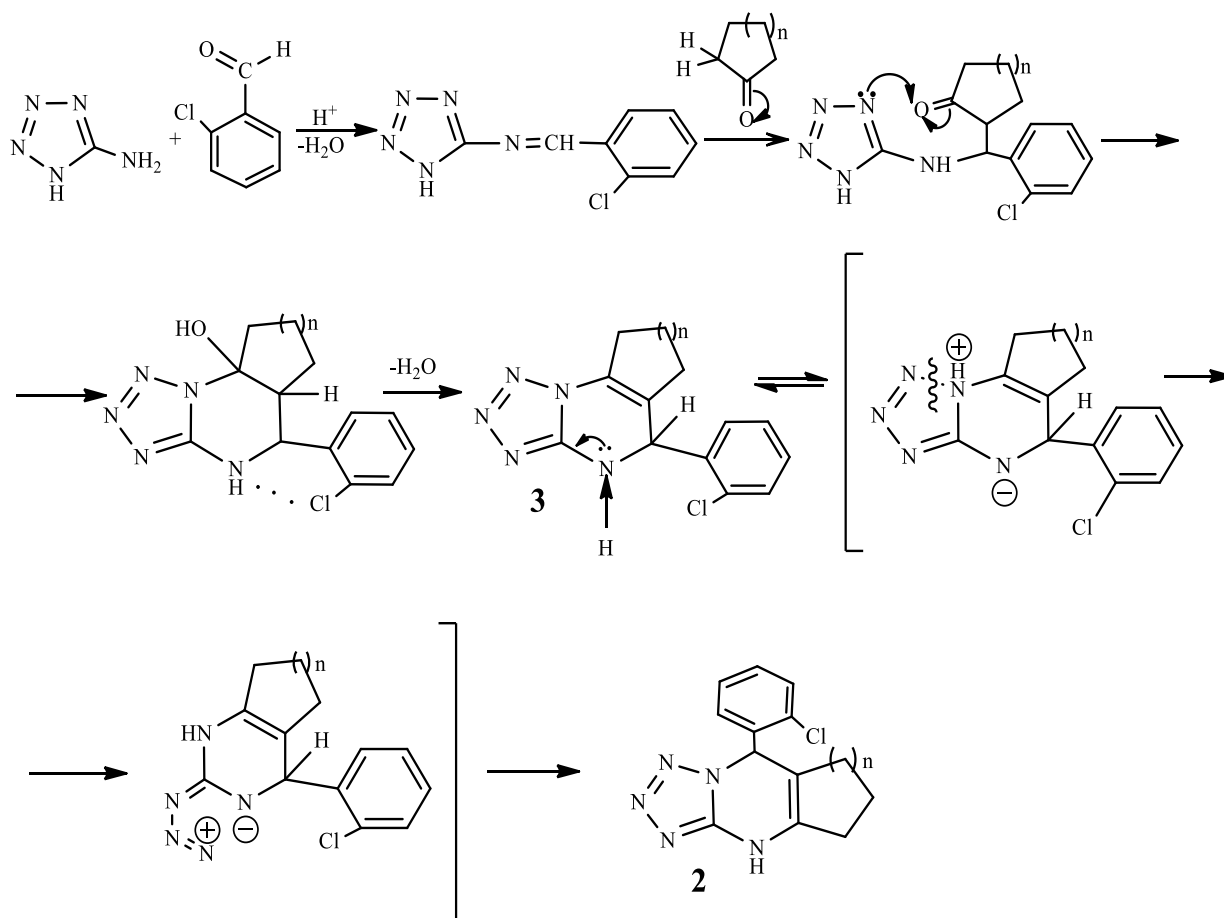
Особенностью этих реакций явилось образование, наряду с ожидаемыми тетразолоциклано-пиримидинами **2 a-d** с линейным сочленением колец их позиционных изомеров **3 a-d**, соотношение которых определяется размером приконденсированного алицикла и колеблется от 1:1,3 до 6:1 (табл. 2.1.4).

Ключевыми сигналами в спектре ЯМР <sup>1</sup>H для отнесения линейных изомеров **2** являются синглеты протонов NH (10.01-10.45 м.д.) и H<sub>8,9,10,11</sub> (6.43-6.89 м.д.) смещение в сильную область, а для изомеров **3** - синглеты протонов NH (10.28-10.97 м.д.) и H<sub>5</sub> (6.51-6.95 м.д.) смещение в слабую область спектра.

В ИК спектрах тетразолоциклано-пиримидинов **2**, **3** присутствуют интенсивные полосы ν<sub>C=N</sub> и ν<sub>N=N</sub> в области 1548-1535 и 1499-1444 соответственно, а также широкая полоса ν<sub>NH</sub> в области 3450–3100 см<sup>-1</sup>, присутствует полоса ν<sub>C=C</sub> в области 1616-1611 см<sup>-1</sup>, также были зарегистрированы характеристичные полосы поглощений азидной формы в

типичной для таких систем области  $\nu_{as}$  2133  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu_s$  1300-1196  $\text{cm}^{-1}$ , полосы колебания тетразольного кольца присутствуют при 1474-1465 и 754-752  $\text{cm}^{-1}$ .

Согласно предложенной ранее схеме, образование тетразолоциклопиримидинов протекает через образование альдмина, его конденсацию с циклоалканоном, дегидратацию гидроксизамещенных систем, формирование изомера углового строения, и его азидо-тетразольную перегруппировку в термодинамически более стабильную линейную форму.



Появление изомеров с угловым сочленением колец **3** при использовании в качестве альдегидной компоненты о-хлорбензальдегида (в отличие от незамещенного бензальдегида) можно объяснить их стабилизацией за счет ВВС типа  $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ , что смещает протон  $\text{NH}$  группы в слабую область спектра от 10.03 до 10.36 м.д. (рис. 1.1, 1.2).

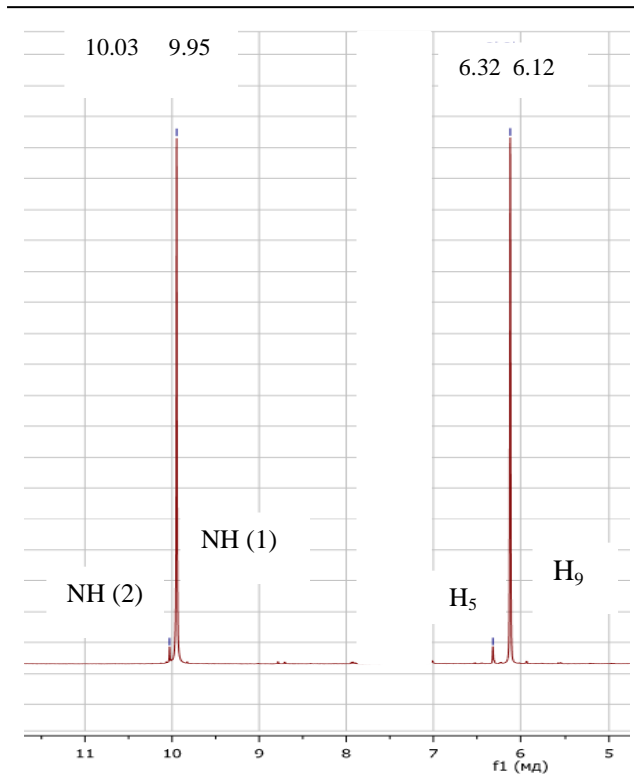
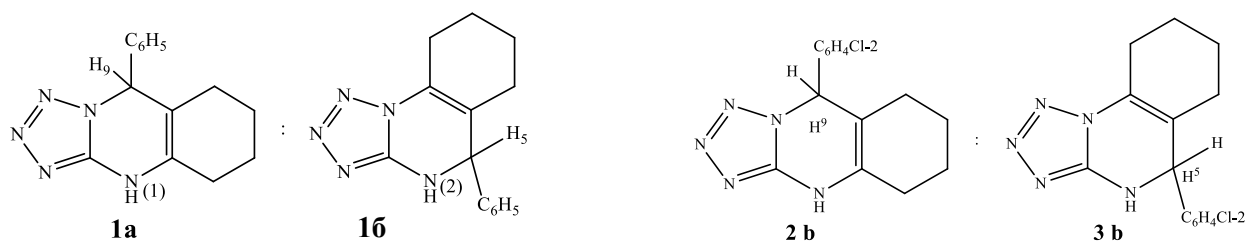


Рис. 1.1 Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  спектра 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (1a) и 5-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*a*]хиназолина (1b) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

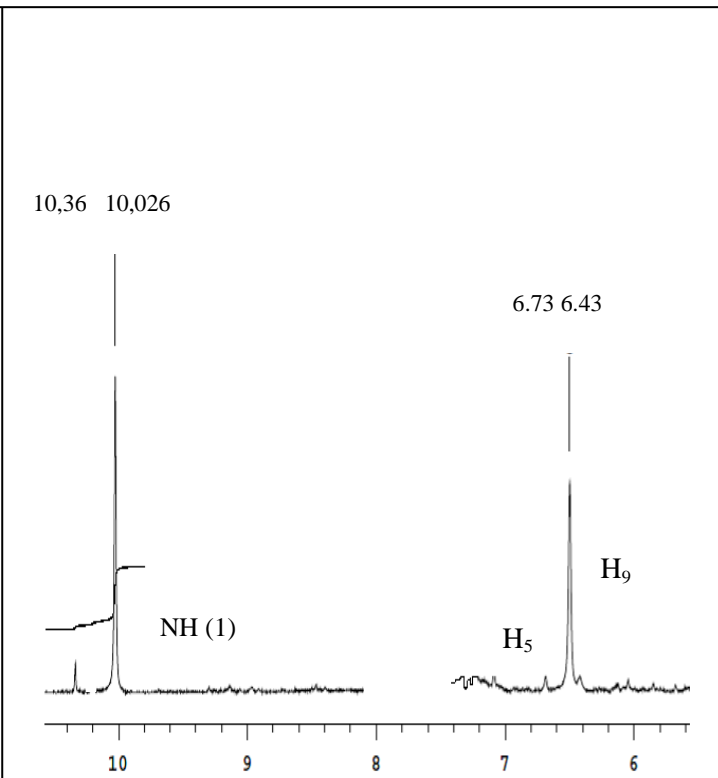
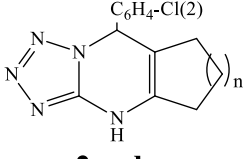
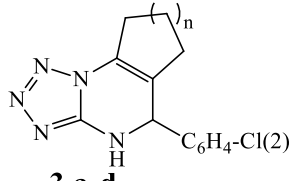


Рис. 1.2 Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  спектра 9-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (2b) и 5-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*a*]хиназолина (3b) ( $\text{DMSO-}d_6$ )

Стабилизация углового изомера в случае циклопентановой системы **2, 3 a** вероятно вызвана делокализацией электронной плотности из-за его плоского строения, а в случае циклооктановой **2, 3 d** пространственным экранированием узлового атома азота конформационно подвижным циклооктановым кольцом, что понижает его основность и затрудняет протонирование. Увеличение доли линейного изомера в случае циклогексановой **2, 3 b** и циклогептановой **2, 3 c** систем можно объяснить увеличением основности (+I эф. алицикла) узлового атома азота, ответственного за изомеризацию (табл. 1.1).

Соотношение изомерных тетразолоцикланопримидинов (по интегральной интенсивности сигналов протонов  $H_5$ ,  $H_{8(9,10,11)}$  в спектрах ЯМР  $^1H$ )

№ соединения	n	Соотношение изомеров	
		 2 a-d	 3 a-d
2a, 3a	1	1	1,5
2b, 3b	2	6	1
2c, 3c	3	6	1
2d, 3d	4	1	1,3

Таким образом, образование изомерной смеси *o*-хлорфенилтетразолоцикланопримидинов ставит задачи по их разделению, поиску путей изомеризации для получения индивидуальных соединений, что необходимо для изучения их практически полезных свойств.

## 2. Выделение и характеристика позиционных изомеров *o*-хлорфенилтетразолоцикланопримидинов

С целью подтверждения схемы образования тетразолоцикланопримидинов, в частности перегруппировки углового изомера в линейный, мы провели опыты по изомеризации полученных систем **2,3 a-d**. Контроль над этим процессом осуществляли с помощью ТСХ и ЯМР  $^1H$  спектроскопии.

По данным ТСХ, смеси изомеров регистрируются на пластине в форме 2х пятен с различными  $R_f$  (табл. 2.1). После нагревания изомерных смесей при  $150^\circ C$  в течение 2х часов и охлаждении, на ТСХ регистрировалось только одно пятно (рис. 2.1. а,б,в).

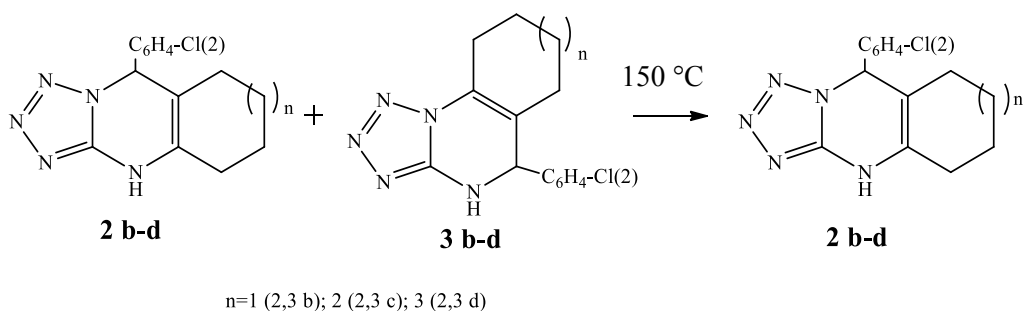


Таблица 2.1

Данные ТСХ изомерных о-хлорфенилтетразолоцикланоимидинол 2,3 b-d

№ Соединения	Rf <sub>исх</sub> (20°C)	Rf через 1 час. (150°C)	Rf через 2 час. (150°C)
2,3 b	0,58 0,78	0,57 0,77	0,57
2,3 c	0,64 0,97	0,63 0,97	0,63
2,3 d	0,62 0,92	0,63 0,93	0,63

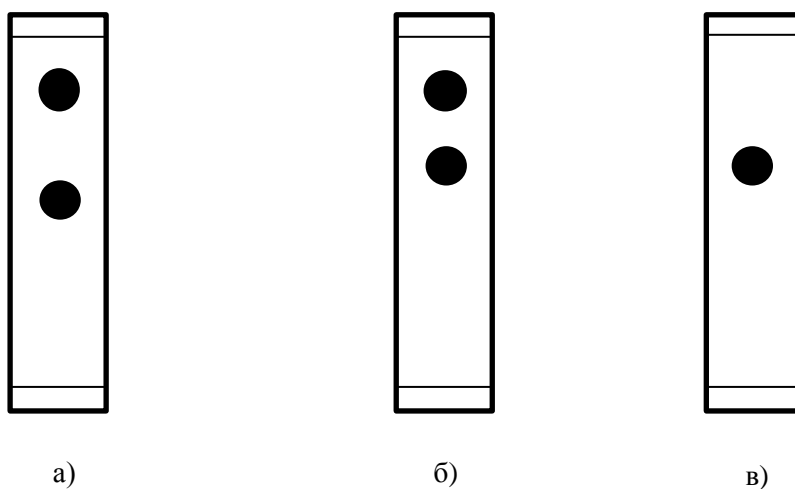


Рис. 2.1 Хроматограммы (этилацетат-гексан-хлороформ, 5/1/1):

- а) смеси изомеров 2с, 3с при 20°C (Rf 0.64, 0.97)
- б) после 1ч. нагревания смеси 2с, 3с при 150 °C (Rf 0.63. 0.97)
- в) после 2 ч. нагревания смеси 2с, 3с при 150°C и после охлаждения (Rf 0.63)

Таким образом, нами были получены чистые изомеры линейного строения **2b**, **2c**, **2d**, что подтверждают данные ЯМР 1H спектров.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси изомеров **2c**, **3c** (рис. 2.2) присутствовали по два сигнала протонов NH группы (10.01, 10.31 м.д.), сигнал протона  $\text{H}_5$  (6.51 м.д.) и метинового протона пиримидинового цикла (6.45 м.д.). После проведения опытов по изомеризации ключевые сигналы NH-группы и протона  $\text{H}_5$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствовали (рис. 2.3)

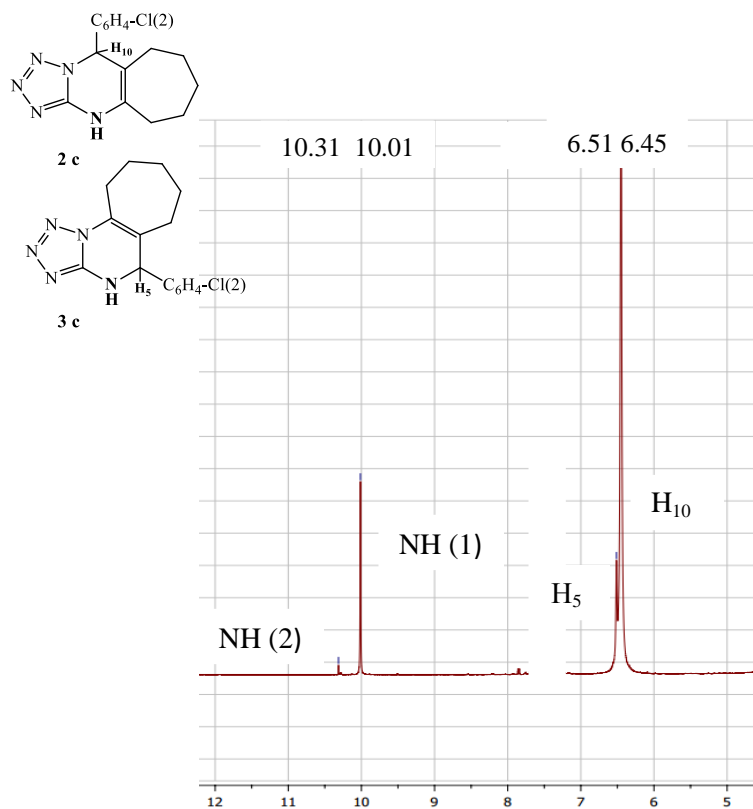


Рис. 2.2 Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  спектра 5-(2-хлорфенил)тетразоло[1,5-а]циклогепта[е]-4,5-дигидропиримидина (**3c**), 10-(2-хлорфенил)тетразоло[5,1-б]циклогепта[д]-4,10-дигидропиримидина (**2c**)

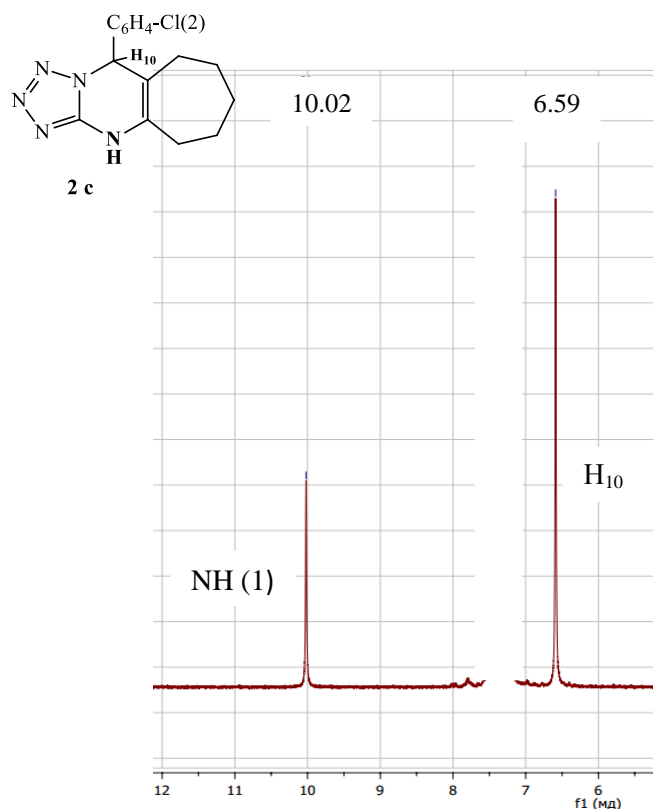


Рис. 2.3 Фрагмент ЯМР  $^1\text{H}$  спектра 10-(2-хлорфенил)тетразоло[5,1-б]циклогепта[д]-4,10-дигидропиримидина (**2c**)

В ИК-спектре изомеров **2**, **3b** в таблетке КВг были зарегистрированы характеристичные полосы поглощений азидной формы  $\nu_{\text{as}}$   $2133\text{ см}^{-1}$  и  $\nu_{\text{s}}$   $1196\text{ см}^{-1}$  полосы колебания тетразольного кольца при  $752\text{--}704$  и  $1474\text{--}1444\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о наличие тетразоло-азидного равновесия (рис. 2.4).

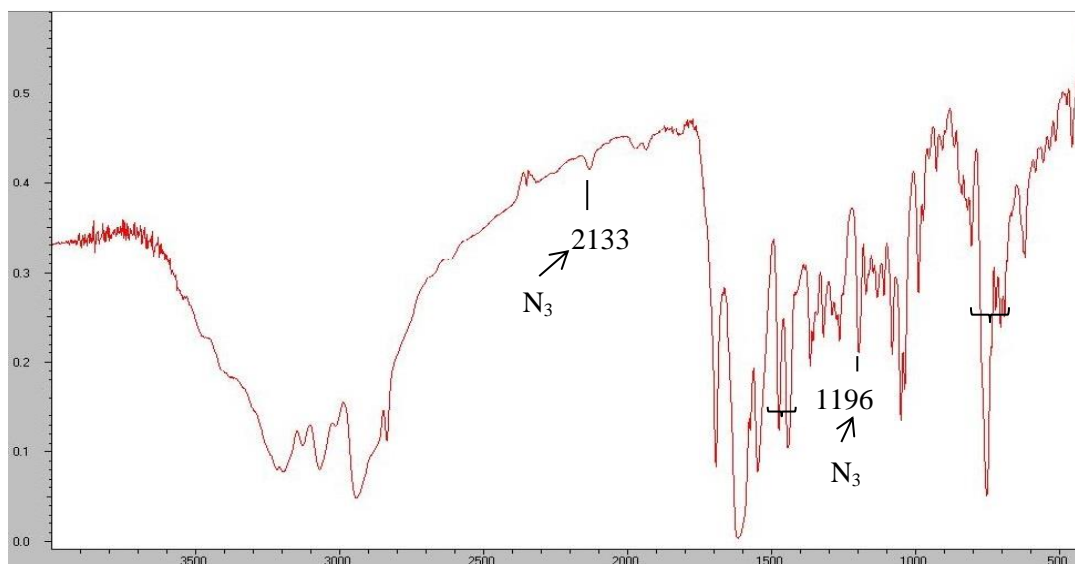


Рис. 2.4 ИК спектр 5-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-а]хиназолина (3 б) и 9-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-б]хиназолина (2 б)

Полученные данные свидетельствуют о существовании перегруппировки позиционных изомеров углового в линейный азидотетразольного типа, характерной для азоло-азидов. Такая перегруппировка на примере тетразолоцикланопиримидинов нами проведена впервые.

### Выводы

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных о-хлорфенилтетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами  $C_5-C_8$ , состав и строение которых установлены данными ИК и ЯМР  $^1H$  спектроскопии.
2. Введение в трехкомпонентную циклоконденсацию тетразолоцикланопиримидинов в качестве альдегидной компоненты о-хлорбензальдегида (в отличие от бензальдегида) приводит к образованию смеси позиционных изомеров о-хлорфенилтетразолопиримидинов.
3. Соотношение изомеров определяется размером цикла в цикланоне: при использовании циклогекса(гепта)нонов преимущественно образуются изомеры линейного строения; при использовании цикlopента(окта)нонов превалируют изомеры с угловым сочленением колец.

4. Схема формирования позиционных изомеров о-хлорфенилтетразолоцикланопиримидинов экспериментально подтверждена их перегруппировкой тетразоло-азидного типа, образование азида в процессе перегруппировки зарегистрировано методом ИК-спектроскопии.

#### **Публикации автора**

1. Василькова Н.О., Филимонова В.Н., 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. 11-12.