

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

**Реакции карбонильных соединений с N-,C- нуклеофильными
реагентами в синтезе замещенных триазолоцикланопиримидинов,
хинолинов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки 2 курса 251 группы

Направления 04.04.01 – «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 последний годы возросло число работ в области химии азолопиримидинов, хинолинов прежде всего благодаря уникальным фармакологическим свойствам соединений, что предопределяет дальнейшие исследования по их синтезу и свойств. В литературе широко описаны триазолоцикланопиримидины, однако некоторые вопросы из их химии до сих пор остаются мало изученными, например, влияние в их одnoreакторном синтезе положения и природы заместителей в альдегидной компоненте, размера алицикла в кетонной компоненте на формирование продуктов. В литературе широко изучены реакции диенонов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами и несоизмеримо меньше с C-нуклеофилами. И имеются единичные публикации по использованию малонодинитрила с диенонами симметричного строения, несимметричные не использовались вовсе. Наличие у несимметричных диенонов неравноценных электрофильных центров ставит задачу по изучению регионаправленности.

Целью работы: синтез замещенных триазолоцикланопиримидинов, хинолинов, установление их строения и путей образования.

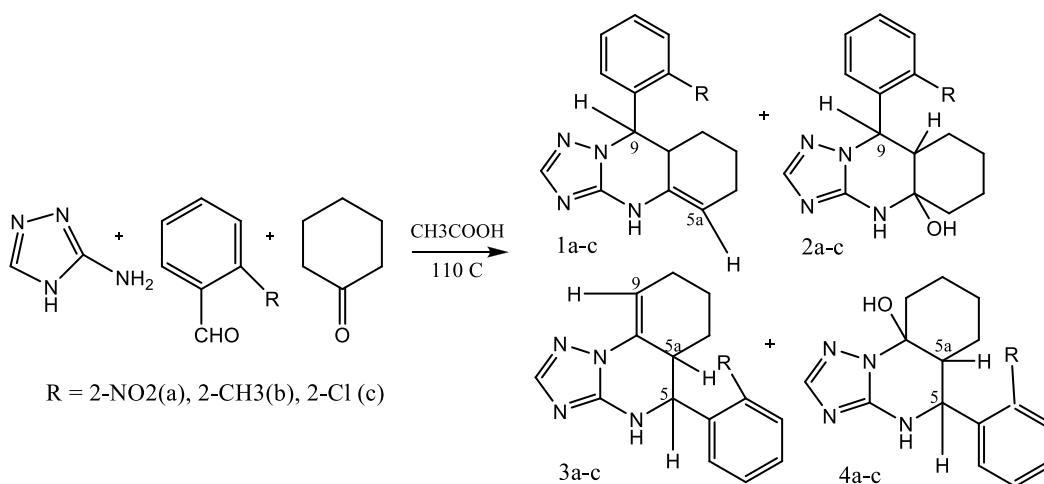
Задачи:

1. Синтез замещенных тетрагидрохиолинкарбонитрилов, выявление влияния строения исходных карбонильных соединений на направление их реакции с малонодинитрилом;
2. Трехкомпонентный синтез орто-фенилзамещенных триазолоцикланопиримидинов на основе о-Cl-(NO₂, CH₃)бензальдегидов, циклоалканонов C₆-C₈ и C-амино-1,2,4-триазола;
3. Установление строения синтезированных веществ спектральными методами (ИК-, одно-, двумерные ЯМР спектроскопия).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. One-pot синтез орто-R-фенилгексагидрохиназолинов и гидроксिलированных октагидрохиназолинов

Нами установлено, что реакции 3-амино-1,2,4,триазола с орто-хлор(нитро, метил)бензальдегидами протекают с образованием смеси четырех соединений - триазологексагидрохиназолинов **1a-c**, **3a-c** и гидроксिलированных триазолооктагидрохиназолинов **2a-c**, **4a-c**, изомерных по типу сочленения колец. Особенностью этих реакций с участием аминотриазола, в отличие от аминотетразола, явилась регистрация гидроксизамещенных систем **2a-c** и **4a-c**, которые ранее рассматривались как предшественники конечных продуктов.

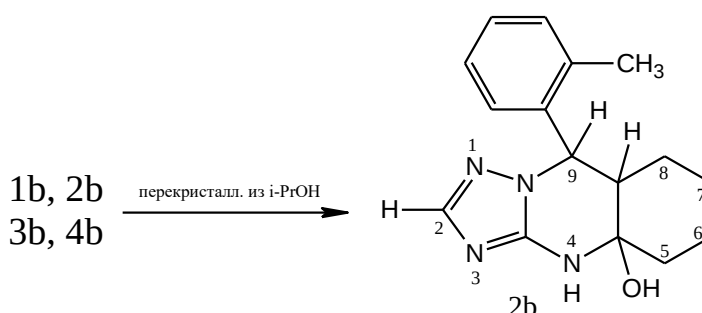


По данным ТСХ в смеси регистрировалось 4 продукта с различными значениями R_f, температура плавления смеси имеет интервал 5,3 °С, данные элементного анализа так же свидетельствуют о наличии смеси продуктов. Строение полученных соединений в смеси установлено с привлечением одно- и двумерной ЯМР ¹H и ИК спектроскопиями.

Наличие в смеси четырех изомеров орто-метилфенилтриазолохиназолина **1a-4b** было подтверждено с помощью ВЭЖХ. Различное хроматографическое поведение изомеров – наличие на хроматограмме четырех пиков, отличающихся по времени удерживания (12,64; 16,84; 25,67 и 29,235 мин),

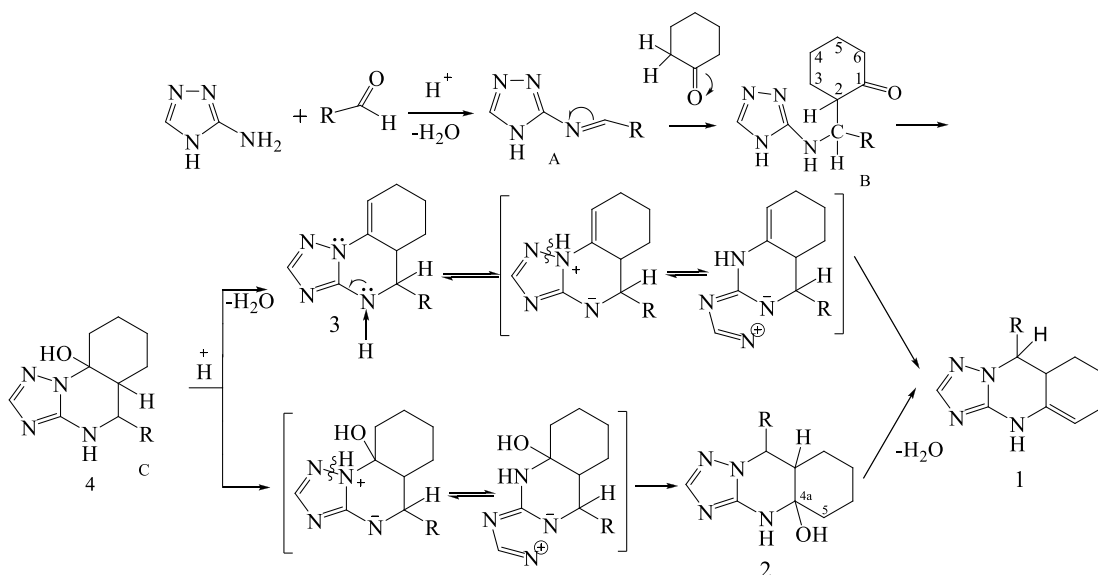
позволило подтвердить наличие в смеси четырех изомеров. Измерив площадь пиков, мы определили количественное соотношение изомеров в смеси, которое равно 1:3:5:11. Удалось выделить из смеси и записать ЯМР-1H спектр для соединения 2b, сигналы которого явились ключевыми для определения изомерной принадлежности.

При перекристаллизации смеси соединений 1-4b из изопропилового спирта получен в чистом виде 9-(2- метилфенил) - 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9 – октагидро - [1,2,4] триазоло [5, 1-b]хиназолин-4a-ол (**2b**).



Определены его т.пл, состав, а строение установлено с привлечением одномерных и двумерных ЯМР (1H, zTOCSY, HMBC) и ИК спектров.

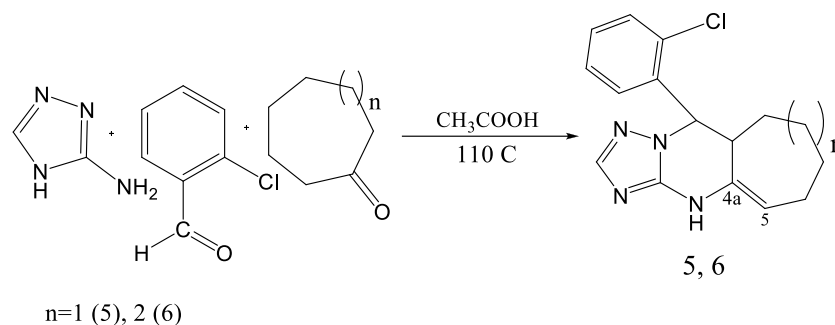
Полученные данные дают возможность сделать вывод о маршруте протекания реакции. Первоначально происходит взаимодействие аминоазола с альдегидом с возникновением азометина А, далее следует его конденсация с циклогексаном с образованием аминокетона В, его циклизация до гидроксированных форм углового строения С, которые претерпевают дегидратацию с последующей изомеризацией полученных угловых систем до линейных, либо изомеризацию до линейных систем с последующей дегидратацией.



Таким образом, особенностью трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазола, орто-хлор(нитро, метил)бензальдегидов и циклогексанона является возможность регистрировать реакцию на стадии образования гидроксизамещенных триазолооктагидрохиназолинов **2,4 а-с**, что можно объяснить меньшим акцепторным влиянием триазольного фрагмента (по сравнению с тетразольным), затрудняющим дегидратацию, а так же формирование двойной связи в различных положениях C4-C5a для триазол- и C4a-C8a для тетразолсодержащих систем.

2 One-pot синтез орто-R-фенилтриазолоцикланопиримидинов

С целью установления влияния кетонной компоненты на направление изучаемой реакции, нами проведена трехкомпонентная конденсация аминотриазола, о-хлорбензальдегида с циклоалканами C7, C8 в тех же условиях. В этом случае реакция протекает полностью селективно с образованием триазолоцикланопиримидинов **5** и **6** линейного строения. Это связано с конформационной подвижностью циклогептанового и циклооктанового колец, что облегчает дегидратацию и изомеризацию.



Состав и строение полученных соединений установлены элементарным анализом и ЯМР ^1H спектром.

Положение двойной связи в соединении **6** определено с привлечением данных экспериментов ^1H - ^1H COSY и NOESY 1D. В спектре COSY отмечено спин-спиновое взаимодействие протонов H5(1.22 м.д.) и H6(2.30-2.40 м.д.), H11(5,18 м.д.) и H10a(3.58м.д.). В спектре NOESY 1D при селективном насыщении протона H11 регистрируется NOE увеличение интенсивности сигналов H10a (3.58 м.д.) и NH (6.93 м.д.).

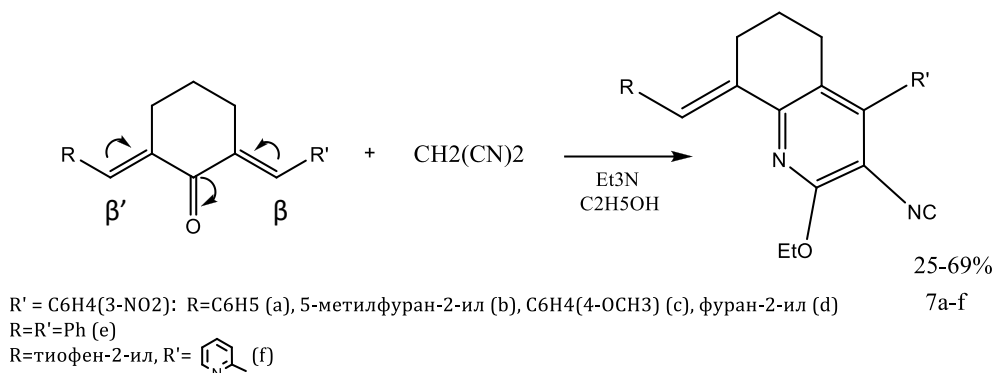
Таким образом, направление трехкомпонентной циклоконденсации орто-R-бензальдегид – циклоалканон C6-C8 - C-аминотриазол определяется не только наличием орто-заместителя в альдегидной компоненте, но и размером циклического кетона.

3 Синтез и пути образования 8-арил(гетарил)метилен-4-арил-2-этокси-5,6,7,8- тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов и 2-амино-4,8-(3- нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-2-хромен-3-карбонитрила

Нами впервые были использованы несимметричные кросс-сопряженные диеновые производные циклогексанона в реакциях с динитрилом малоновой кислоты, содержащие 3-нитрофенилметиленовый заместитель, при варьировании второй терминальной группы (фенил, 5-метилфуран-2-ил, 4-метоксифенил, фуран-2-ил), диенон с замещающими группами тиофен-2-ил и 2-пиридил, а так же диеноны симметричного строения (фенил, 3-нитрофенил).

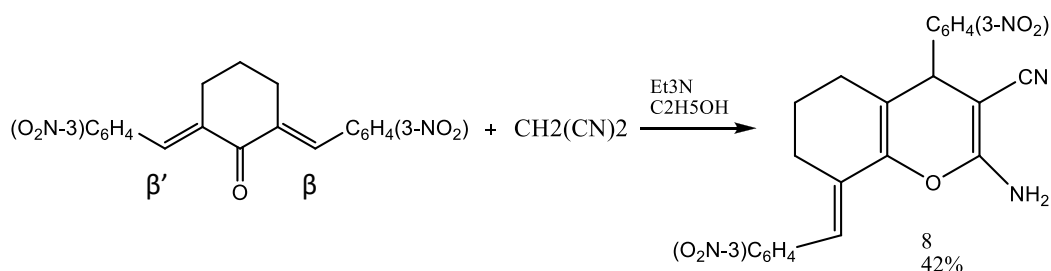
Реакции осуществлялись при кипячении реагентов в растворе спирта в условиях основного катализа (Et_3N). Применение последнего, вместо

применяемого ранее в аналогичных реакциях гидроксида натрия, значительно облегчает выделение и очистку продуктов.



Использование несимметричных субстратов 1a-f предполагало возможное получение смеси региоизомерных продуктов вследствие наличия двух неэквивалентных электрофильных центров β и β' . Однако реакции протекали селективно с образованием 4-арил-8-арил(гетарил)метилен-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов 7a-f с выходами 29-67%.

При введении в реакцию симметричного 2,6-(3-нитрофенилметилен)циклогексанона нами был неожиданно получен продукт 0-гетероциклизации 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (8).



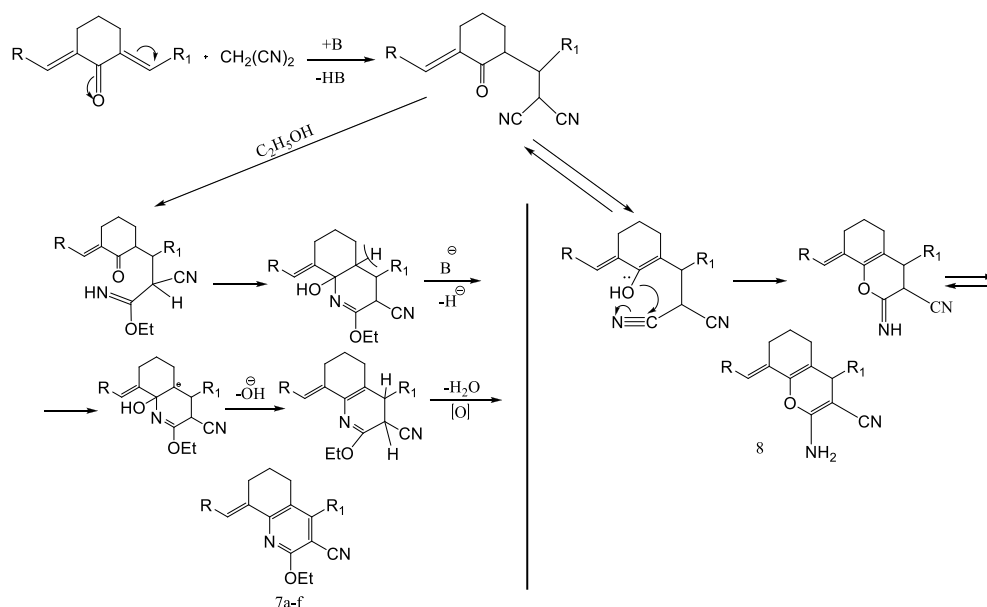
Определяющее влияние на направление конкурирующих атак нуклеофила по β и β' центрам оказывают акцепторный эффект нитрофенильные заместители диенона и пространственное строение субстрата. Введение в диенон нитрогруппы приводит к повышению региоселективности и повышению частичного положительного заряда на β -центре из-за акцепторного влияния нитро группы и плоскостного строения фрагмента Het-C=C-C(=O)-C=C .

При введении малондинитрила происходит селективное нуклеофильное

присоединение «мягкого» С-нуклеофила к «мягкому» электрофильному центру субстрата – этиленовому атому углерода арилметиленового заместителя. Такое направление реакции обусловлено большой «мягкостью» С-нуклеофильного реагента.

Состав и строение полученных соединений **7a-f** и **8** установлены элементным анализом, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопией.

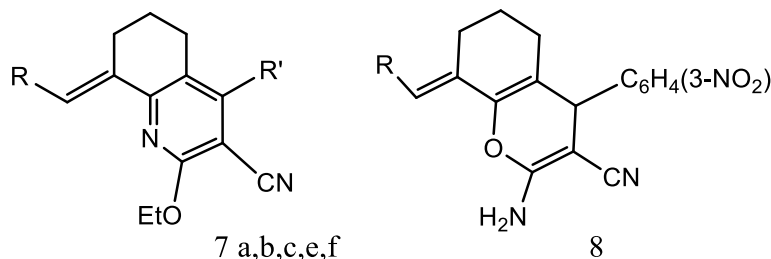
Вероятная схема образования соединений **7a-f** и **8** включает активацию метиленовой компоненты под действием катализатора, образование Михаэлевского аддукта, на основе которого далее формируется N- и O-содержащие гетеросистемы. Реакция образования гидрохинолинов происходит межмолекулярное присоединение этилового спирта по цианогруппе, внутримолекулярная азациклизация, дегидратация и ароматизация. Образование гидрохромена, вероятно, обусловлено енолизацией интермедиата из-за наличия электроноакцепторных заместителей, с последующей внутримолекулярной O-циклизацией за счет благоприятного расположения гидроксильной и цианогрупп, и имино-аминная таутомерия.



Таким образом взаимодействие диенонов с мягкими С-нуклеофильными реагентами протекает по Михаэлю с последующей N- или O- циклизацией в зависимости от заместителя в диеноне.

4 Антимикробная активность 8-арил(гетарил)метилен-4-арил-2-этокси-5,6,7,8- тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов (7а-с,е,ф) и 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (8)

Как известно, производные хинолина проявляют активность в отношении кокков и стрептококков. Препараты на их основе эффективны при лечении различных инфекций. Поэтому поиск новых представителей ряда хинолинов, являющихся потенциальными антимикробными препаратами, перспективен. В ИБФРМ РАН была изучена антимикробная активность полученных нами соединений на клеточной линии *Escherichia coli*.



R' = C₆H₄(3-NO₂), R=C₆H₅ (a), 5-метилфуран-2-ил (b), C₆H₄(4-OCH₃) (c),
R=R'=Ph (e),
R=тиофен-2-ил, R'= 2-пиридил (f)

Соединения 7а-с,е,ф и 8 были растворены в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентрации от 5 до 20 мг/мл в зависимости от их предельной растворимости. 4 мкл Полученных растворов были внесены в лунку плоскодонного 96-луночного полистирольного планшета с 96 мкл среды LB (триптон – 10 г/л, дрожжевой экстракт – 5 г/л, NaCl – 5 г/л) с последующим двукратным титрованием в среде LB. Во все лунки с приготовленными разведениями соединений 7а-с,е,ф и 8 было добавлено по 100 мкл бактериального инокулята, содержащего в 1 мл 10⁸ микробных клеток свежей культуры *Escherichia coli* штамма К-12. В каждой из лунок была измерена оптическая плотность (А) при 620 нм на планшетном фотометре Multiscan Ascent (Thermo, Финляндия) сразу после внесения бактерий через 3 часа культивирования при 37°С и встряхивании 500 об/мин. По значениям оптической плотности рассчитана дыхательная активность

клеточной линии *Escherichia coli* штамма K-12.

Максимальное снижение дыхательной активности клеток (56%), инкубированных с тестируемыми соединениями, наблюдалось для соедин. 7e при концентрации 100 мкг/мл. Соединения 7b и 8 проявили низкую активность при больших концентрациях (200 мкг/мл), которая составила 60% и 52% соответственно. Соединения 7a, 7c, 7f не достигли порога EC₅₀. В качестве эталона использовали препарат сравнения мупироцин, полностью подавляющий дыхательную активность при концентрации 128 мкг/л. Полученные данные занесены в таблицу 4.1.

Таблица .4.1

Антимикробная активность для хинолинкарбонитрилов **7a,b,c,e,f**, хроменкарбонитрила **8** и «мупироцина» после 3 часов наблюдений

№ соедин.	EC ₅₀ , мкг/мл
7a	не достигнут порог EC ₅₀
7b	152
7c	не достигнут порог EC ₅₀
7e	64
7f	не достигнут порог EC ₅₀
8	188
Мупироцин (препарат сравнения)	0,064

Таким образом, полученные нами соединения обладают низкой антимикробной активностью. Возможно, модификация их строения (получение солей для соедин. 8, кислот на основе карбонитрилов) приведет к повышению активности.

Выводы

1. Впервые установлено, что трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола с орто-хлор(метил, нитро)бензальдегидами и циклогексаном приводит к образованию смеси триазологексагидрохиназолинов и

гидроксильированных триазолооктагидрохиназолинов, изомерных по типу сочленения колец. Наличие орто-заместителя в бензальдегиде способствует формированию продуктов углового строения.

2. Использование 3-амино-1,2,4-триазола в отличие от С-аминотриазола позволяет фиксировать в смеси продуктов реакции гидроксизамещенные триазолооктагидрохиназолины. Выделен в чистом виде и охарактеризован 9-(о-метилфенил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-4а-ол.

3. При увеличении размера циклического кетона от C₆ до C₇, C₈ реакция протекает селективно с образованием триазолоцикланопиримидинов линейного строения.

4. Впервые в реакциях с малодинитрилом использованы кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексана несимметричного строения. При этом получены 2-этокси-8-арил(гетарил)метилен-4-(3-арил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилы.

5. Особенностью конденсации 2,6-метанитрофенилметиленциклогексанона с динитрилом малоновой кислоты явилось образование продукта О-гетероциклизации - 2-амино-4-(3-нитрофенил)-8-(3-нитрофенилметилен)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила.

6. Состав и строение синтезированных соединений установлены элементарным анализом, одномерной и двумерной ЯМР- (¹H, ¹H-¹H zTOCSY, HMBC ¹D, ¹H-¹H COSY, NOESY ¹D) и ИК- спектроскопии.

7. Среди синтезированных веществ выявлены соединения, которые обладают антимикробной активностью по отношению к культуре клеток *Escherichia coli* штамма K-12.

Публикации автора

1. Матикенова А.А., Богданова М.С., Калугина А.С. Кривенько А.П. Окислительное дегидрирование C,N-замещенных по пиримидиновому кольцу тетразологексагидрохиназолинов // 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 тетразолоцикланопиримидинов. // Сб. науч. трудов XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Т.1. Фундаментальные проблемы химической науки. Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук. 26–30 сентября 2016, Екатеринбург. 2016. С.236.
3. Калугина А.С., Василькова Н.О., Кривенько А.П., Трехкомпонентный синтез ортохлорфенилтриазолоциклогепта(окта)гидропиримидинов // XX Всероссийская молодежная школа-конференция по органической химии. 18-21 сентября 2017г. Казань. 2017. С. 149.
4. Калугина А.С., Никулин А.В. Кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексана и монодинитрил в синтезе замещенных гидрохинолинов и гидрохроменов // IX научная конференция молодых ученых «Инновации в Химии: достижения и перспективы - ЛОМОНОСОВ 2018» Москва, 9-13 апреля. 2018. С. 597.