

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра органической и биоорганической химии

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ТРИАЗОЛОГИДРОХИНАЗОЛИНОВ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентки II курса 251 группы

Направления 04.04.01 – «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 2020

Введение

Актуальность работы. 1,2,3-Триазолы – важные билдинг-блоки в современной медицине и агрохимии. Производные 1,2,3-триазолов находят применение как биологически активные соединения и органические флуорофоры, имеют высокую химическую и биологическую стабильность. Среди конденсированных производных триазолов можно выделить триазолопиримидины (структурные аналоги содержащихся в природе пуринов), обладающие биологической активностью противоопухолевого, цитотоксического и кардиоваскулярного типа.

В литературе широко описаны химические свойства тетразолидинов, но свойства их триазольных аналогов изучены менее детально. К изученным реакциям относятся окислительное дегидрирование, алкилирование, ацилирование [5,6,7]. Реакции солеобразования и комплексообразования триазололидинов являются малоизученными и почти не описаны в литературе.

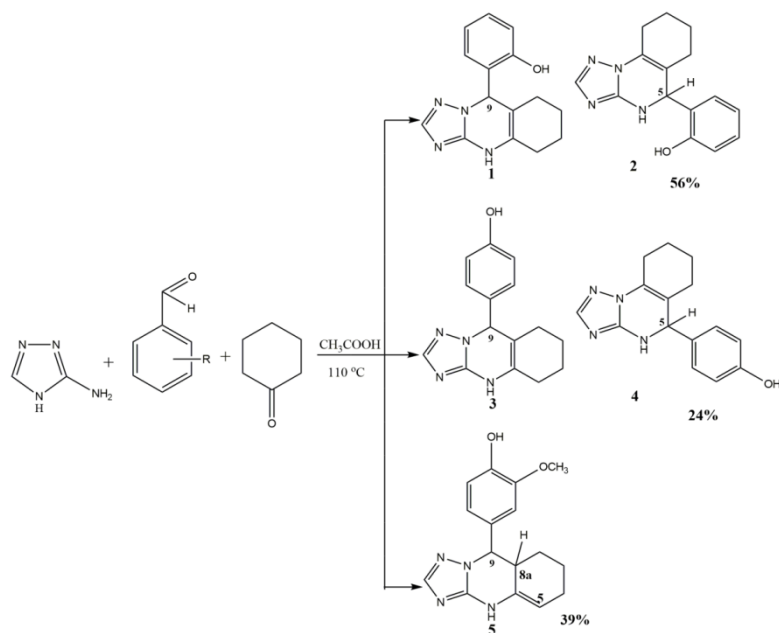
Цель работы: Синтез арилзамещенных триазололидинов конденсацией 1,2,4-триазол-3-амин-циклогексанон-ароматический альдегид и изучение их реакций.

Основное содержание работы

1. Синтез арилзамещенных триазололидинов

Реакция 1,2,4-триазол-3-амин с альдегидами и циклогексаноном проводилась при эквимольном соотношении реагентов в условиях кислотного катализа (уксусная кислота, 110 °C). Ранее на кафедре проводились работы по трехкомпонентной конденсации C-аминотриазола, ароматических альдегидов в аналогичных условиях. Аминотриазол ранее изучался в данном типе реакций, но вопрос влияния замещающих групп не был раскрыт.

Синтез триазологидрохиназолинов осуществлялся на основе аминотриазола, гидроксизамещенных ароматических альдегидов (о-гидроксibenзальдегид, п-гидроксibenзальдегид, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) и циклогексанона. Так, при использовании салицилового альдегида формируются позиционные изомеры 1 и 2. При перемещении гидроксильной группы в альдегиде из орто- в пара-положение реакция протекает аналогично с образованием триазологексагидрохиназолинов 3 и 4. Конденсация 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида, 1,2,4-триазол-3-амин и циклогексанона протекает селективно с образованием 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-б]хиназолина (5) линейного строения и иным положением двойной связи (C4а–C5).



Состав и строение триазологексагидрохиназолинов 1-5 подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ¹H-спектрами. Для триазологексагидрохиназолинов 1,2 был получен ИК-спектр.

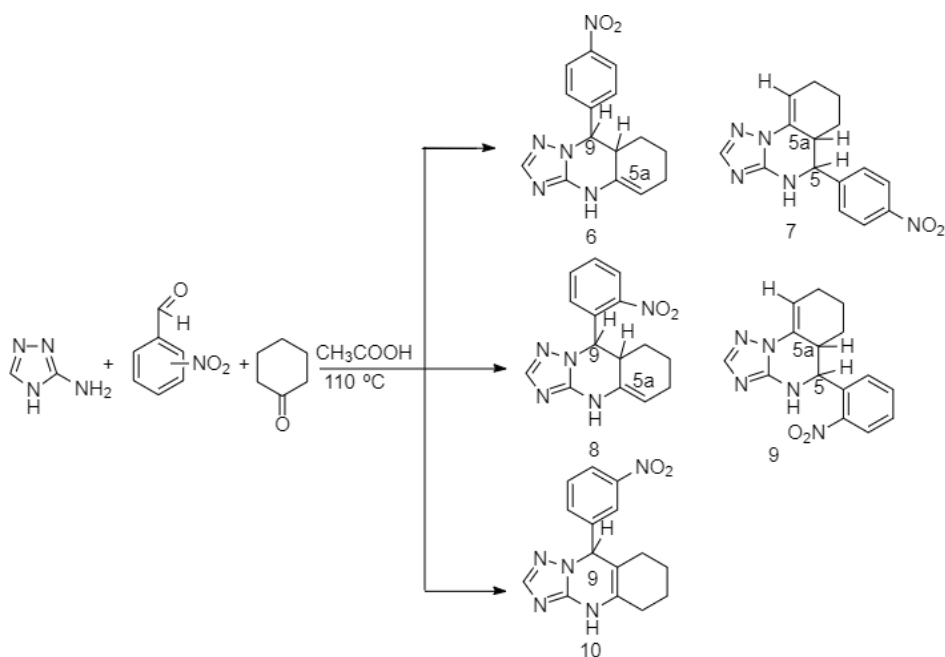
В ИК-спектре триазолохиназолинов 1,2 присутствуют полосы валентных колебаний групп OH (3209 см⁻¹), NH (3043 см⁻¹), C=C связи (1606 см⁻¹), и ароматического (1701 см⁻¹) кольца. В спектрах ЯМР ¹H триазологидрохиназолинов линейного строения 1,3 ключевым является сигнал протона Н-9 (6.21–6.15 м.д.), а для триазологексагидрохиназолинов 3 и 4

углового строения – протона Н-5 (5.47–5.22 м.д.). В системе⁵ присутствуют сигналы протонов Н-9 (6.15 м.д.), Н-8а (1.84–1.25 м.д.) и Н-5 (5.18 м.д.).

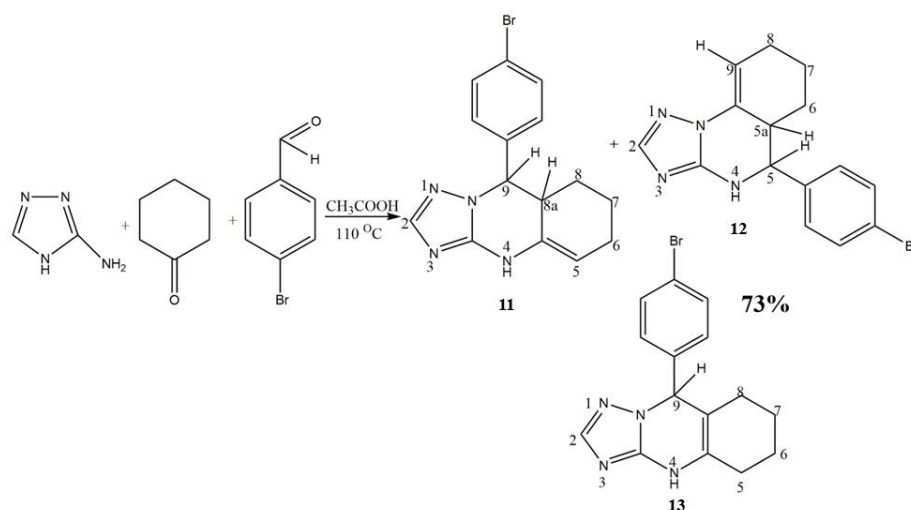
Ортозамещенные триазологексагидрохиназолины 1 и 2 формируются в соотношении 1:1 соответственно. При перемещении гидроксильной группы бензольном кольце альдегидной компоненты из орто- в пара-положение реакция протекает аналогично с образованием триазологексагидрохиназолинов 3 и 4 однако резко возрастает доля линейного изомера (соотношение 2 : 1 соответственно).

С целью выявления влияния акцепторных замещающих групп в бензольном кольце альдегидной компоненты были изучены реакции с о-, м-, п-нитробензальдегидами и п-бромбензальдегидом (эквимольное соотношение реагентов, уксусная кислота, 110°C). При использовании п-нитробензальдегида выделена смесь позиционных изомеров 6 и 7. При перемещении нитро-группы из п- в о-положение бензольного кольца реакция протекала аналогично с образованием триазологексагидрохиназолинов 8 и 9) * При использовании м-нитробензальдегида в тех же условиях, реакция протекала полностью селективно с образованием 9-(3-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (10).

^{**} Совместно с Калугиной А.С.



При введении в бензольное кольцо альдегидной компоненты менее акцепторной группы (Br) наблюдалось образование трех позиционных изомеров 11-13



Состав и строение полученных соединений установлено с помощью данных элементного анализа, ЯМР¹H и ИК-спектров.

В ЯМР ¹H спектрах смесей позиционных изомеров п-нитрофенилзамещенных, о-нитрофенилзамещенных и п-бромфенилзамещенных триазологидрохи назолинов для линейных изомеров 6,8,11 ключевыми являются сигналы протонов Н⁵ (4.47-5.16, м.д.), Н⁹ (4.07-5.92 м.д.)и Н-8а (1.32-1.91, м.д.), а для угловых изомеров 7,9,11-Н⁵ (5.21-5.92,м.д.). В ЯМР ¹H спектрах триазологекса

гидрохиназолинов 10 и 13 ключевым является сигнал протона H^9 (4.56-6.09, м.д.). По интегральной интенсивности сигналов протонов H^5 и H^9 в ЯМР 1H спектрах установлено соотношение о-фенилзамещенных триазологидрохиназолинов 8 и 9 (1:6). В ИК-спектрах аризамещенных триазологексагидрохиназолинов 6, 7, 10, 11-13 присутствуют полосы колебаний NO_2 группы ($\nu_s, 1344; 1348\text{ см}^{-1}$), ($\nu_{as}, 1520; 1529\text{ см}^{-1}$), $C=C$ связи ($1558-1685\text{ см}^{-1}$), NH ($3223-3244\text{ см}^{-1}$), CH_2 групп ($2858-2937\text{ см}^{-1}$) и ароматического кольца (1666 см^{-1}).

Строение триазолохиназолинов 6,7 подтверждено COSY спектром. В COSY $^1H/^1H$ спектре присутствуют корреляции протонов: H^9/H^{8a} (4,48/1,86), H^5/H^6 (5,16/1,94)-для соединения 6; H^5/H^{5a} (4,30/2,66), H^9/H^8 (5,92/1,88)-для соединения 7 (Рис.1).

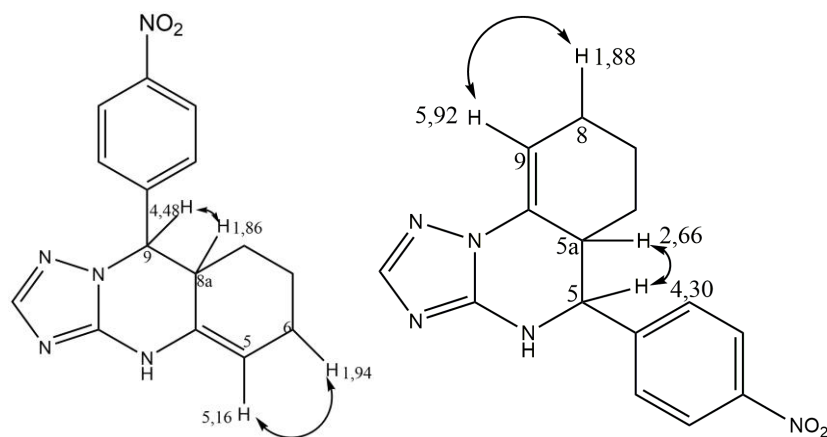


Рис.1. Схема отнесений и основные корреляции $^1H/^1H$ в COSY-спектре триазологидрохиназолинов 6 и 7

Соотношение позиционных изомеров триазолохиназолинов 6 и 7 составило 4:1 (по интегральной интенсивности сигналов H^9 (лин) и H^5 (угл)).

При помощи спектра двойного резонанса HSQC однозначно отнесены сигналы для соединений 11-13. Так, для изомера 11- H^5/C^5 (4,47/57,55), H^{8a}/C^{8a} (3,23/23,05), H^9/C^9 (5,06/61,64); для изомера 12- H^5/C^5 (5,20/52,95), H^{5a}/C^{5a} (2,26/33,29), H^9/C^9 (4,06/60,59); для изомера 13- H^9/C^9 (6,09/108,71), которые подтвердили предложенное нами строение триазологидрохиназолинов 11-13 (Рис.2).

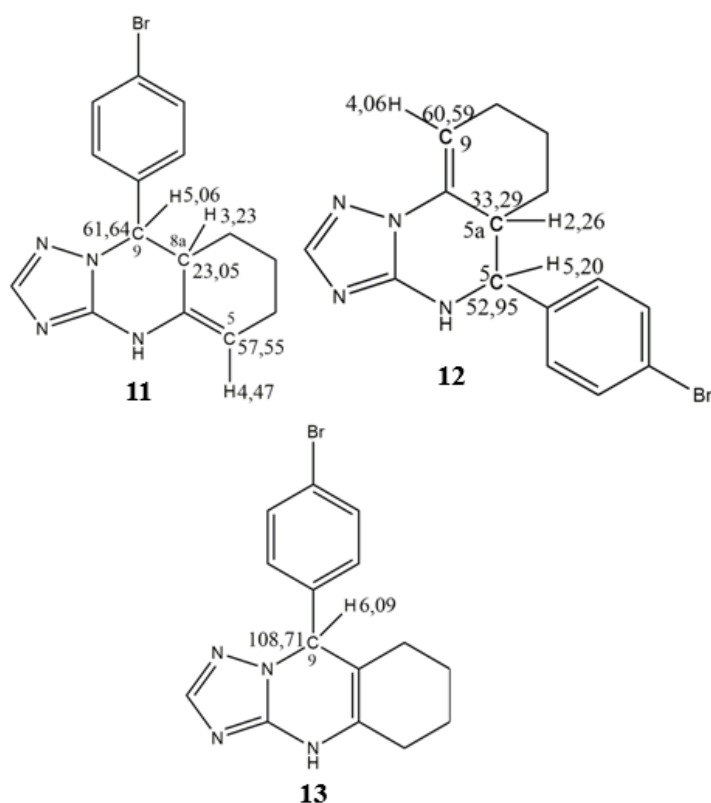
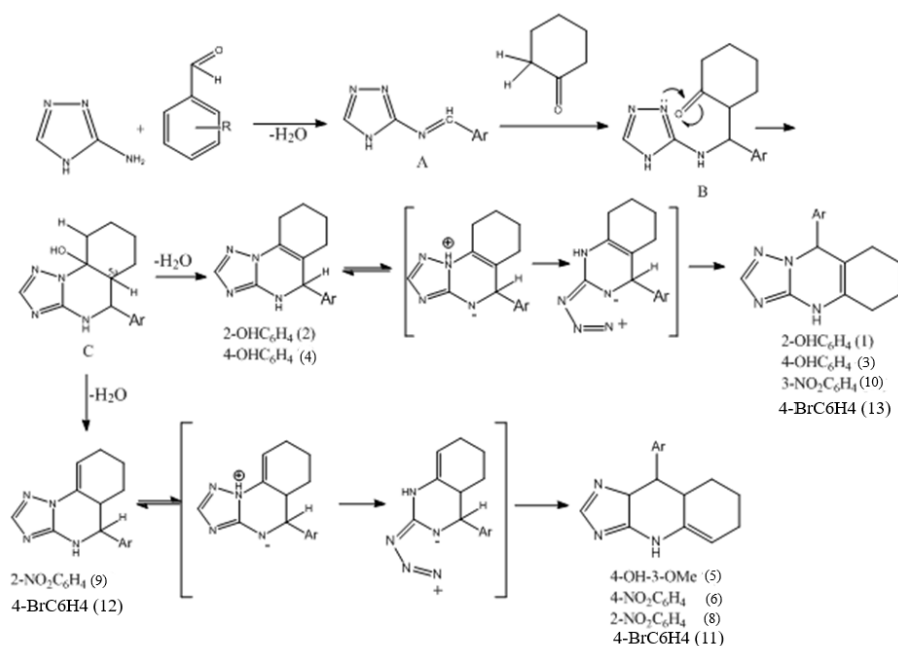


Рис.2.Схема отнесений и основные корреляции $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ в HSQC-спектре триазологидрохиназолинов 11,12,13

По интегральной интенсивности протонов $\text{H}^9:\text{H}^5:\text{H}^9$ соединения 11-13 получены в соотношении 1,5:1,5:1 соответственно.

Используя литературные данные, образование арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов различного строения можно представить через первоначальное образование азометина, его последующее взаимодействие с циклогексаноном с образованием аминокетона и азоциклизацию, приводящую к образованию интермедиата С. Далее следует дегидратация с участием атома H^5 или H^9 . азоло-азидная перегруппировка углового изомера приводит к образованию линейно построенных систем.



При введении OH- или NO_2 -группы в o -положение бензальдегида образуется смесь продуктов углового и линейного строения, что в соответствии со схемой можно объяснить стабилизацией углового изомера за счет сближения NH и замещающей группы, что из-за пространственного и электронного фактора препятствует перемещению NH протона к узловому атому азота, ответственного за изомеризацию.

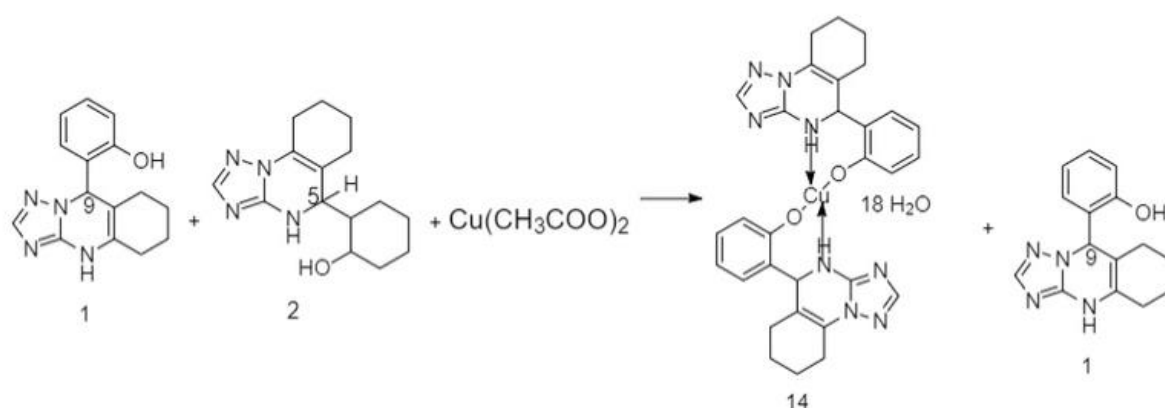
При введении OH- или акцепторной группы (NO_2 , Br) в p -положение также образуется смесь продуктов углового и линейного строения. Такой результат можно объяснить возможностью изомеризации первоначально возникающих триазологексагидрохиназолинов с 1,4-дигидропиримидиновым фрагментом, чему способствуют условия реакции (кислотный катализ).

Таким образом, в случае донорных заместителей дегидратация преимущественно проходит с участием атома H^5 , что связано с преобладающим положительным мезомерным эффектом OH- группы: происходит смещение электронной плотности и дегидратация с участием ближайшего атома H^5 , в результате чего образуется изомер углового строения с положением двойной связи 5а-9а, который преобразуется в линейный с положением двойной связи 4а-8а при азоло-азидной перегруппировке. Акцепторные заместители

способствуют дегидратации с участием атома Н⁹, что связано с преобладанием отрицательного индукционного эффекта, который повышает подвижность атома Н⁹. В результате образуется изомер углового строения с положением двойной связи 9-9а, который в последствии перегруппировывается в линейный со связью 4а-5. Орто-заместители независимо от их природы способствуют образованию изомеров углового строения.

2.9-(2-Гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (1) и 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолин (2) в реакции комплексообразования с диацетатом меди

Используя литературные данные, мы провели реакцию комплексообразования на примере 9-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (1) и 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолина (2). Реакцию проводили при сливании спиртового раствора смеси триазологидрохиназолинов 1,2 и 5% водного раствора диацетата меди. Через сутки выстаивания раствора наблюдалось образование кристаллов темно-зеленого цвета. Основываясь на известных данных для тетразольных аналогов, можно предположить, что реакция протекала следующим образом:



На ТСХ кристаллы комплекса сидят на старте, не вошедший в реакцию изомер 1 не проявился, что можно объяснить его потерей в связи с использованием в реакции малых количеств смеси.

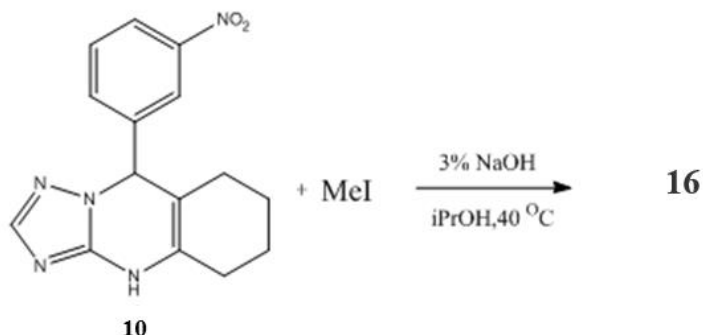
Строение полученного комплекса установлено с помощью элементного анализа, ИК и УФ-спектров. В ИК-спектре соединения 14 содержит те же основные полосы поглощения, что и спектр исходной смеси триазологидрохиназолинов 1,2, но их интенсивность значительно снижается. Также наблюдается уменьшение количества остальных полос, а также смещение полосы поглощения ОН и NH-групп в более высокую область.

При сравнении УФ-спектров смеси изомеров 1,2 видно, что продукт реакции (14) содержит те же полосы с максимумом поглощения при 274 нм ($\lg \epsilon$ 3.73) и 279 нм ($\lg \epsilon$ 3.71).

Таким образом, нами был получен 5-(2-гидроксифенил)4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5a]хиназолинат меди (14) с 18 молекулами воды.

3. Опыт по метилированию 9-(3-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (10)

Нами проводился опыт по метилированию 9-(3-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (10), выделенного в чистом виде по литературной методике при использовании эквимольных соотношений триазологексагидрохиназолина 10 и йодистого метила в растворе NaOH в изопропиловом спирте (40 °C).

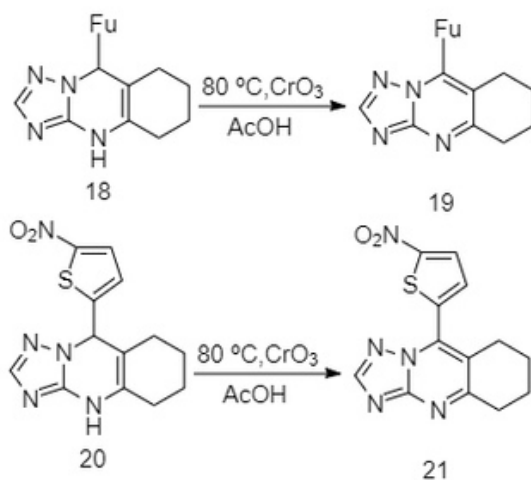


О получении нового вещества свидетельствуют данные ТСХ и ИК-спектра. Rf продукта 16 отличается от исходного триазологексагидрохиназолина 10. В ИК-спектре наблюдается значительное снижение интенсивности и смещение полос поглощения NH группы и C=C связи.

Таким образом, основываясь на данных ТСХ и ИК-спектра можно предположить, что реакция прошла, но для окончательного заключения необходимо провести дополнительные работы по очистке и анализу полученного соединения 16.

4. Окислительное дегидрирование фурил- и нитротииенилзамещенных триазологидрохиназолинов

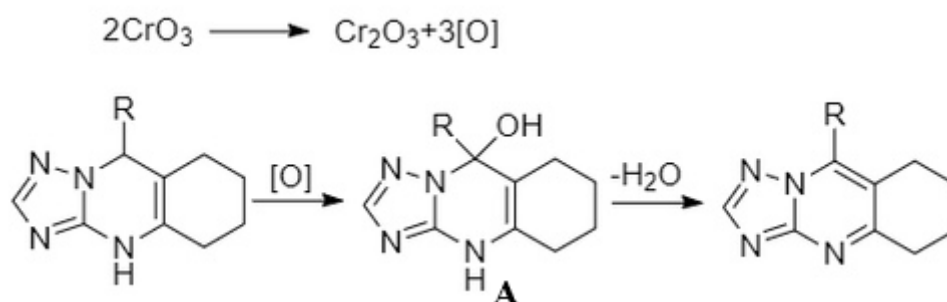
Нами впервые проведено окислительное дегидрирование 9-(фуран-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (18) и 9-(5-нитротииофен-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (20) с использованием хромового ангидрида. Реакция проводилась в ледяной уксусной кислоте на водяной бане при 80 °С в соотношении субстрат:реагент=1:2. При этом были получены 9-(фуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (19) и 9-(5-нитротииофен-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (21).



В ИК-спектре 9-(фуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (19) отсутствует полоса поглощения NH-группы и сохраняются полосы валентных колебаний C=N (1544 см⁻¹) и C=C-связей (1622 см⁻¹). Это позволяет предположить, что прошла реакция окислительного дегидрирования с участием пиримидинового кольца. В спектре присутствуют валентные колебания OH-группы, что можно объяснить присутствием следовых количеств гидроксилсодержащего интермедиата. Аналогичная ситуация

наблюдается при использовании в реакции окислительного дегидрирования 9-(5-нитротиофен-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (20).

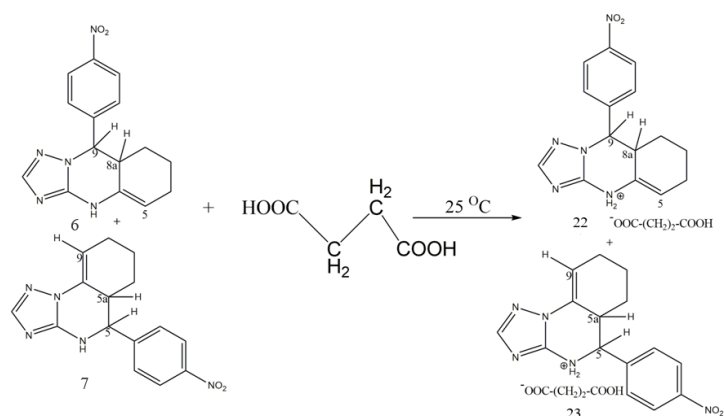
Согласно литературным данным, схема реакции включает действие активного кислорода на наиболее окисленный метиновый атом углерода пиримидинового цикла с образованием карбинола **A** и последующую дегидратацию с возникновением ароматического пиримидинового цикла, стабилизированного сопряжением.



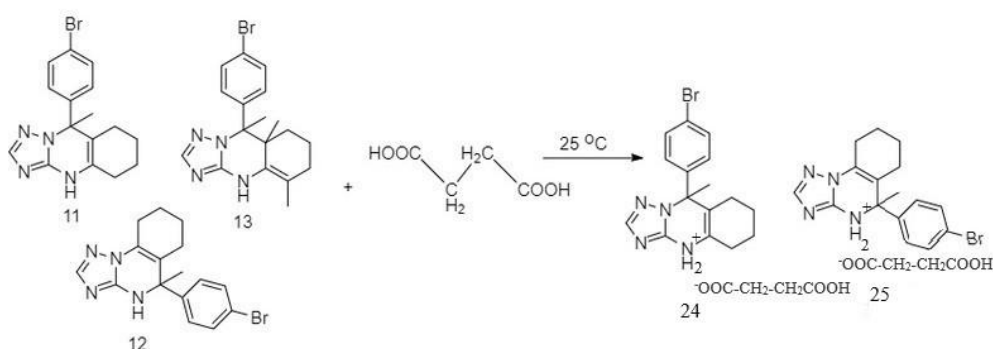
Таким образом, можно предположить, что нами были получены 9-(фуран-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (19) и 9-(5-нитротиофен-2-ил)-5,6,7,8-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (21), что подтверждается их ИК-спектрами. Также с полученными веществами требуется провести дополнительные работы по очистке и анализу.

5. Получение сукцинатов арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов

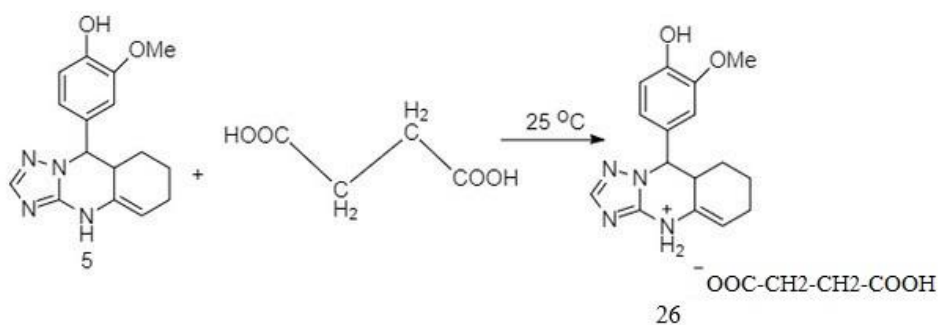
При взаимодействии триазологексагидрохиназолинов 6,7 с янтарной кислотой (эквимольное соотношение реагентов, комнатная температура) нами были получены соответствующие сукцинаты 22, 23



При взаимодействии смеси п-бромзамещенных триазолохиназолинов 11,12,13 с янтарной кислотой в аналогичных условиях были получены сукцинат 9-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (24) и сукцинат 5-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (25).



При взаимодействии 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-*b*]хиназолина (5) с янтарной кислотой в аналогичных условиях реакция протекает с образованием сукцината 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-*b*]хиназолина (26).



Состав и строение сукцинатов подтверждено с помощью данных элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В ИК-спектрах помимо колебаний основных групп, присутствующих в исходных соединениях, появляются колебания COO^- аниона ($1300\text{-}1311\text{ см}^{-1}$ (s) и $1570\text{-}1574\text{ см}^{-1}$ (as)) и NH_2^+ (ν 2652 см^{-1} , σ 1635 см^{-1}), а в спектрах ЯМР ^1H исчезают сигналы NH групп. Особенно протекала реакция солеобразования при использовании п-бромзамещенных триазологексагидрохиназолинов 11-13. Особенность заключается в том, что в реакции прореагировали только изомеры 11 и 12, о чем свидетельствуют оставшийся сигнал NH-группы изомера 13 (8,45 м.д.,с)

Таким образом, о получении сукцинатов свидетельствуют результаты ТСХ (отсутствие пятен), данные ИК (появление пиков COO^- и NH_2^+ групп) и ЯМР ^1H (исчезновение сигналов NH групп) спектров.

Заключение

1. Осуществлен синтез ранее неизвестных арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов, содержащих электронодонорные (ОН, 4-ОН-3-ОСН₃) и электроноакцепторные заместители (NO₂, Br) в о-, м- и п-положениях бензольного кольца альдегидной компоненты с использованием реакций трехкомпонентной конденсации. Выявлены особенности изучаемых реакций в зависимости от строения альдегидной компоненты: Донорные заместители способствуют образованию смеси позиционных изомеров с двойной связью в положении С4а-С8а. Акцепторные заместители способствуют образованию смеси позиционных изомеров с двойной связью в положение С4а-С5а.

2. Осуществлен синтез сукцинатов 9-(4-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (22), 5-(4-нитрофенил)-4,5,6,7,8-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (23), 9-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (24), 5-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (25) и 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидротриазоло[5,1-*b*]хиназолина (26) взаимодействием арилзамещенных триазологидрохиназолинов 5-7, 11-13 и янтарной кислоты.

4. При проведении реакции комплексообразования диацетата меди с 9-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолином (1) и 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолином (2) был получен аквакомплекс 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолината меди*18 Н₂О (14).

5. Приведен опыт по метилированию 9-(3-нитрофенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (10) йодистым метилом. На основе данных ИК-спектра и тонкослойной хроматографии можно предположить образование соответствующего метилзамещенного продукта 16.

6. При окислительном дегидрировании 9-гетарилтриазологексагидрохиназолинов реакция предположительно протекает с участием пиримидинового фрагмента с образованием соответствующих 9-гетарилзамещенных

триазолотетрагидрохиназолинов 12 и 14, о чем свидетельствуют данные тонкослойной хроматографии и ИК-спектры.

7. Строение полученных соединений установлено с привлечением элементного анализа, спектров ИК-, одномерной и двумерной ЯМР ^1H спектроскопии.

Публикации автора:

1. Синтез и пути образования нитрофенилзамещенных триазологидрохиназолинов / Василькова Н.О., Анненкова Д.М., Кривенько А.П. // Совр. Пробл. теор. и эксперим. химии: Межвуз. сб. науч. Трудов XII Всерос. Конф. мол. уч. с междун. уч. Саратов. 2017. С. 44-46.

2. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов / Демидова Д. М., Василькова Н. О., Кривенько А. П. // Изв. Саратов. Ун-та. Нов.сер. Сер.: Химия. Биология. Экология. 2019. Т. 19. Вып. 2. С. 128-132.

3. Однореакторный синтез замещенных три-, тетразологексагидрохиназолинов / Демидова Д. М., Брудник С. В. // Материалы XXVI Междун. науч. конф. студ., асп. и мол. уч. «Ломоносов-2019», сек. «Химия». Изд-во «Перо», 2019.-70 Мб. [Элект.изд-е] ISBN 978-5-9-00150-123-7. С. 539.