

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, строение и пути образования замещённых три-,
тетразлогексагидрохиназолинов»**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента IV курса 412 группы

направления 04.03.01 – «Химия»

Института химии

Брудника Сергея Витальевича

Научный руководитель

д. х. н., профессор

А. П. Кривенько

Зав. кафедрой

д. х. н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2018

Введение

Актуальность работы. Разработка способов получения, изучение свойств, строения и механизмов образования азолахиназололинов являются актуальными проблемами, решение которых включает открытие новых химических реакций, имеет практическое значение для направленного синтеза, создания новых биологически активных соединений и технических материалов .

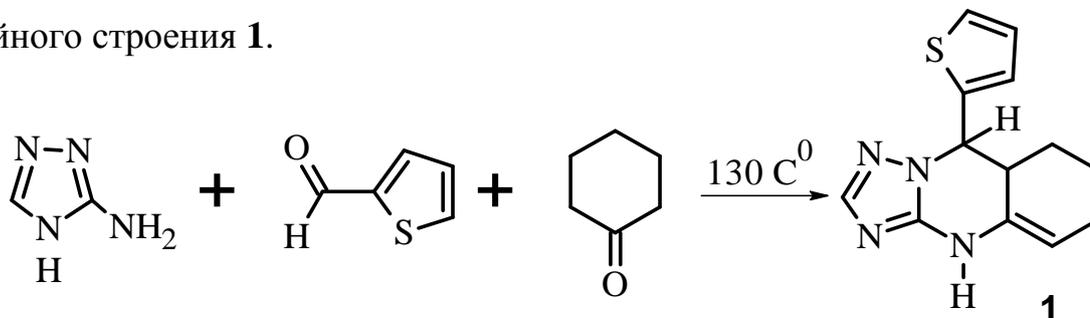
В этих аспектах объектами исследования химиков-органиков являются три-, тетразолахиназолины, позволяющие решать вопросы конкурентного влияния три(тетра)азольного, пиримидинового, хиназолинового ядер и сочетающие в своей структуре фармакофорные фрагменты. Значительное количество представителей этого ряда обладают ценными практически-полезными свойствами, известны их антимикробные, противовирусные, антиоксидантные свойства, антикоррозионное действие .

Среди синтетических подходов к формированию азолопиримидинов (хиназолинов) широко используют методологию трёхкомпонентной циклоконденсации, микроволновую активацию, позволяющую проводить процессы в одном реакторе, в отсутствие растворителей, катализаторов, селективно, с высокими выходами [8,9].

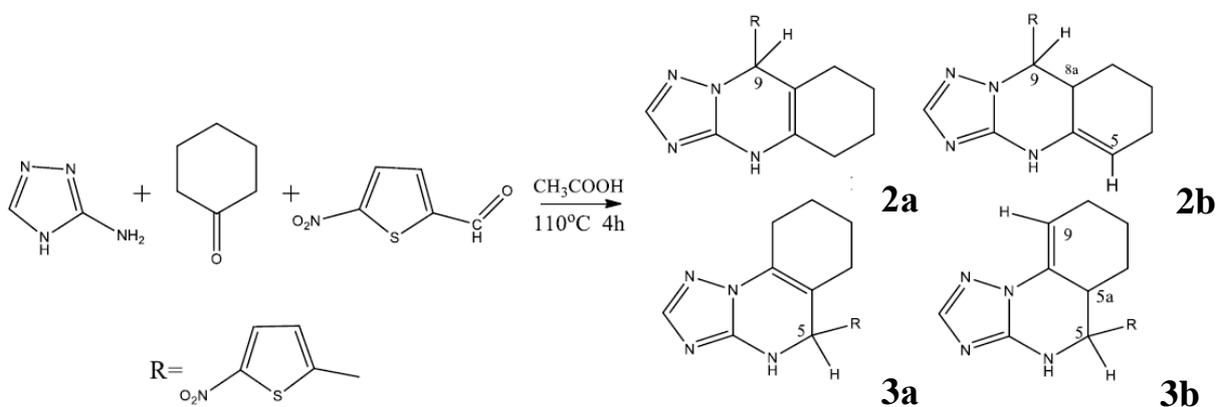
Цель работы: целью данной работы явился трёхкомпонентный синтез и изучение путей образования замещённых три-, тетразолагекагидрохиназолинов

Основное содержание работы

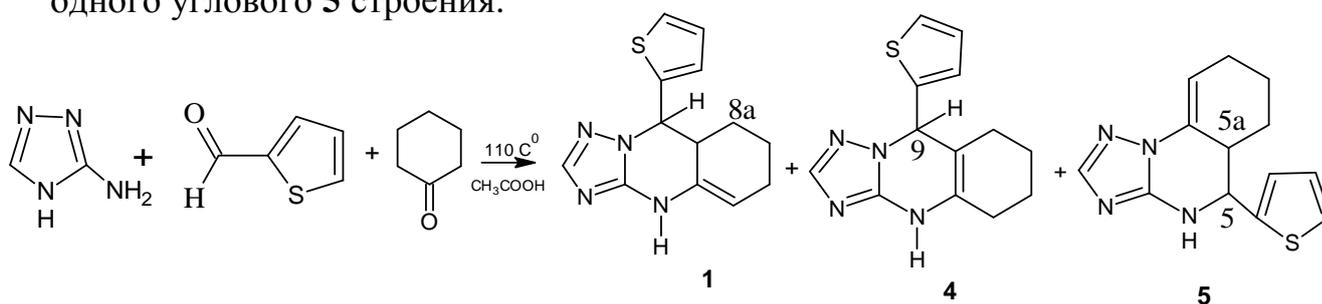
Ранее при трехкомпонентной циклоконденсации 3-амино-1,2,4-триазола, тиофен-2-карбальдегида и циклогексанона кипячении реагентов в отсутствие катализатора получен тиенилзамещенный триазологексагидрохиназолин линейного строения **1**.



При замене альдегидной компоненты на 5-нитротиофен-2-карбальдегид, реакция протекала только в условиях кислотного катализа (CH_3COOH) с образованием смеси изомерных триазологексагидрохиназолинов линейного **2 a,b** и углового строения **3 a,b**.



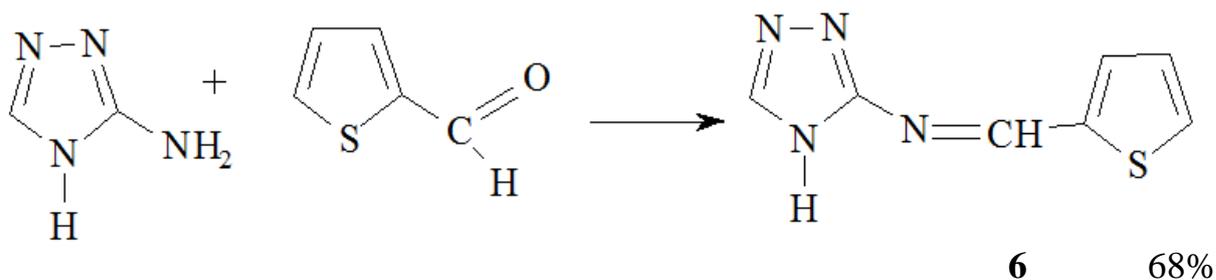
Нами установлено, что конденсация аминотриазола, циклогексанона и тиофен-2-карбальдегида при использовании кислотного катализатора (CH_3COOH), приводит к образованию изомеров смесь двух линейных **1**, **4** и одного углового **5** строения.



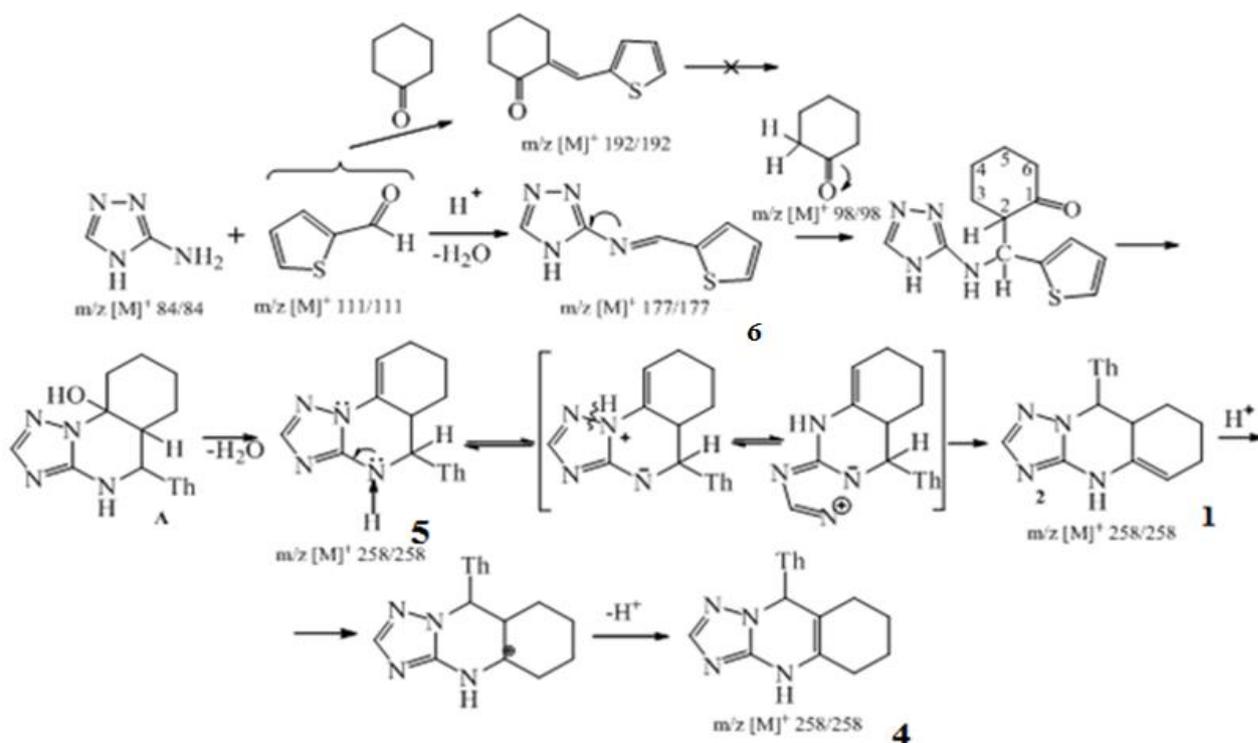
В спектре ЯМР ^1H (Varian-400, DMSO- d_6) выделены ключевые сигналы для отнесения изомеров: протонов NH (с, 8.59 м.д.) и H-9 (с, 5.30 м.д.) для линейного изомера **4**; NH (с, 6.45 м.д.), H-9 (д, 4.47 м.д.), H-5 (м, 3.97-4.04 м.д.), H-8a (м, 2.21-2.24 м.д.) для линейного изомера **1** и NH (с, 6.67 м.д.), H-5 (д, 4.66 м.д.), H-9 (м, 3.97-4.04 м.д.), H-5a (м, 3.14-3.17 м.д.) для углового изомера **5** при сохранении сигналов протона триазольного цикла (с, 7.39 м.д.), дублетов протонов тиафенового кольца (м, 6.98-7.17 м.д.; м, 7.43-7.84 м.д.) и мультиплеты протонов алицикла (м, 1.29-2.23 м.д.). В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей NH (3276 см^{-1}), C=N (1486 см^{-1}), алицикла ($2840\text{-}2950\text{ см}^{-1}$) и C=C (1583 см^{-1}). Вероятно изменение температурного режима, в частности понижение (с $130\text{ }^\circ\text{C}$ до $110\text{ }^\circ\text{C}$) способствует формированию изомеров **4,5**, являющихся предшественниками соединения **1**.

С целью установления маршрута реакции, нами проведён GC-EI-MS-анализ реакционной смеси через 20, 40, 60 минут после начала реакции. Через 20 минут в реакционной смеси присутствуют кроме исходных соединений 3-амино-1,2,4-триазола ($[\text{M}]^+$ m/z 84, 30.404 мин), тиафен-2-карбальдегида ($[\text{M}]^+$ m/z 111, 18.420 мин), циклогексанона ($[\text{M}]^+$ m/z 98, 13.730 мин), уксусной кислоты ($[\text{M}]^+$ m/z 60, 5.420 мин), продукты конденсации альдегида и кетона 2-(2-тиенилметилден)-циклогексанон ($[\text{M}]^+$ m/z 192, 37.362 мин) и альдегида и амина - азометин - N-(2-тиенилметилден)-1,2,4-триазолил-3-амина ($[\text{M}]^+$ m/z 177, 40.199 мин). Через 40 минут в реакционной смеси наблюдалось сохранение пика α,β -непредельного кетона, исчезновение пика азометина **6**, что свидетельствует о том, что именно последний является интермедиатом при формировании триазологексагидрохиназолинов **1**, **4**, **5**, которые регистрируются с одинаковыми $[\text{M}]^+$ m/z 258 и различными временами удерживания (37.561 мин, 40.591 мин, 41.594 мин), через 60 минут после начала реакции изменений не происходит.

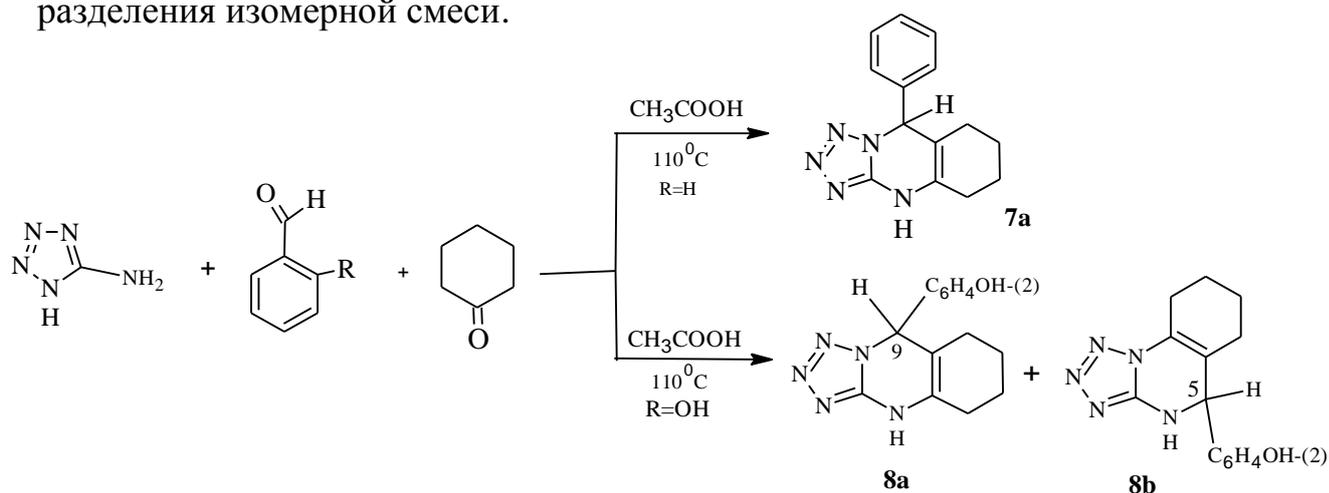
С целью получения азометинового интермедиата проведена конденсация аминотриазола и тиофенкарбальдегида. При этом получен N-[2-тиенилметилен]-4Н-1,2,4-триазилил-3-амин **6**. Хромато-масс-спектр с временем удерживания [40.320 мин.], пиком молекулярного иона m/z $[M]^+$ 177, подтвердил правильность его отнесения в процессе мониторинга.



Маршрут реакции включает первоначальное образование основания Шиффа **6** с последующим присоединением циклогексанона, дегидратацию гидроксизамещенной системы **A**, приводящую к изомеру **5**, его перегруппировку азоло-азидного типа с формированием изомера **1** и изомеризацию последнего в стабильную форму **4** (под действием кислотного катализатора).



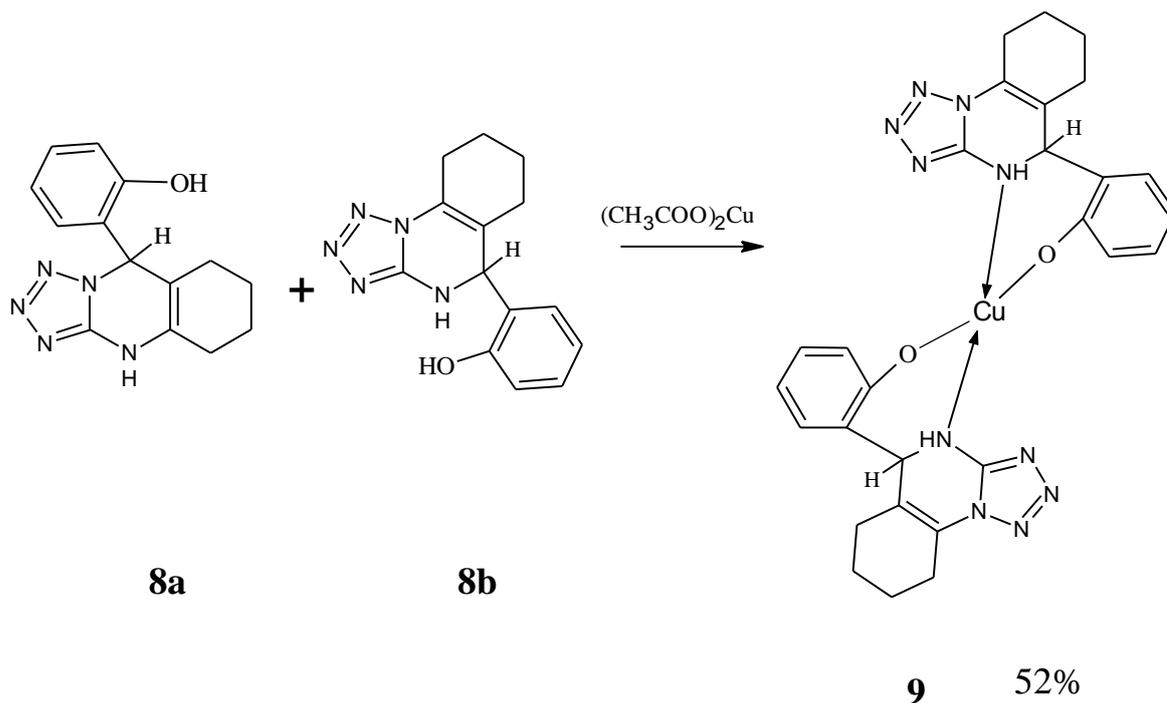
Ранее было установлено, что реакция С-аминотетразола, бензальдегида и циклогексанона в уксусной кислоте протекает с образованием 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (**7a**). Замена бензальдегида на салициловый альдегид, приводит к образованию смеси изомеров по типу сочленения колец 9-(2-гидроксифенил)- гексагидротетразолохиназолинов (**8a,b**), с суммарным выходом 40%. В связи с этим возникает проблема разделения изомерной смеси.



Строение полученных соединений установлено с помощью ЯМР ¹H спектроскопии. Ключевым сигналом в ЯМР ¹H спектре линейного изомера (**8a**) является синглет протона Н⁹ (5.72 м.д.), а для изомера «**b**»- синглет протонов Н⁵ (5.76 м.д.). Наличие в ЯМР ¹H спектрах двух сигналов протонов NH для изомеров линейного (9.06 м.д.) и углового (9.10 м.д.) типа, подтверждает наличие двух позиционных изомеров. По интегральной интенсивности сигналов метиновых протонов Н⁵ и Н⁹ в ЯМР ¹H спектре установлено соотношение изомерных тетразологексагидрохиназолинов **8a** : **8b**=1:6.

В ИК-спектре **8a**, **8b** проявляются узкие малоинтенсивные полосы гидроксильной группы (3241-3210 см⁻¹), валентные колебания (ν_s 2863см⁻¹) и (ν_{as} 2938 см⁻¹) метиленовых групп, тетразольного фрагмента (1619-1609 см⁻¹), NH-группы (3128 и 3070 см⁻¹). Наличие в угловом изомере (**8b**) пространственно сближенных OH- и NH- групп предполагает вероятность комплексообразования с их участием и способствует выделению изомера (**8b**) (в виде комплекса) из смеси.

При сливании спиртового раствора смеси позиционных изомеров с 20% водным раствором диацетата меди (II), наблюдалось образование светло-зелёных кристаллов 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[1,5-а]хиназолината меди (**9**), который формирует устойчивое шестичленное квази-кольцо.(т. пл.составили 214-218 0С (с разл.)).

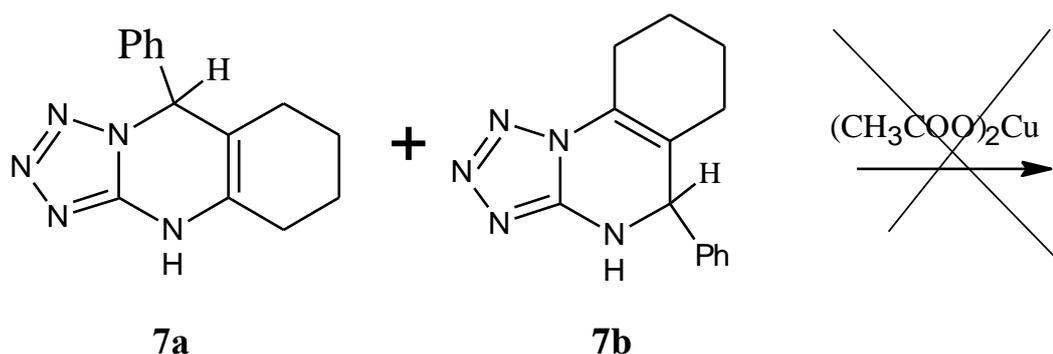


По данным ТСХ изомеры **8a** и **8b** регистрируются на пластине в форме 2-х пятен (R_f 0,53 0,83; т.пл.200-205(разл.)) комплекс **9** проявляется одним пятном на линии старта(т.пл. 214-218 (разл.)).

Для анализа состава комплекса **9** использовался метод термического анализа. На термограмме представлены кривые дифференциального термического анализа (ДТА) и термогравиметрии (ТГ). До температуры 190 °С изменений на кривой ДТА не происходит, при 190 °С на кривой ДТА наблюдается малоинтенсивный экзотермический пик с изменением массы на кривой ТГ на 14%. Дальнейшее нагревание приводит к небольшому экзотермическому скачку на кривой ДТА при температуре 360 °С. При 500 °С происходит полное выгорание органического остатка и накопление оксида меди (II), который является конечным продуктом термолиза. Данные термического анализа свидетельствуют об отсутствии в составе комплекса координационной воды, разложении комплекса в процессе анализа и содержания оксида меди (II).

В ИК-спектре комплекса **9**, по сравнению с ИК-спектром смеси изомеров **8a** и **8b**, наряду с колебаниями (ν_s 2863 cm^{-1}), (ν_{as} 2938 cm^{-1}) метиленовых групп, гидроксильной группы (3243, 3211 cm^{-1}), NH-группы (3130 и 3072 cm^{-1}) тетразольного фрагмента (1619 cm^{-1}), появляются две новые полосы NH-группы (3174 и 3026 cm^{-1}) за счёт комплексообразования.

Косвенным подтверждением образования комплекса **9** является взаимодействие незамещённых в бензольном кольце смеси тетразологексагидрохиназолинов линейного **7a** и углового типа **7b** с диацетатом меди (II) в этом случае комплексообразование не протекает, о чём свидетельствуют данные ТСХ Rf (0,62 и 0,54) и совпадающие т.пл. (205–208 °С) исходных и выделившихся соединений.



Таким образом проведенное исследование свидетельствует о перспективности выделения углового изомера 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[1,5-а]хиназолина (**8 b**) в виде медного комплекса. Линейный изомер **8 a** в чистом виде выделен не был, вероятно вследствие его малого содержания в изомерной смеси (**8 a** : **8 b**=1:6).

Публикации автора:

- 1.Василькова, Н.О. Исследование строения и путей образования тиенилзамещённых триазологексгидрохиназолинов методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии/ Н.О.Василькова, С.В.Брудник, А.П.Кривенько // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. - 2016, -Т.17.-Вып. 3. -С. 263-266
- 2.Брудник, С.В. Подходы к синтезу гексагидроиндазолов/ С.В.Брудник, Н.О.Василькова , А.П.Кривенько// Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии.-2016.- С. 10-11.