

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

**«Трехкомпонентный синтез арилзамещенных
триазологидрохиназолинов»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Демидовой Дарьи Михайловны

Научный руководитель
д. х. н., профессор

А. П. Кривенько

Зав. кафедрой
д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

Введение

Актуальность работы. Многочисленные исследования в области химии триазолоцикланопиримидинов связаны с разработкой новых методов их синтеза.

Среди подходов к синтезу широко используют методологию мультикомпонентных реакций, микроволновую активацию, сонохимические реакции, относящиеся к методам «зеленой химии», позволяющие проводить процессы одnoreакторно, без выделения промежуточных веществ, в отсутствие катализаторов, селективно, с высокими выходами.

Соединения, содержащие фрагмент хиназолина, триазола, пиримидина, обладают широким спектром фармакологической активности. Можно полагать, что системы, сочетающие в своем составе эти фрагменты, перспективны в плане изучения их биологической активности.

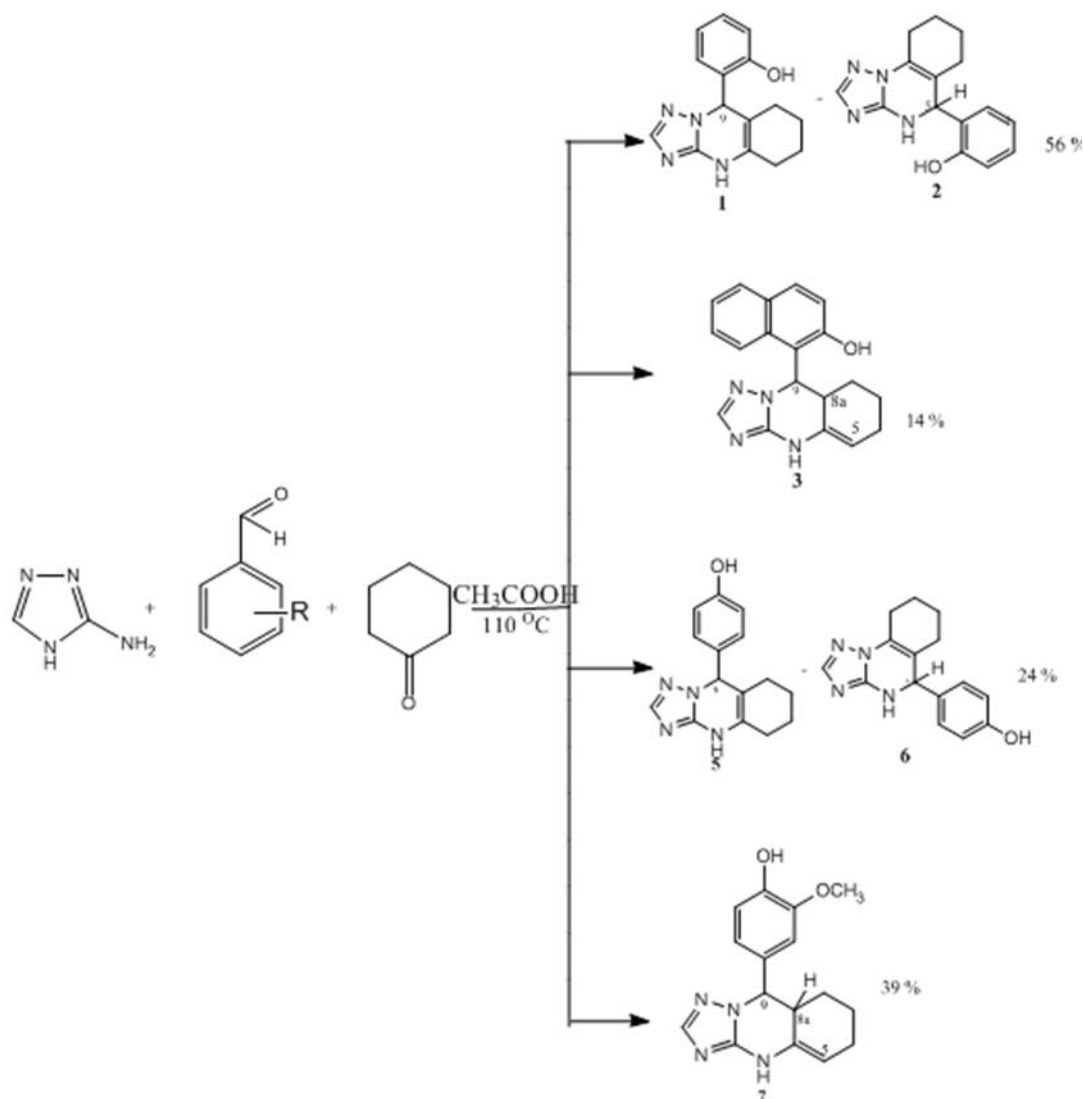
Цель работы: Синтез арилзамещенных триазологидрохиназолинов конденсацией 3-амино-1,2,4-триазол-циклогексанон-ароматический альдегид.

Основное содержание работы

Целью данной работы явился синтез арилзамещенных триазологидрохиназолинов конденсацией 3-амино-1,2,4-триазол-циклогексанон-ароматический альдегид (о, м, п-нитробензальдегиды, о, п-гидроксибензальдегиды, 2-гидрокси-нафталинкарбальдегид, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид). Реакция 3-амино-1,2,4-триазола с альдегидами и циклогексаноном проводилась при эквимольном соотношении реагентов в условиях кислотного катализа (уксусная кислота, 110 °С). Ранее на кафедре проводились работы по трехкомпонентной конденсации С-аминотетразола, ароматических альдегидов (о, м-нитробензальдегиды, о-гидроксибензальдегид, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) в аналогичных условиях. Во всех случаях наблюдалось образование тетраологидрохиназолинов углового и линейного строения. Поэтому задачей исследования явилось выявление направления и особенностей трехкомпонентной конденсации в зависимости от

природы и положения замещающих групп в бензольном кольце альдегидной компоненты и от природы аминирующего агента.

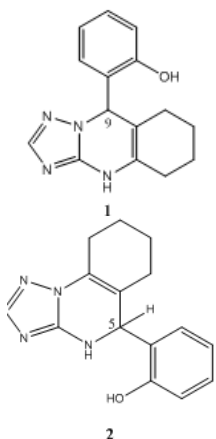
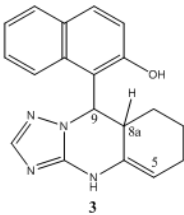
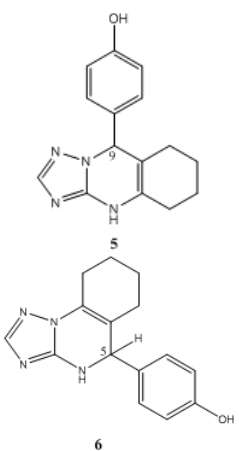
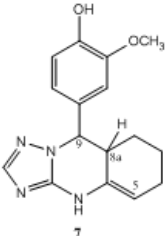
Синтез триазологидрохиназолинов осуществлялся на основе аминотриазола, гидроксизамещенных ароматических альдегидов (о-гидроксибензальдегид, п-гидроксибензальдегид, 2-гидроксинафталинкарбальдегид, 4-гидрокси-3-метоксibenзальдегид) и циклогексанона.



Характеристика полученных продуктов представлена в таблице 2.1.1

Таблица 2.1.1.

Характеристики триазологидрохиназолинов

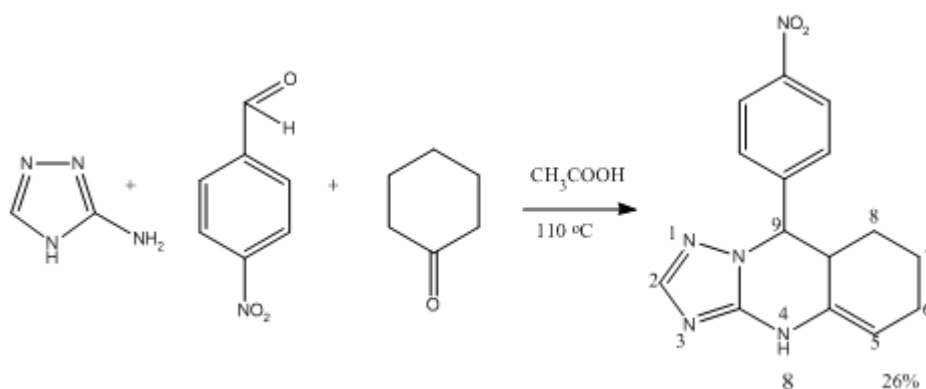
№ Соединения	Т.пл., °С	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 5:1:1)	Выход,%
*  1 2	179-182	0,18	56
 3	232-235	0,3	14
**  5 6	259-262	0,17 0,29	24
 7	147-150	0,12	39

*Соотношение соед.1:соед.2=1:1 (по данным ЯМР ^1H)**Соотношение соед.5:соед.6=2:1 (по данным ЯМР ^1H)

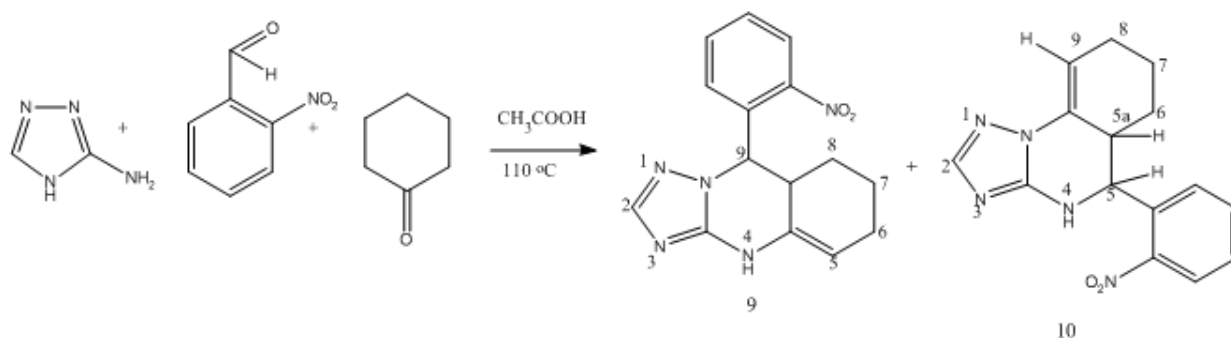
Трехкомпонентная конденсация при использовании в качестве альдегидной компоненты 2-гидроксинафталинкарбальдегида и 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида протекает с образованием 9-(2-гидроксинафталин)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина(3) и 9-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-b]хиназолина (7) и при использовании 2-гидроксибензальдегида и 4-гидроксибензальдегида с образованием смеси изомеров углового и линейного строения .

Особенностью трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазола,ванилина и циклогексанона явилось образование 9-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-b]хиназолина (7) с положением двойной связи, отличающимся от других продуктов. Это может быть объяснено пространственным эффектом: т.к. в альдегидной компоненте присутствует два близкорасположенных заместителя идет отщипление от другого, пространственно более доступного протона.

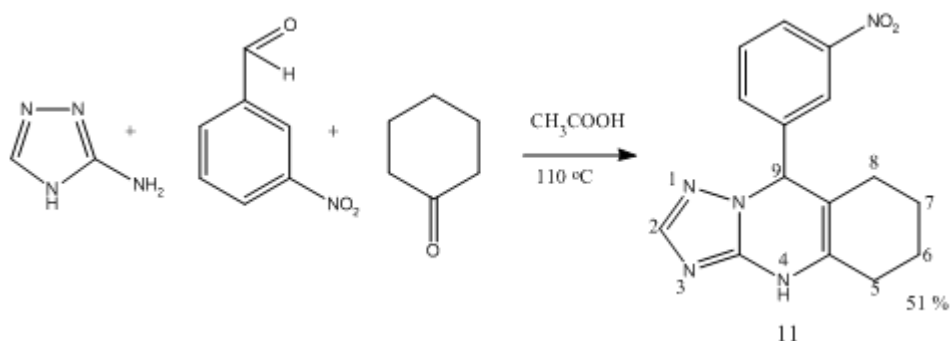
Ранее нами были описаны реакции 3-амино-1,2,4-триазола с нитробензальдегидом (о-нитробензальдегид и п-нитробензальдегид) и циклогексаноном, которая проводилась при эквимольном соотношении реагентов в условиях кислотного катализа (уксусная кислота, 110 °С). При использовании п-нитробензальдегида реакция протекала полностью селективно с образованием 9-(4-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1b]хиназолина (8) с выходом 26%, представляющим собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 271-273 °С.[34]



При перемещении нитро-группы из п-в о-положение бензольного кольца альдегидной компоненты реакция приводила к образованию смеси двух продуктов с температурой плавления 223-225 °С, о чем свидетельствуют данные ТСХ (2 пятна, Rf=0,33; 0,63).



С целью выявления влияния положения нитрогруппы в альдегидной компоненте нами проведена трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола, м-нитробензальдегида и циклогексанона в тех же условиях. В результате был получен 9-(3-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,4]триазоло[5,1-б]хиназолин (11) с выходом 51%, представляющий собой светло-серые кристаллы с температурой плавления 142-145 °С.



Сравнительная характеристика продуктов представлена в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1.

Характеристики продуктов реакций

Соединение, №	Тпл., °С	Найдено(%)/Вычислено(%)			Rf (5:1:1) Этилацетат: гексан: хлороформ	Выход, %
		С	Н	Н		

8	271- 273	58,10/ 60,10	4,89 / 5,10	22,56 / 23,60	0,15	26
9	223- 225	60,61/ 59,06	5,05 / 5,62	23,57 / 20,35	0,63 0,33	0,33 г
10						
11	142- 145	57.69/ 60.61	4.65/ 5.05	23.64/ 23.57	0,17	51

Из полученных данных следует, что при перемещении нитрогруппы из о-положения в м-и п-положения образования угловых изомеров не наблюдается и реакция протекает полностью селективно с образованием 9-(4-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1b]хиназолина (8) и 9-(3-Нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина(11), но положение двойной связи в последнем отличается. Положение двойной связи в п-нитрофенилзамещенном триазологидрохиназолине 8 (4а-5) иное, чем в м-нитрофенилзамещенном аналоге 11 (4а-8а) из-за аддитивного влияния электронного и пространственного факторов. В случае образования м-нитрофенилзамещенного изомера 11 преобладает отрицательный индукционный эффект, что увеличивает протонную подвижность атома Н5 в интермедиате С, а в случае п-нитрофенилзамещенного аналога 8 из-за пространственного эффекта (отрицательный индукционный эффект менее выражен) отщипляется протон от более пространственно открытого атома Н9. О получении одного вещества свидетельствуют спектральные данные и данные ТСХ.

Состав и строение полученных соединений установлено с помощью данных элементного анализа, ЯМР ¹Н и ИК-спектроскопии. Спектральные данные арилзамещенных триазологидрохиназолинов представлены в таблице 2.3.1 и 2.3.2

Таблица 2.3.1

ЯМР ¹H спектры арилзамещенных триазологидрохиназолинов 1,2,5-7,11 (δ,м.д.)

№ Соединения	R	ОН	NH	C ₆ H ₄	H ⁹	H ⁵	(CH ₂) ₄	H ^{8a}
1 2	2-ОН	11.58 ,с	8.71,с 8.57,с	7.89- 7.66,м	6.21,с	5.47,с	1.83- 1.67,м	-
3	2-ОН- наф тил	10.94 ,с	10.25,с	8.63- 7.17,м	6.96,д	6.83,т	1.28- 0.89,м	1.96- 1.93,м
5 6	4-ОН	11.52 ,с	9.75,с 8.65,м	7.85- 6.92,м	6.15,с	5.22,с	1.87- 1.27,м	-
7	4-ОН- 3- ОМе	11.52 ,с	8.64,с	7.85- 6.82,м	6.15,с	5.18,с	1.84- 1.25,м	1.25- 1.23,м
11	NO ₂	-	11.58,с	7.35- 6.84,м	4.56,с	-	1.87- 1.11,м	-

В спектрах ЯМР ¹H гидроксифенилзамещенных триазологидрохиназолинов линейного строения 1,5 характерны сигналы протонов Н⁹ (м, 6.15, 6.21 м.д.), NH (м, 8.71, 9.75 м.д.). Спектры угловых систем 2,6 содержат сигналы протонов Н⁵ (м, 5.47, 5.22 м.д.), NH (м, 8.57, 8.65 м.д.). Для триазологидрохиназолина 7 характерны сигнал протонов Н⁹ (6.15 м.д.,с), NH (8.64 м.д.,с), Н^{8a} (м, 1.25-1.23 м.д.) и Н⁵ (5.18 м.д.,с).

В ЯМР ¹H спектре нитрофенилзамещенного триазологидрохиназолина 8 присутствуют сигналы протонов Н⁵ (5.16 м.д., с), Н⁹ (4.46 м.д., с), Н² (7.63-7.65 м.д., с), Н₆-Н₈ (0.77-2.64 м.д., м), ароматического кольца (8.2-8.22 м.д., м) и NH (6.49 м.д., с), а в спектре ЯМР ¹H смеси триазологидрохиназолинов 9 и 10 обнаружены сигналы, позволяющие зарегистрировать образование позиционных изомеров: по сигналу протона Н⁹ (5.46 м.д., с) 9-(2-нитрофенил)-4,6,7,8,8a,9-гексагидро[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина(9), а по сигналу Н⁵ (4.54 м.д., с) 5-(2-нитрофенил)-4,5,5a,6,7,8-гексагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолина(10). В ЯМР ¹H спектре присутствуют сигналы протонов триазольного цикла Н² (7.46 м.д., с), алицикла (0.77-1.56 м.д., м) и групп NH (6.47, 6.57 м.д., м).[34]

В ЯМР ^1H спектре 9-(3-Нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,4]триазоло [5,1-b]хиназолина(11) присутствуют сигналы протонов H^9 (4.56 м.д., с), $(\text{CH}_2)_4$ (1.87-1.11 м.д., м), ароматического кольца (7.35-6.84 м.д., м) и NH (11.58 м.д., с).

Таблица 2.3.2.

ИК-спектры арилзамещенных триазологидрохиназолинов 1-3,11($\nu, \text{см}^{-1}$)

№ Соединения	R	ОН	NH	CHтриаз	CH ₂	C=C	C ₆ H ₄	NO _{2,as}	NO _{2,s}
1 2	2- ОН	3209	3043	-	-	1606	1701	-	-
3	2- ОН- наф тил	3421	3107	3074	2891, 2810	-	1624	-	-
11	3- NO ₂	-	3223	-	2862, 2933	1685	-	1529	1348

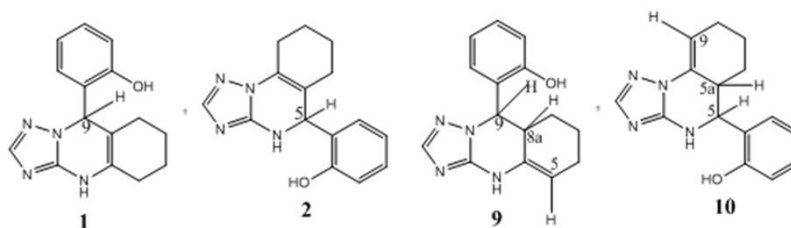
В ИК спектрах соединений 1,2,3 присутствуют полосы валентных колебаний группы ОН (3421-3209 см^{-1}), NH (3107-3043 см^{-1}) и ароматического кольца (1701-1624 см^{-1}).

В ИК спектре нитрозамещенного триазологидрохиназолина 11 присутствуют полосы колебаний NO₂ группы (ν_s , 1348 см^{-1}), (ν_{as} , 1529 см^{-1}), C=C связи (1685 см^{-1}), NH (3223 см^{-1}), CH₂ групп (2862, 2933 см^{-1}).

По интегральной интенсивности сигналов протонов H^5 и H^9 в ЯМР ^1H спектрах установлено соотношение о-замещенных нитрофенил и гидроксифенилзамещенных триазологидрохиназолинов(табл. 2.3.3)

Таблица 2.3.3

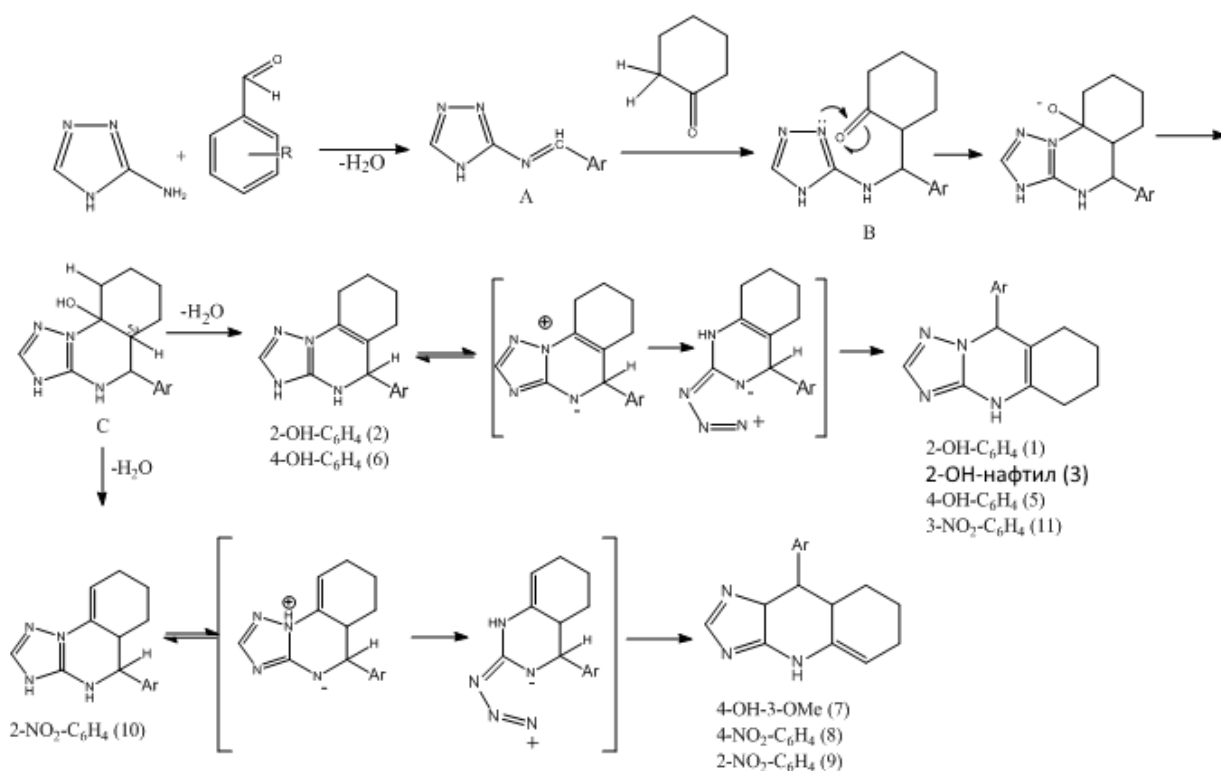
Соотношение о-*R*-фенилзамещенных триазологидрохиназолинов (по интегральной интенсивности сигналов протонов H5 и H9 в ЯМР 1H)



№ Соединения	R	Соотношение
1	2-OH	соед.1:соед.2=
2		1:1
9	2-NO ₂	соед.9:соед.10=
10		1:6

Соотношение линейный изомер: угловой изомер для о-фенилзамещенных систем меняется от 1:1 до 1:6. Доля линейного изомера уменьшается, т.к. стабилизация углового изомера усиливается за счет упрочнения ВВС (соед.1:соед.2=1:1; соед.9:соед.10=1:6). Соотношение позиционных изомеров три- и тетразологидрохиназолинов, содержащих 2-гидроксифенильный заместитель изменяется в зависимости от основности аминной компоненты и составляет линейный изомер: угловой изомер=1:6 для тетразольных систем и 1:1 для триазольных систем.

Образование арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов можно представить через первоначальное образование азометина, его последующее взаимодействие с циклогексаноном с образованием аминокетона, азицилизацию, азоло-азидную перегруппировку углового изомера в термодинамически более стабильный изомер с линейным сочленением циклов.



Таким образом, при введении OH-группы в о-положение бензальдегида образуется смесь продуктов углового и линейного строения (аналогично ряду ортофенилзамещенных триазологидрохиназолинов), что в соответствии со схемой можно объяснить стабилизацией углового изомера 2 за счет сближения NH и OH группы, что из-за пространственного и электронного фактора препятствует перемещению NH протона к узловому атому азота, ответственному за изомеризацию. Положение двойной связи в 9-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8a,9-гексагидротриазоло[5,1-b]хиназолине (7) отличается от остальных гидроксифенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов 1-7. Это может быть связано с пространственным фактором: т.к. в альдегидной компоненте присутствует два близкорасположенных заместителя, то при образовании гидроксифенилзамещенного триазологидрохиназолина 7 отщипляется не атом Н5, а более пространственно доступный атом Н9.

В случае нитрофенилзамещенных триазологидрохиназолина, положение нитрогруппы в альдегидной компоненте непосредственно влияет на направление трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазол-альдегид-циклогексанон. Введение нитрогруппы в о-положение бензальдегида способствует образова-

нию о-нитрофенилтриазолохиназолина 3 углового строения (наряду с линейным изомером 2), что в соответствии со схемой можно объяснить стабилизацией углового изомера 3 за счет сближения NH и NO₂ группы, что из-за пространственного и электронного фактора препятствует перемещению NH протона к узловому атому азота, ответственного за изомеризацию. Аналогичная ситуация наблюдается в ряду о-нитрозамещенных тетразологексагидрохиназолинов.

Публикации автора:

1. Василькова Н.О., Анненкова Д.М., Кривенько А.П. Синтез и пути образования нитрофенилзамещенных триазологидрохиназолинов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Саратов: Издательство «Саратовский источник». 2017. С. 44-46.