

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 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 азидам, 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.

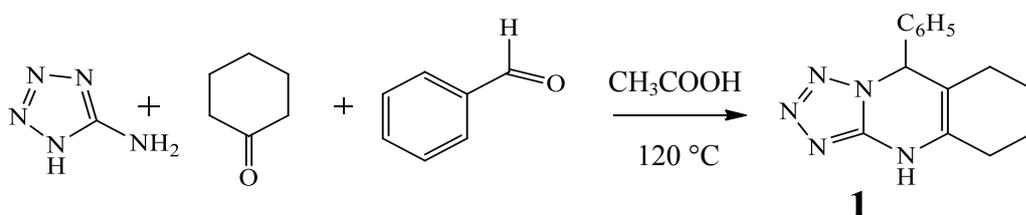
Объекты и методы исследования. Объектами исследования в настоящей работе стали орто-хлорфенилзамещенные тетразолоцикланопиримидины. Выбор этих соединений обусловлен тем, что они сочетают фрагменты тетразола и пиримидина (хиназолина), которые обладают биологическим действием и используются в качестве 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.

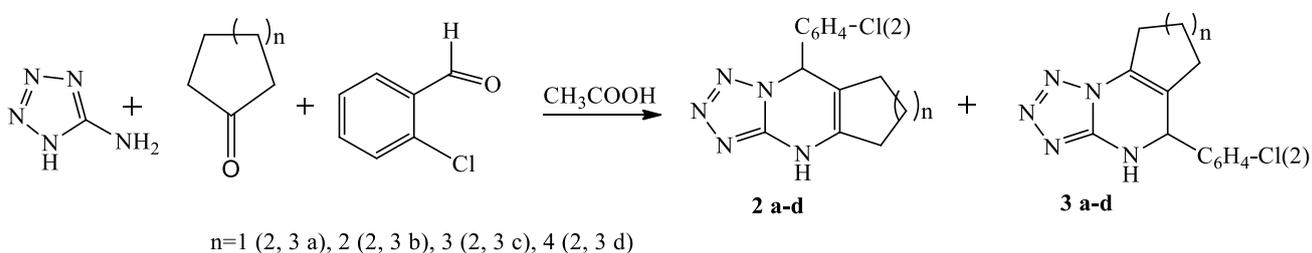
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Трехкомпонентный синтез хлорфенилтетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₅-C₈

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 C₅-C₈ в тех же условиях.



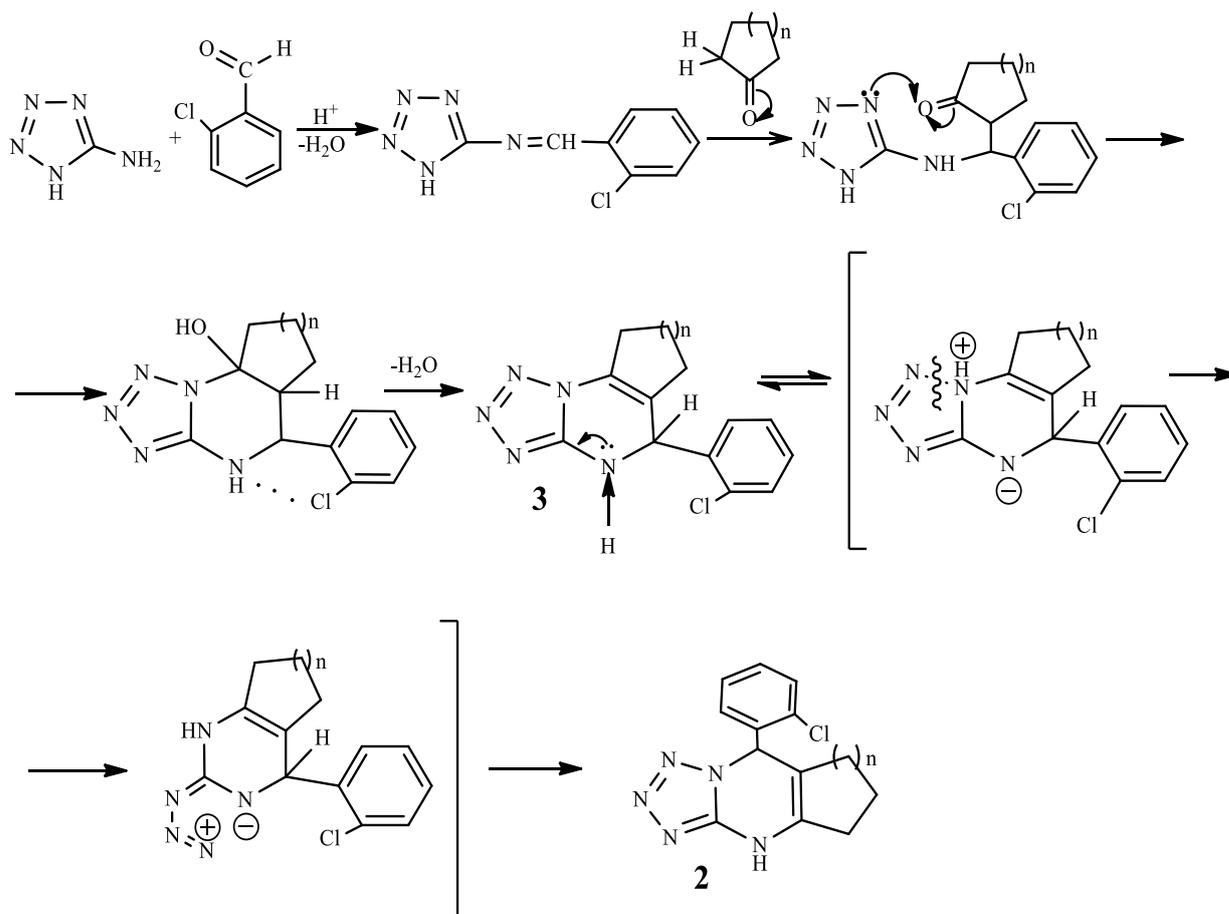
Особенностью этих реакций явилось образование, наряду с ожидаемыми тетразолоцикланоимидинами **2 a-d** с линейным сочленением колец их позиционных изомеров **3 a-d**, соотношение которых определяется размером приконденсированного алицикла и колеблется от 1:1,3 до 6:1 (табл. 2.1.4).

Ключевыми сигналами в спектре ЯМР ¹H для отнесения линейных изомеров **2** являются синглеты протонов NH (10.01-10.45 м.д.) и H_{8,9,10,11} (6.43-6.89 м.д.) смещение в сильную область, а для изомеров **3** - синглеты протонов NH (10.28-10.97 м.д.) и H₅ (6.51-6.95 м.д.) смещение в слабую область спектра.

В ИК спектрах тетразолоцикланоимидинов **2, 3** присутствуют интенсивные полосы $\nu_{C=N}$ и $\nu_{N=N}$ в области 1548-1535 и 1499-1444 соответственно, а также широкая полоса ν_{NH} в области 3450–3100 см⁻¹, присутствует полоса $\nu_{C=C}$ в области 1616-1611 см⁻¹, также были зарегистрированы характеристичные полосы поглощений азидной формы в

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

Согласно предложенной ранее схеме, образование тетразолоцикланоимидинов 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 NH группы в слабую область спектра от 10.03 до 10.36 м.д. (рис. 1.1, 1.2).

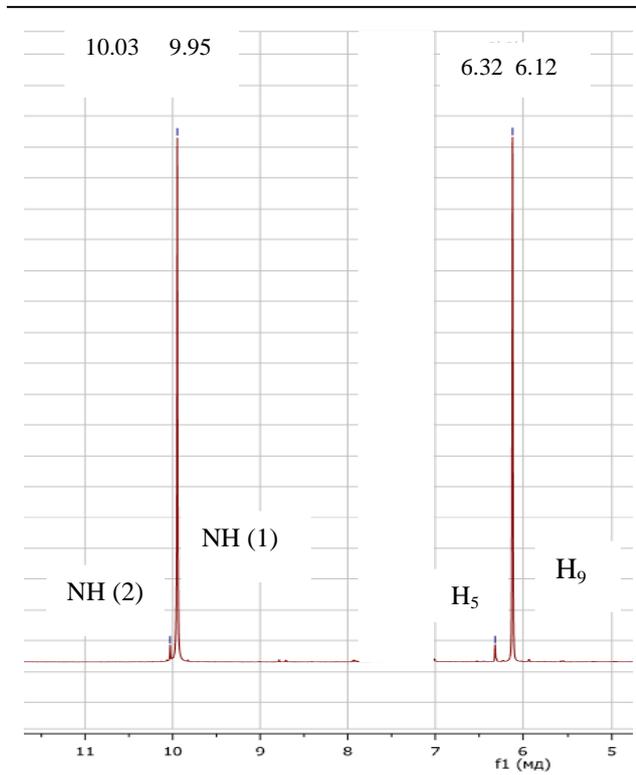
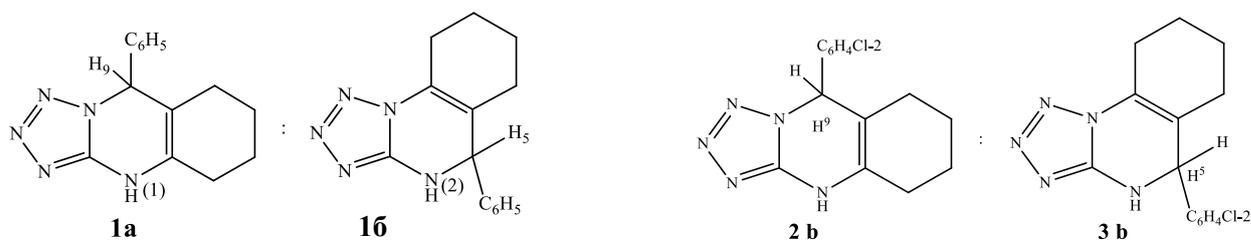


Рис. 1.1 Фрагмент ЯМР ^1H спектра 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (1a) и 5-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*a*]хиназолина (1b) ($\text{DMSO-}d_6$)

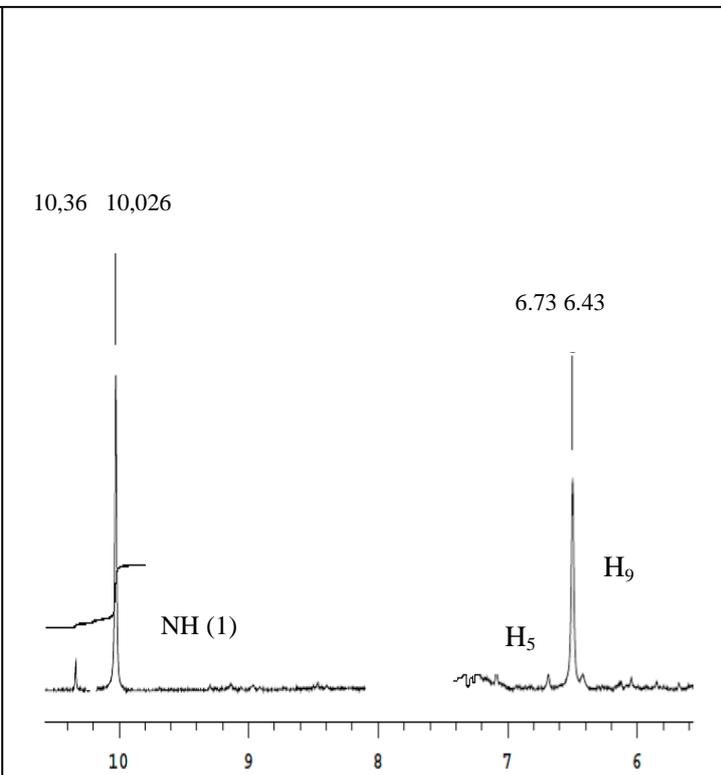
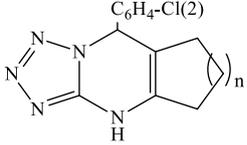
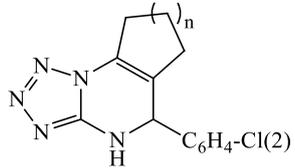


Рис. 1.2 Фрагмент ЯМР ^1H спектра 9-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (2b) и 5-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*a*]хиназолина (3b) ($\text{DMSO-}d_6$)

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 охлаждения, на ТСХ регистрировалось только одно пятно (рис. 2.1. а,б,в).

В спектре ЯМР ^1H смеси изомеров **2c**, **3c** (рис. 2.2) присутствовали по два сигнала протонов NH группы (10.01, 10.31 м.д.), сигнал протона 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 H_5 в спектре ЯМР ^1H отсутствовали (рис. 2.3)

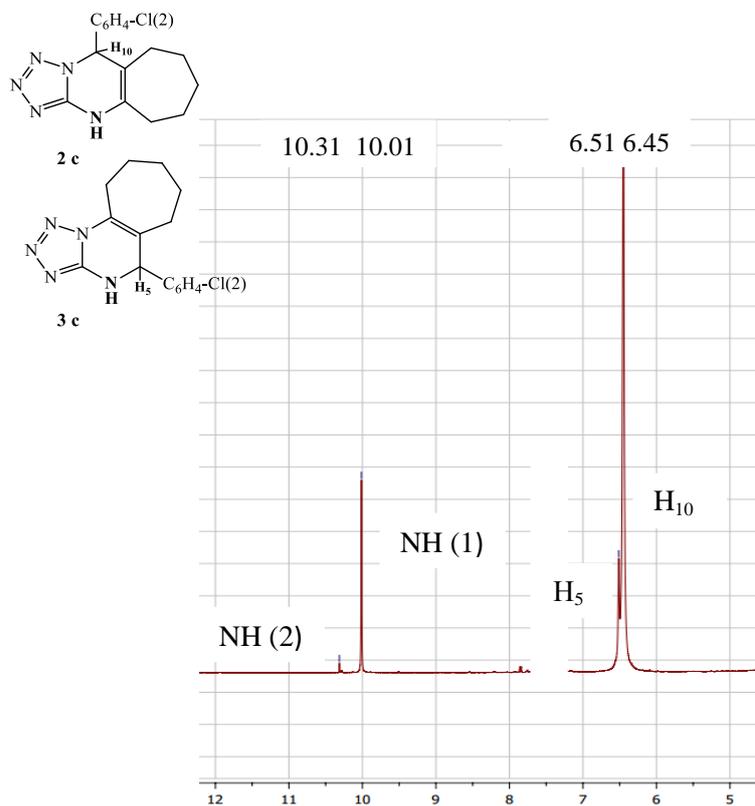


Рис. 2.2 Фрагмент ЯМР ^1H спектра 5-(2-хлорфенил)тетразоло[1,5-а]циклогепта[е]-4,5-дигидропиримидина (3 с), 10-(2-хлорфенил)тетразоло[5,1-б]циклогепта[д]-4,10-дигидропиримидина (2 с)

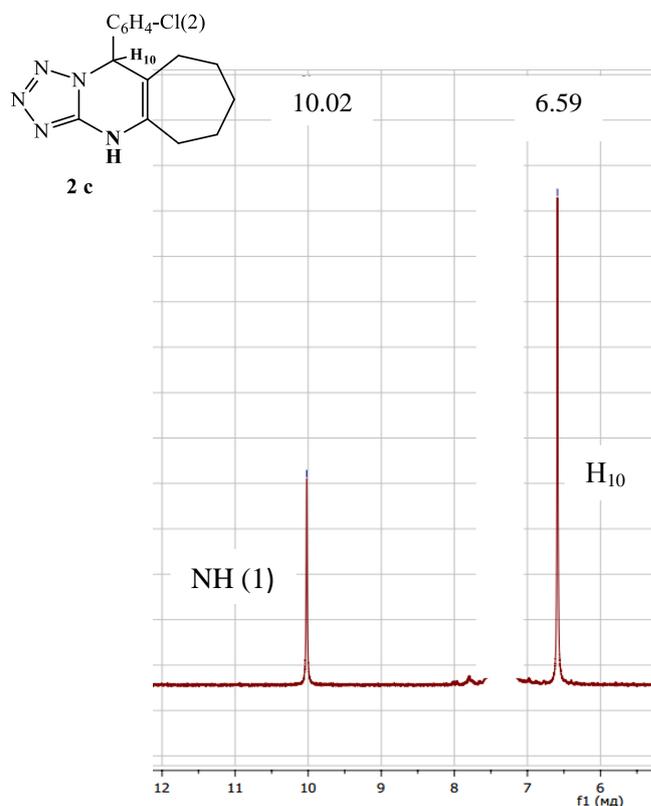


Рис. 2.3 Фрагмент ЯМР ^1H спектра 10-(2-хлорфенил)тетразоло[5,1-б]циклогепта[д]-4,10-дигидропиримидина (2с)

В ИК-спектре изомеров **2**, **3 b** в таблетке КВг были зарегистрированы характеристичные полосы поглощений азидной формы ν_{as} 2133 см^{-1} и ν_{s} 1196 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).

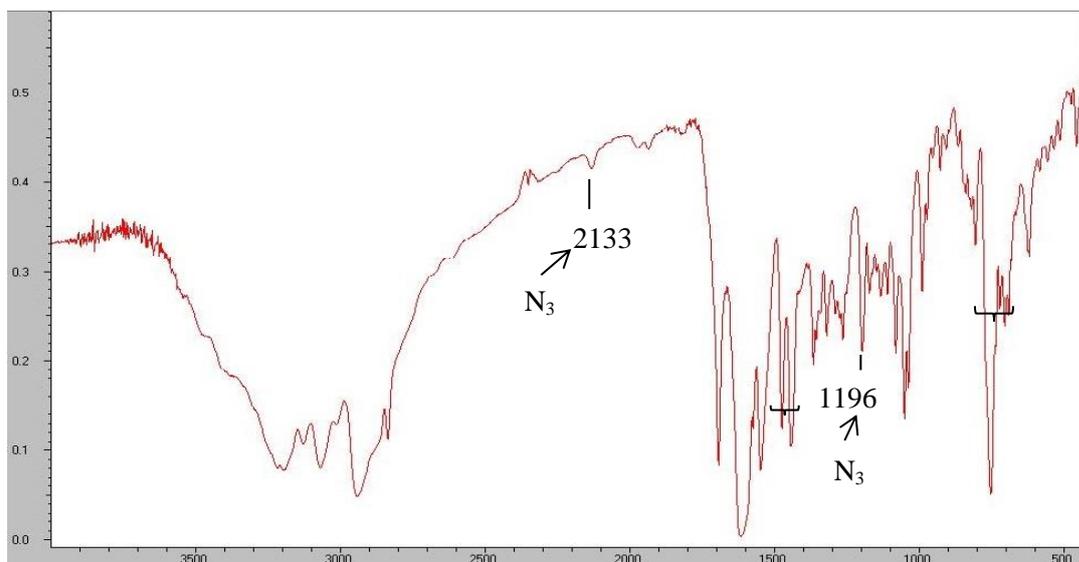


Рис. 2.4 ИК спектр 5-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-а]хиназолина (3 б) и 9-(2-хлорфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-б]хиназолина (2 б)

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

Выводы

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных о-хлорфенилтетразолопримидинов, аннелированных карбоциклами C₅-C₈, состав и строение которых установлены данными ИК и ЯМР 1H спектроскопии.
2. Введение в трехкомпонентную циклоконденсацию тетразолоцикланопримидинов в качестве альдегидной компоненты о-хлорбензальдегида (в отличие от бензальдегида) приводит к образованию смеси позиционных изомеров о-хлорфенилтетразолопримидинов.
3. Соотношение изомеров определяется размером цикла в цикланоне: при использовании циклогекса(гепта)нонов преимущественно образуются изомеры линейного строения; при использовании циклопента(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.