

На правах рукописи

МАТВЕЕВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ РЕГИОИЗОМЕРНЫХ
АЗОЛОХИНАЗОЛИНОВ И
АЗОЛОЦИКЛАНОПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Саратов – 2013

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» на кафедре органической и биоорганической химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кривенько Адель Павловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Древко Борис Иванович
ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»
(г. Саратов)

кандидат химических наук
Гринёв Вячеслав Сергеевич
ФГБУН ИБФРМ РАН,
научный сотрудник (г. Саратов)

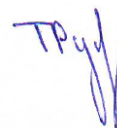
Ведущая организация: **ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет» (г. Самара)**

Защита состоится 12 декабря 2013 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 по химическим наукам при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского»

Автореферат разослан 8 ноября 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент



Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Внимание исследователей к химии азолопиримидинов, –хиназолинов обусловлено значимостью фундаментального и прикладного характера. Большинство соединений этого типа принадлежит к лекарственно подобным (“drug like”), природным алкалоидам. В настоящее время интенсивно развивается химия частично гидрированных три(тетр)азолопиримидинов, -хиназолинов, изучаются теоретические вопросы их химии – протолитические превращения, перегруппировки, стереостроение, избирательная реакционная способность; выделены соединения с заслуживающей внимания фармакологической активностью (анальгетической, антимикробной, антиаллергической, противогрибковой, противотуберкулезной, противовирусной, гипогликемической).

Для частично гидрированных азолоазинов широко используются двухкомпонентные реакции полинуклеофилов аминоказольного типа с α,β -непредельными оксосоединениями вследствие их доступности и высокой реакционной способности, а в последние годы получили развитие одностадийные методы синтеза на основе каскадных, мультикомпонентных реакций (многочисленные публикации, обзоры), потенциал которых еще далеко не исчерпан.

В связи с этим, развитие методологии построения азолоцикланоимидинов посредством двух-, трехкомпонентной циклоконденсации, изучение направленности, влияния различных факторов на формирование продуктов открывает пути к синтезу ранее неизвестных соединений, в том числе обладающих биоактивностью, что определяет актуальность исследований в указанных аспектах.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского по теме «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу» (№ госрегистрации 01201169641).

Цель работы. Двух- и трехкомпонентный синтез три- и тетраазолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_6-C_8 , установление их строения, путей образования, селективности и специфичности реакций.

Научная новизна. С использованием методологии двухкомпонентной и трехкомпонентной конденсации на основе доступных карбонильных соединений (фурфурол, тиофенкарбальдегид, бензальдегид, циклоалканоны C_6-C_8) и полидентных реагентов (С-аминотетразол, С-амино-1,2,4-триазол) получены ранее неизвестные гексагидроазолохиназолины и азолоцикланоидигидропиримидины. Выявлены закономерности и особенности реакций, их селективность, специфичность в зависимости от строения реагирующих веществ, условий; предложены обоснованные схемы образования продуктов.

При взаимодействии α,β -непредельных кетонов циклогексанового ряда с аминоказолами образуются смеси позиционных изомеров гексагидроазолохиназолинов линейного и углового строения (для тиенил- и фенилзамещенных субстратов) как результат 1,2- и 1,4-присоединения нуклеофила по сопряженной связи $C=C-C=O$. Мажорным является региоизомер линейного

строения (соотношение изомеров 5:1; 10:1), а в случае фурилзамещенного субстрата реакция протекает полностью селективно.

Индивидуальные изомеры выделены в чистом виде с использованием ВЭЖХ и перекристаллизации.

Трехкомпонентная циклоконденсация выгодно отличается от двухкомпонентной направленностью (образование только линейных изомеров) и возможностью построения азолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₇, C₈ (α,β-непредельные кетоны на основе циклогепта(окта)нонов из-за их низкой метиленовой активности получают с низкими выходами).

Формирование по этому пути гексагидротетразолохиназолинов протекает через альдиминный интермедиат, образование изомера углового строения и его азидо-тетразольную перегруппировку в термодинамически более стабильную линейную форму, что подтверждено экспериментально (получением интермедиатов, опытами по изомеризации). Циклогексанон в условиях реакции под действием C-аминотетразола преобразуется в спира́н (а не в ожидаемый кетимин). Такое направление реакции сохраняется и для циклопентанона и циклогептанона, что привело к ранее неизвестным спироциклопентан(циклогептан)-тетразолопиримидинам.

Особенностью трехкомпонентной конденсации с участием C-аминотриазола (в отличие от C-аминотетразола) является образование, наряду с триазолоциклано-1,4-дигидропиримидинами (мажорный продукт), изомеров с иным положением двойной связи (C_{4a}-C₅).

Строение и структура вновь синтезированных соединений установлены с использованием методик ЯМР ¹H, ¹³C, двумерной (HMQC, COSY, NOE) спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу гексагидротри(тетр)азолохиназолинов на основе α,β-непредельных кетонов и C-аминотри(тетр)азолов, выявлению регионаправленности и селективности реакций в зависимости от строения реагентов и условий; установлению соотношения позиционных изомеров в смесях и выделению их в чистом виде;
- трехкомпонентному синтезу тетр(три)азолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆-C₈ и их особенностям;
- изучению путей образования продуктов реакции;
- установлению строения новых соединений на основе спектральных методов и рентгеноструктурного анализа;
- изучению биологической активности полученных веществ.

Практическая значимость заключается в направленном синтезе ранее неизвестных три(тетр)азолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆-C₈, содержащих фармакофорные группы. В ряду последних выделены соединения, проявляющие умеренное антимикробное действие. Систематизированный набор спектральных характеристик полученных азолоциклано-пиримидинов может быть использован при изучении строения родственно построенных систем.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Всероссийских конференциях молодых учёных с международным участием "Современные проблемы теоретической и

экспериментальной химии" (Саратов, 2010, 2011, 2013), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2010, 2012), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые - здравоохранению» (Саратов, 2012), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 75-летию со дня рождения В.В. Кормачева «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012), VII Міжнародної науково-практичної конференції «Аналіз наукових досліджень» (Дніпропетровськ, 2012), Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив» (Саратов, 2012), 5-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2013» (Воронеж, 2013).

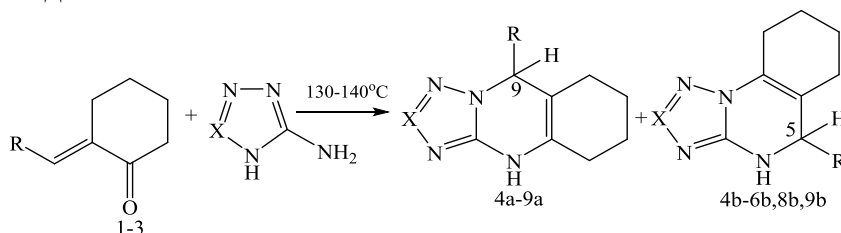
Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 10 статей в сборниках научных трудов, 6 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, включая введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальная часть), выводы, список использованных источников из 97 наименований, 17 таблиц, 14 рисунков. Приложение содержит 24 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение гексагидротри(тетр)азолохиназолинов на основе α,β -непредельных кетонов и C-аминотетразола, C-амино-1,2,4-триазола

При взаимодействии α,β -непредельных кетонов циклогексанового ряда **1-3**, отличающихся природой заместителей (фурил, тиенил, фенил) с C-аминотетразолом и C-амино-1,2,4-триазолом (сплавнение эквимольных количеств реагентов при 130-140°C) получены региоизомерные гексагидротри(тетр)азолохиназолины **4-9** (выход 73-87%), соотношение которых определяется природой замещающих групп. Так, на основе фенил(тиенил)содержащих кетонов **2,3** получены смеси позиционных изомеров с линейным (**5a, 6a, 8a, 9a**) и угловым (**5b, 6b, 8b, 9b**) сочленением колец. В случае фурилзамещенного кетона **1** реакция протекает почти полностью селективно с образованием изомеров линейного строения **4a, 7a**. Изомер с угловым сочленением колец (**4b**) зафиксирован спектрально в следовых количествах.



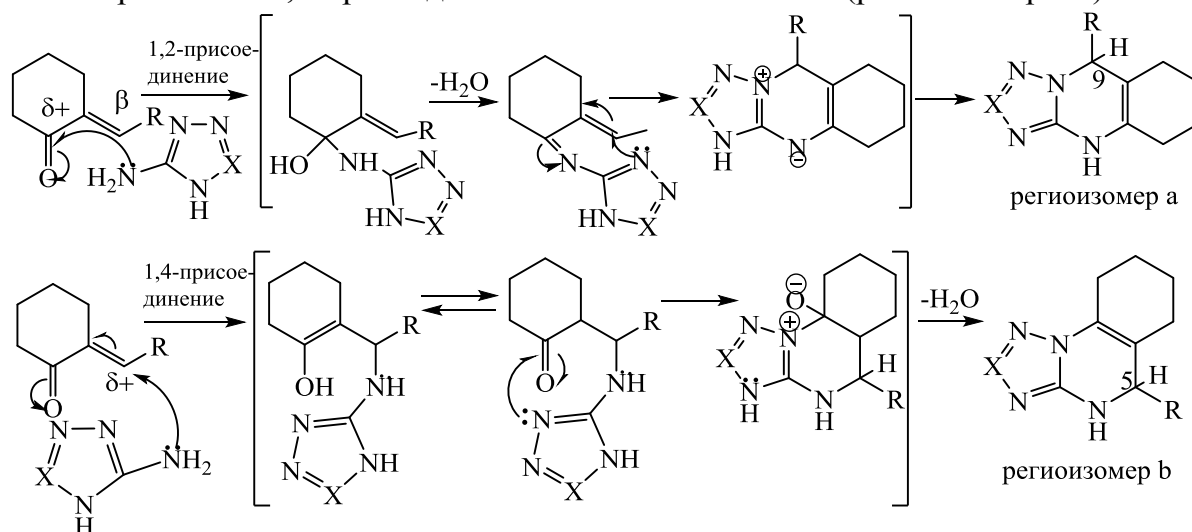
R= 2-фурил (1), 2-тиенил (2), Ph (3); X= N: R=2-фурил (4), 2-тиенил (5), Ph (6); X= CH: R=2-фурил (7), 2-тиенил (8), Ph (9)

В ЯМР ^1H спектре смеси изомерных азолохиназололинов присутствуют два синглета NH протонов (для изомеров «а» 8.73-9.67 м.д. и изомеров «б» 9.59-10.50 м.д.), интенсивные синглеты протонов H^9 (6.10, 6.31, 5.96, 5.82, 6.02, 5.68 м.д.) для изомеров **4a-9a** и сигналы меньшей интенсивности протонов H^5 (6.20, 6.44, 6.09, 6.08, 5.80 м.д.) для изомеров **4b-6b, 8b, 9b**

ЯМР ^{13}C спектры три(тетр)азолохиназололинов **4-9** соответствуют их строению.

Во всех рассмотренных примерах в смеси преобладающими являются линейно построенные системы **4a-9a** из-за большей термодинамической устойчивости 1,4-дигидропиримидинового фрагмента по сравнению с 1,2-дигидропиримидиновым.

Вероятную схему образования азолохиназололинов можно представить как атаку NH_2 -группы азола по двум электрофильным центрам исходного кетона - карбонильному атому углерода с последующей азоциклизацией (региоизомеры а), и как сопряженное 1,4-присоединение по $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ связи (региоизомеры б):



Направление нуклеофильной атаки определяется природой заместителя в субстрате. Так, для фурилзамещенного кетона **1**, вероятно из-за электроноакцепторного влияния гетерокольца и плоскостного строения фрагмента $\text{Het}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$, реакция протекает региоспецифично как 1,2-присоединение с образованием изомера линейного строения «а». В случае близких по ароматичности тиенил- и фенилзамещенных аналогов **2,3** образуются смеси позиционных изомеров с преобладанием линейных форм «а» (табл. 2.1.1., стр. 8).

Из смеси изомеров **9a,b** выделен в индивидуальном виде линейный изомер 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (**9a**) путем медленной кристаллизации из насыщенного раствора DMF - $^i\text{PrOH}$ (1:1).

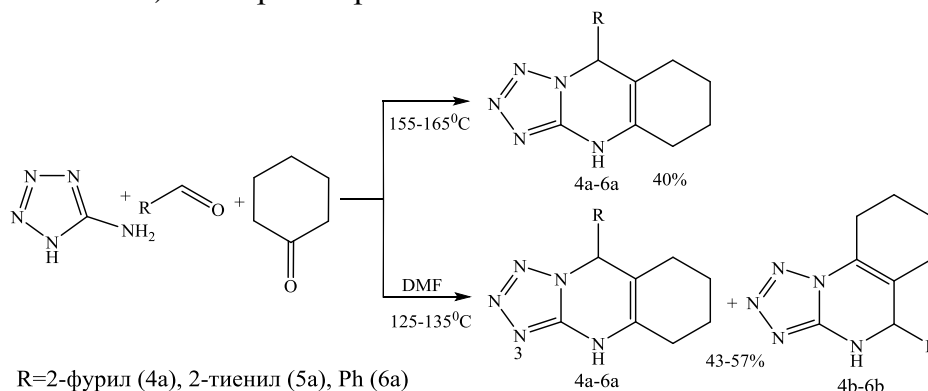
Тетразолохиназолины **6a, 6b**, значительно отличающиеся по времени удерживания, были разделены методом ВЭЖХ.

2. Синтез и пути образования гексагидротри(тетр)азолохиназололинов и три(тетр)цикланодигидропиримидинов трехкомпонентной циклоконденсацией

2.1. Синтез гексагидротетразолохиназололинов

Альтернативным способом получения гексагидротетразолохиназололинов, минуя стадию образования α,β -непредельных кетонов, является трехкомпонентная циклоконденсация. Реакцию проводили кипячением эквимольных количеств С-

аминотетразола, фурфузола (тиофенового альдегида, бензальдегида) и циклогексанона в среде ДМФА (который используется при синтезе родственно построенных систем) и без растворителя.



Особенностью трехкомпонентного синтеза в отсутствии растворителя явилась полная селективность (специфичность) образования тетразолохиназолинов линейного строения **4a–6a**. Спектральные характеристики соответствуют их строению. Сигналы угловых региоизомеров **4b-6b** в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах не регистрируются.

В масс-спектре соединения **6a** присутствуют пик молекулярного иона с m/z : 253 $[\text{M}]^+$ и пики фрагментарных ионов с m/z : 176 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6]^+$, 148 $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$, что подтверждает его строение.

Структура 9-(фурил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолина (**4a**), выделенного в виде хорошо образованных кристаллов из раствора ДМФА – $^i\text{PrOH}$, однозначно установлена методом РСА (рис. 2.1.1.).*

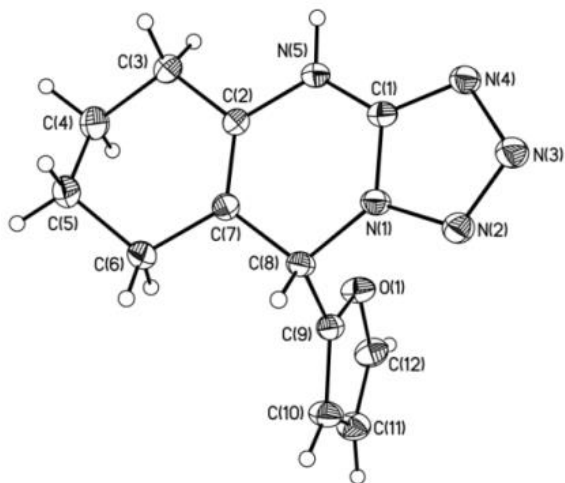


Рис. 2.1.1. Общий вид молекулы 9-фурил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]-хиназолина (**4a**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).

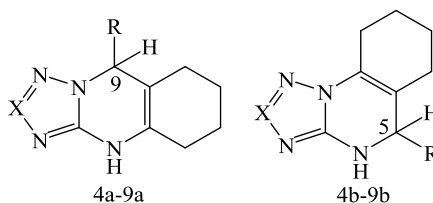
Молекула имеет жесткую трициклическую систему, состоящую из линейно сочлененных тетразольного, дигидропиримидинового и циклогексенового циклов. Между атомами C(2)-C(7) имеется двойная связь длиной 1.339 Å (нумерация автономная). Торсионный угол C(2)-N(5)-C(1)-N(1) составляет $6.98(14)^\circ$, что свидетельствует о сопряжении тетразольного цикла и NH группы. Наличие в кристалле атома водорода при азоте N(5) с длиной связи N(5)-H(5N) 0.881(17) Å и межмолекулярной водородной связи N(5)-H(5N)...N(4)(NH...N 2.064 Å) подтверждает енаминную форму гидропиримидинового кольца.

*Рентгеноструктурный анализ представленных в работе соединений выполнен к.х.н. Бушариновым И.С. (ИНЭОС РАН, г. Москва).

При конденсации в ДМФА сохраняется тенденция к образованию только одного изомера 9-фурил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолина (**4a**) и двух изомеров углового и линейного строения в случае тиенил- и фенилзамещенных аналогов **5**, **6** в соотношении **5a:5b** = 3:1 и **6a:6b** = 5:4 (табл. 2.1.1.).

Таблица 2.1.1.

Соотношение региоизомерных гексагидротри(тетр)азолохиназолинов **4-9**, полученных различными способами (по интегральной интенсивности сигналов протонов H^5 , H^9 в спектрах ЯМР 1H)



Путь синтеза	№ соединения	Значение X	Значение R	Соотношение изомеров a:b
двухкомпонентная конденсация	4	N	2-фурил	1:примесь
	5	N	2-тиенил	10:1
	6	N	Ph	5:1
	7	CH	2-фурил	1:0
	8	CH	2-тиенил	10:1
	9	CH	Ph	5:1
трехкомпонентная конденсация (без растворителя)	4	N	2-фурил	1:0
	5	N	2-тиенил	1:0
	6	N	Ph	1:0
трехкомпонентная конденсация (ДМФА)	4	N	2-фурил	1:0
	5	N	2-тиенил	3:1
	6	N	Ph	5:4

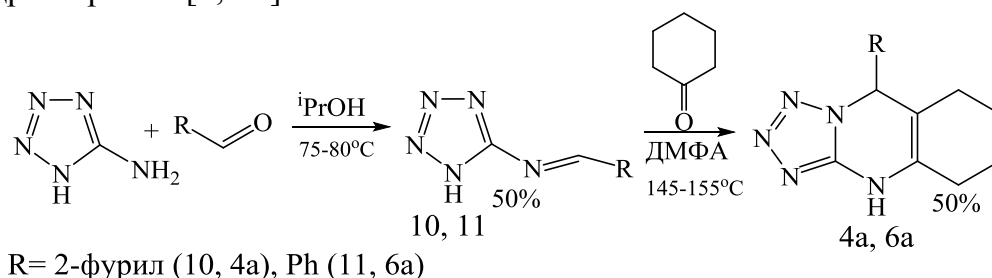
Результаты трехкомпонентной конденсации в различных условиях (в ДМФА и без растворителя) свидетельствуют о различных путях образования тетразолахиназолинов.

2.2. Пути образования гексагидротетразолохиназолинов

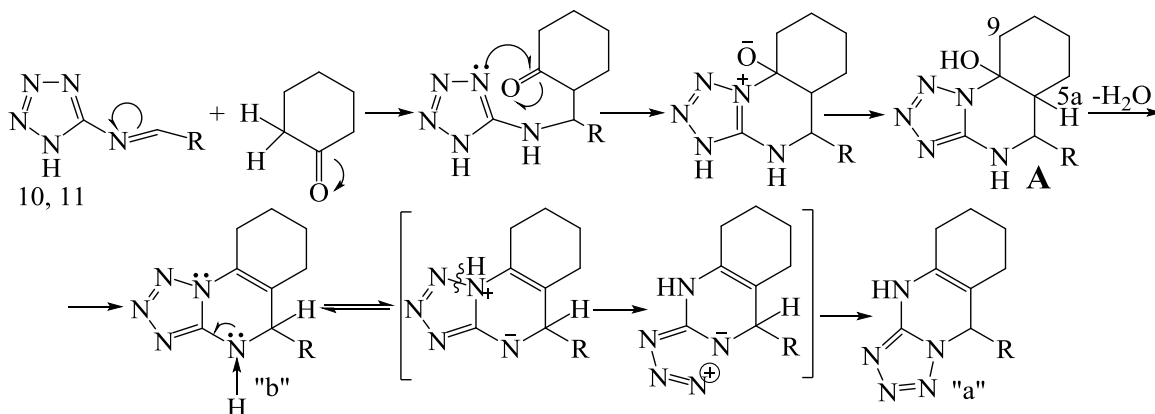
Возможные способы формирования гексагидротетразолохиназолинов можно представить через промежуточное образование α,β -непредельного кетона, альдимины или кетимина и последующую трансформацию интермедиатов.

Присоединение нуклеофила к α,β -непредельному кетону может протекать как 1,2- или сопряженное 1,4-присоединение, что приводит соответственно к региоизомерам «а» и «b» и подтверждено нами результатами двухкомпонентного синтеза последних (раздел 2.1.).

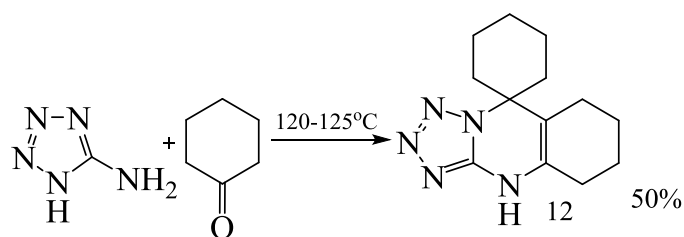
Для подтверждения пути, включающего первоначальное образование альдимины, нами синтезированы возможные интермедиаты - N-фурфуриден- и N-бензилиден-5-амино-1H-тетразолы (**10**, **11**), при взаимодействии которых с циклогексаноном были получены 9-фурил- и 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-b]хиназолины **4a** и **6a**.



Взаимодействие альдимины с циклогексаноном, согласно схеме, приводит к системам с угловым сочленением колец. Образование в нашем случае изомеров линейного строения можно объяснить первоначальным возникновением изомеров углового строения «b» и их изомеризацией азидо-тетразольного типа в термодинамически более стабильные линейные формы «а»:



При попытке синтеза возможного интермедиата (кетимина) - продукта конденсации C-аминотетразола с циклогексаноном был выделен ранее описанный, но полученный в других условиях, спиран 5',6',7',8'-тетрагидро-4'H-спиро[циклогексан-1,9'-тетразоло[5,1-b]хиназолин] (**12**). Строение последнего установлено нами с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (рис.2.2.1.). ЯМР ^{13}C спектр содержит характеристический сигнал спироуглеродного атома (63.7 м.д.).



По данным рентгеноструктурного анализа молекула включает линейно связанные тетразольный, дигидропиримидиновый, циклогексеновый циклы и спиросочлененное циклогексановое кольцо. Приконденсированное циклогексеновое кольцо разупорядочено (заселенность разупорядоченной компоненты 10%, обозначена пунктиром), находится в форме искаженного полукресла, фрагмент его «насыщенной» части приближен к конформации циклогексанового кольца (торсионный угол C(3)-C(4)-C(5)-C(6) составляет -61.6(3)°, фрагмент в области двойной связи почти выплощен - торсионный угол C(3)-C(2)-C(7)-C(6) равен -1.2(3)°. Между атомами C(2)-C(7) имеется двойная связь длиной 1.335 Å. Наличие атома водорода при атоме азота N(5) с длиной связи N(5)-H(5N) 0.882(17) Å подтверждает енаминную форму гидропиримидинового кольца.

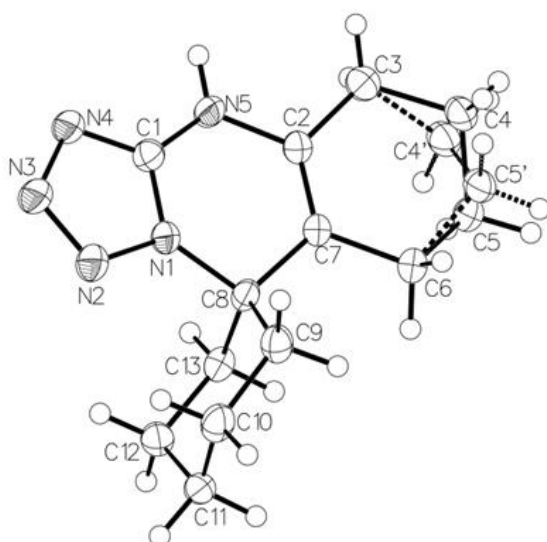
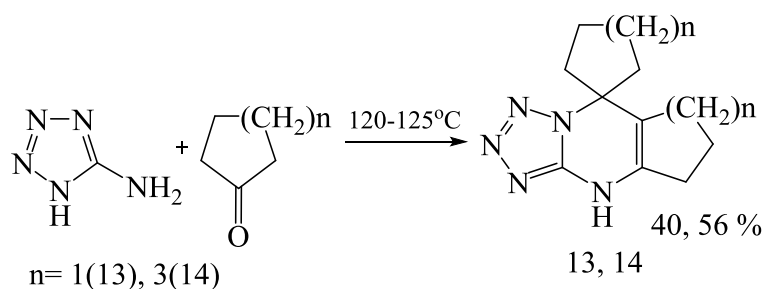


Рис. 3. Общий вид молекулы 5',6',7',8'-тетрагидро-4H-спиро[циклогексан-1,9'-тетразоло[5,1-b]хиназолина] (**12**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).

Ранее не изученные в этой реакции гомологи циклогексанона (циклопентанон и циклогептанон) реагировали аналогично с образованием спиранов **13**, **14**, содержащих в своей структуре тетразолопиримидиновый фрагмент, конденсированный и спиросочлененный алицикл (C₅, C₇). ЯМР ¹H и ¹³C спектры соответствуют строению последних.

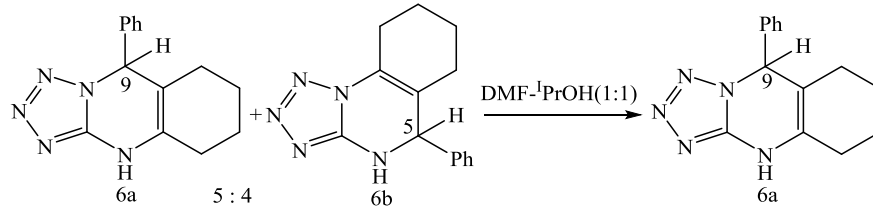


Различная карбонильная активность циклоалканонов из-за конформационных особенностей отражается в выходах спиросоединений **12-14**. Так, с увеличением размера алицикла C_5 - C_7 выходы продуктов заметно растут (от 40 до 56%). Переход от sp^2 -гибридного состояния к sp^3 в реакциях SN циклопентанона затруднен из-за возникновения торсионного напряжения, в то время как такой переход в гомологах C_6 , C_7 выгоден из-за образования скошенных конформаций.

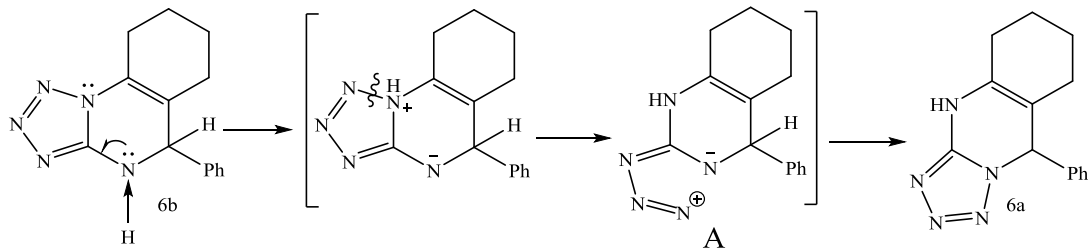
Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что трехкомпонентная циклоконденсация в отсутствие растворителя протекает через альдиминный интермедиат, образование региоизмера «b» с его последующей изомеризацией в «a» форму. Присутствие ДМФА вероятно способствует возникновению α,β -непредельного кетона и дальнейшему формированию региоизомеров «a» и «b».

Для подтверждения наших предположений на примере смеси соединений **6a,b** проведена изомеризация углового изомера в линейный.

При добавлении в кипящий насыщенный раствор смеси изомеров **6a** и **6b** (соотношение 5:4) в ДМФА : iPrOH (1:1) кристаллической затравки 4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-b]хиназолина (**6a**) и медленном охлаждении выделены кристаллы соединения **6a**. В ЯМР 1H спектре последних присутствует синглет протона Н-9 (5.97 м.д.) и исчезает характеристичный для углового изомера сигнал протона Н-5 (6.09 м.д.), что свидетельствует об изомеризации тетразолохиназолина **6b** в **6a**. После выпаривания маточного раствора в остатке изомер **6b** обнаружен не был.



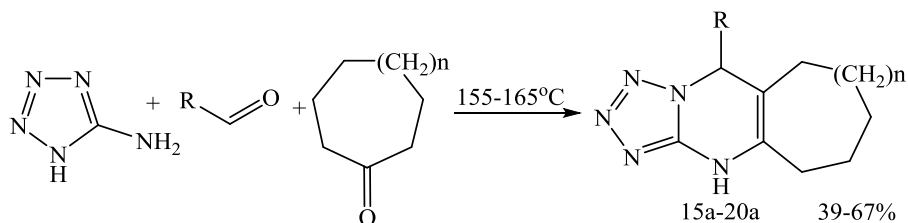
Вероятно в условиях реакции кислый NH – протон пиримидинового цикла изомера «b» мигрирует к эндоциклическому основному атому азота, что способствует гетеролитическому разрыву N-N связи, образованию цвиттер-иона А, дальнейшей циклизации с образованием изомера «a».



Таким образом, трехкомпонентная циклоконденсация протекает полностью селективно при кипячении реагентов в отсутствие растворителя, что позволяет прогнозировать направленный синтез в этих условиях тетразолдигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C_7 , C_8 .

2.3. Синтез гексагидротетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₇, C₈

Трехкомпонентная конденсация (кипячение эквимольных соотношений реагентов) циклоалканонов C₇, C₈, C-аминотетразола и фурфуурола (тиофенового альдегида, бензальдегида), как и предполагалось, привела к образованию замещенных циклогепта- и циклооктатетразолодигидропиримидинов линейного строения **15a-20a**.



n= 1: R= 2-фурил (**15a**), 2-тиенил (**16a**), Ph (**17a**); n= 2: R= 2-фурил (**18a**), 2-тиенил (**19a**), Ph (**20a**)

В ЯМР ¹H спектре полученных соединений присутствуют сигналы NH протонов (с. 8.75-10.07 м.д.), характеристичные синглеты протонов H¹⁰ (с. 6.02-6.31 м.д.) для соединений **15-17**, H¹¹ (с. 6.08-6.43 м.д.) для соединений **20-22**. Спектры ЯМР ¹³C соответствуют строению полученных веществ.

Сигналы в ЯМР ¹³C спектре 11-(2-фурил)циклоокта[d]тетразоло[1,5-а]-4,11-дигидропиримидина (**18a**) отнесены на основании данных HSQC спектра (кросс-пики H⁵/C⁵ 2.55/29.5 м.д., H⁶/C⁶ 1.82/26.3 м.д., H⁷⁻⁹/C⁷⁻⁹ 1.59/27.9, 28.4, 28.8 м.д., H¹⁰/C¹⁰ 2.16/25.7 м.д., H¹¹/C¹¹ 6.19/ 55.9 м.д.) (рис. 2.3.1.).

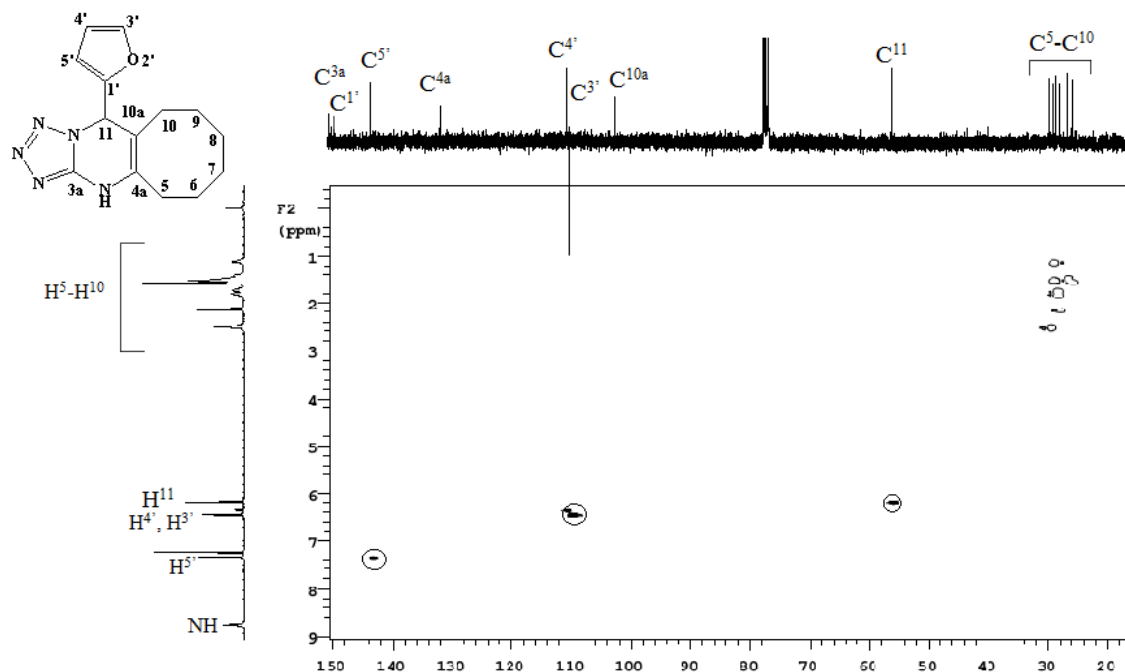


Рис. 2.3.1. HSQC спектр 11-(2-фурил)циклоокта[d]тетразоло[1,5-а]-4,11-дигидропиримидина (**18a**).

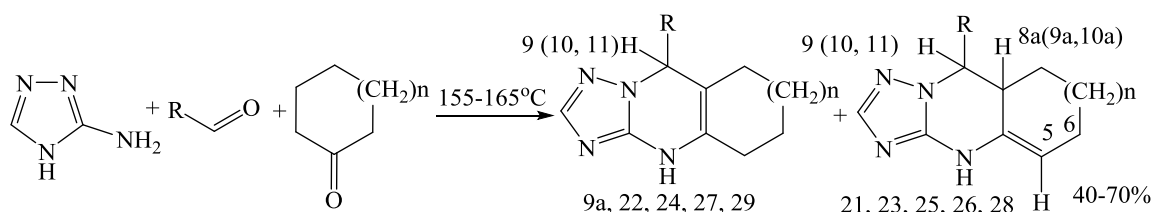
В присутствии ДМФА эта реакция протекает аналогично с образованием с такими же выходами соединений линейного строения **15a-20a**, вероятно через альдиминный интермедиат (стр. 9), что возможно связано с трудностью

образования α,β -непредельного кетона из-за пониженной СН-кислотности цикланонов C_7, C_8 .

Таким образом, осуществлен направленный синтез ранее неизвестных циклогепта(циклоокта)триазолодигидропиримидинов посредством трех-компонентной циклоконденсации С-аминотриазола, фурфурола (тиофенкарбальдегида, бензальдегида) и циклогепта(окта)нона.

2.4. Синтез триазолодигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами $C_6 - C_8$

При взаимодействии С-амино-1,2,4-триазола, бензальдегида (фурфурола) и циклоалканонов C_6-C_8 (кипячение эквимольных количеств реагентов) сохраняется тенденция к формированию систем с линейным сочленением колец циклогекса(циклогепта, циклоокта)триазолодигидропиримидинов **9a, 22, 24, 27, 29**. Однако помимо последних спектрально зарегистрировано образование их изомеров **21, 23, 25, 26, 28**, отличающихся положением двойной связи в алицикле ($C_{4a}-C_5$).



$n=1$: R = Ph (9a, 21), 2-фурил (26); $n=2$: R = Ph (22, 23), 2-фурил (27, 28);
 $n=3$: R = Ph (24, 25), 2-фурил (29)

Замена тетразольного цикла на триазольный отражается в спектрах ЯМР 1H соединений **9a, 22, 24, 27, 29** в смещении метиновых протонов в более сильное поле и появлении сигнала СН-протона триазольного фрагмента. Изомеры **21, 23, 25, 26, 28** идентифицированы в смеси по наличию триплета протона H^5 (6.01-6.65 м.д.) и дублета протона $H^{9(10,11)}$ (4.13-4.89 м.д.).

Один из представителей этого ряда - 9-фенил-4,6,7,8,8a,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин (**21**) был выделен из смеси продуктов в индивидуальном виде путем медленной кристаллизации из насыщенного раствора DMF - 1PrOH (1:1). В спектре гетероядерной спиновой корреляции НМРС отмечены кросс-пики, соответствующие корреляции протона H^5 (6.12 м.д.) с sp^2 -гибридным атомом углерода C^5 (109.0 м.д.), протона H^9 (4.15 м.д.) с sp^3 -гибридным атомом углерода C^9 (62.0 м.д.).

Положение двойной связи в соединении **23** определено с привлечением данных COSY и NOE разностной спектроскопии. В спектре COSY отмечено взаимодействие протона H^{10} (4.15 м.д.) с протоном H^{9a} (2.81 м.д.). В спектре NOE при селективном возбуждении протона H^{10} регистрируется увеличение интенсивности сигналов орто-протона бензольного кольца (7.37 м.д.) и алициклических протонов H^9 (1.60 м.д.), что подтверждает $C_{4a}-C_5$ положение двойной связи.

Структура и конформационные особенности мажорного изомера 11-(2-фурил)циклоокта[d][1,2,4]триазоло[1,5-a]4,11-дигидропиримидина (**29**) однозначно установлены РСА (рис. 2.4.1.). Молекула содержит линейно сочлененные триазольный, дигидропиримидиновый и циклооктеновое кольца с двойной связью

между атомами C(3)-(C10) длиной 1.338 Å. Циклооктеновое кольцо разупорядочено (заселенность разупорядоченной компоненты 48.1(5) %, обозначена пунктиром) и находится в конформации искаженного «кресло-ванна».

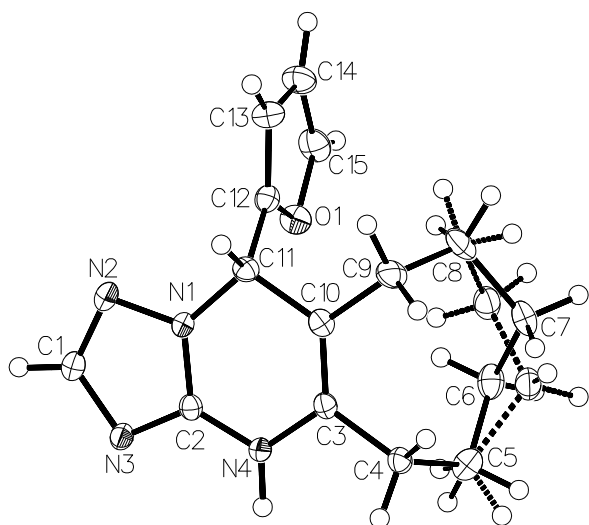


Рис. 2.4.1. Общий вид молекулы 11-(2-фурил)циклоокта[d][1,2,4]триазоло-[1,5-b]4,11-дигидропиримидина (**29**) в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).

Схема образования триазолоцикланодигидропиримидинов **9a, 22, 24, 27, 29** вероятно аналогична описанной выше (стр.9). Изомеры **21, 23, 25, 26, 28**, отличающиеся положением двойной связи в алицикле являются результатом дегидратации интермедиата А с отрывом протона $H^{9(10,11)}$ (а не только H^5). Нельзя исключить и возможность изомеризации образующихся продуктов, чему способствует более основной С-аминотриазол по сравнению с С-аминотетразолом.

Таким образом, трехкомпонентная циклоконденсация С-аминотетразола и С-аминотриазола с выбранными оксосоединениями протекает по общей схеме с образованием тетр(три)азолоцикланодигидропиримидинов линейарного строения. Особенностью реакции с участием С-аминотриазола является сопутствующее образование изомеров с двойной связью $C_{4a}-C_5$ в алицикле.

Антимикробная активность

Известные в литературе сведения по биологической активности азолазинов и их производных предопределили постановку исследований по изучению биоактивности синтезированных нами соединений, содержащих фармакофорные группы.

Противомикробная активность тетразолоцикланопиримидинов **4a, 6a, 14a, 16a, 17a, 19a** в отношении стандартных штаммов грамотрицательных - *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* АПСС 27853 и грамположительных - *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 микроорганизмов была изучена на кафедре микробиологии с вирусологией и иммунологией Саратовского государственного медицинского университета, используя метод двукратных серийных разведений в стандартном мясопептонном бульоне (рН 7.2-7.4, 35-37°С) с концентрациями веществ 25 – 200 мкг/мл.

Установлено, что исследуемые соединения проявляют умеренное антимикробное действие (МИК 100 мкг/мл).

С помощью предикт - программы PASS прогнозирована с вероятностью 65-72% анальгетическая, противосудорожная, противовоспалительная активность полученных веществ.

Выводы

1. Комплексное экспериментальное сравнительное исследование двух-, трехкомпонентного синтеза три-, тетраолоцикландигидропиримидинов привело к выявлению направлений, закономерностей и особенностей реакций (в зависимости от строения реагентов и условий), их селективности, специфичности, к получению ранее неизвестных азолазинов, обоснованию их строения и предпочтительного пути синтеза.

2. При взаимодействии α,β -непредельных кетонов циклогексанового ряда с С-аминотетр(три)азолами образуются региоизомерные гексагидроазолохиназолины линейного и углового строения, соотношение которых колеблется от 1:0 до 10:1 и определяется природой заместителя (фурил, тиенил, фенил). Мажорным всегда является изомер с линейным сочленением колец, который в случае фурилзамещенного субстрата становится единственным. Осуществлено разделение смесей позиционных изомеров методом ВЭЖХ.

3. Трехкомпонентная циклоконденсация (С-аминотетразол-альдегид-цикланон) является способом полностью селективного синтеза линейно построенных тетраоло-4,7-дигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами C_6-C_8 и выгодно отличается от двухкомпонентного по общему выходу конечных продуктов и препаративному проведению. В реакциях с С-аминотриазолом, наряду с триазолоцикландигидропиримидинами, содержащими 1,4-дигидропиримидиновый фрагмент (мажорный продукт), образуются изомерные им системы с двойной связью $C_{4a}-C_5$.

4. При взаимодействии С-аминотетразола с цикланонами получены ранее неизвестные спироциклоалкантиазолопиримидины, содержащие тетраолодигидропиримидиновый фрагмент и приконденсированный и спиросочлененный циклопентановое (циклогептановое) кольца.

5. Предложены обоснованные пути образования гексагидротетразолохиназолинов посредством получения возможных интермедиатов (альдимины) и изучения изомеризации азидо-тетразольного типа.

6. На основе спектральных данных и РСА установлены структура, конформационные особенности, тип сочленения колец, положение двойных связей, энантичная форма вновь синтезированных азагетероциклов.

7. Среди полученных соединений обнаружены вещества, обладающие умеренной антимикробной активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях: Статьи в журналах перечня ВАК

1. Трехкомпонентный синтез тетраолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C_6-C_8 / А.А. Матвеева, Н.О. Борисова, Н.В. Поплевина, А.П. Кривенько // Химия гетероциклических соединений. - 2012. - №12. - С. 2000-2002.

2. Реакции диеновых производных циклогексана с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / Т.В. Гулай, А.А. Матвеева, А.Г. Голиков, А.П. Кривенько // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. - 2012. - Т.1, вып. 1. - С. 3-5.

3. Матвеева, А.А. Кристаллическая структура 9-(фуран-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,3,4]тетразоло[1,5b]-хиназолина / А.А. Матвеева, П.В. Решетов, А.П. Кривенько // Журнал структурной химии. - 2013. - № 3. - С. 588-590.

Статьи в сборниках и тезисы докладов

4. Матвеева, А.А. Синтез и строение потенциально биологически активных азолохиназолинов на основе илиденциклогексанонов и аминоазолов / А.А. Матвеева // Изв. вузов. Прикладная химия и биотехнология. - 2011. - №6. - С. 20-24.

5. Синтез замещенных бензимидазохиназолинов / И. Э. Варшаломидзе, А.А. Матвеева, А.Г. Голиков, А.П. Кривенько // Новые направления в химии гетероциклических соединений: материалы междунар. конф. – Кисловодск, - 2009. - С. 197.

6. Матвеева, А.А. Первый пример взаимодействия дибензилиденциклогексанона с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / Т. В. Гулай, А. А. Матвеева, А. Г. Голиков // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: межвузовский сб. научн. тр. VII Всерос. конф. – Саратов, - 2010. - С. 70-71.

7. Матвеева, А.А. Конденсация карбонильных соединений с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом в синтезе тетразолахиназолинов / А.А. Матвеева, А.А. Матикенова, А.П. Кривенько // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: межвузовский сб. научн. тр. VIII Всерос. конф. – Саратов, - 2011. - С. 61-63.

8. Матвеева, А.А. Синтез и строение гидро-4Н-спиро[1,2,3,4]тетразоло[5,1-b]5,6-циклоалкапиримидин-7,1-циклоалканов / А.А. Матикенова, А.А. Матвеева // Спецпроект: «Аналіз наукових досліджень»: матеріали VII міжнар. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ, - 2012. - Т 5. - С. 94-96.

9. Матвеева, А.А. Антимикробная активность замещенных гидро-тетразолоцикланопиримидинов / А.А. Матвеева, С.В. Райкова, Г.Л. Шуб // Химия биологически активных веществ: межвузовский сб. научн. тр. Всерос. школы-конф. – Саратов, - 2012. - С. 98-99.

10. Матвеева, А.А. Синтез и строение потенциально биологически активных тетразолахиназолинов / А.А. Матикенова, А.А. Матвеева, А.П. Кривенько // Химия биологически активных веществ: межвузовский сб. научн. тр. Всерос. школы-конф. – Саратов, 2012. С. 100-101.

11. Синтез и пути образования триазолохиназолинов / Н.О. Борисова, А.А. Матвеева, Н.В. Поплевина, А.П. Кривенько // Химия биологически активных веществ: межвузовский сб. научн. тр. Всерос. школы-конф. – Саратов, - 2012. - С. 49-50.

12. Поиск фармакологически активных веществ в ряду три(тетр)-азолоцикланопиримидинов / А.А. Матвеева, А.А. Матикенова, Н.О. Борисова, Г.Л. Бурыгин, А.П. Кривенько // Фармобразование-2013: сб. материалов 5-й Междунар. научн.-методич. конф., - Воронеж, - 2013. - С. 407-410.

13. Матвеева, А.А. Синтез тетразолахиназолинов в условиях микроволновой активации / А.А. Матвеева, М.Ю. Борисова, В.С. Бойко // Современные проблемы

теоретической и экспериментальной химии: межвузовский сб. научн. тр. IX Всерос. конф., - Саратов, - 2013. - С. 52-53.

14. Матвеева, А.А. Синтез и строение азолохиназолинов на основе илиденциклогексанонов и аминоказолов / А.А. Матвеева // Химия в современном мире: тез. докл. V Всерос. конф. – Санкт-Петербург, - 2011. - С. 402-403.

15. Матвеева, А.А. Особенности взаимодействия дибензилиденциклогексанона с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром / Т.В. Гулай, А.А. Матвеева // Ломоносов-2010: материалы междунар. молодежного научн. форума. – Москва, - 2010. [Электронный ресурс] Секция «Химия». М.: Макс Пресс. 2010. 1 электрон. Опт. Диск (DVD-ROM).

16. Синтез и строение изомерных (функционально)замещенных азолохиназолинов / А.П. Кривенько, И.Э. Варшаломидзе, Н.В. Поплевина, Т.В. Гулай, А.А. Матвеева, А.Г. Голиков, В.В. Сорокин // тез. докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград, - 2011. - С. 253.

17. Матвеева, А.А. Изучение антимикробной активности три(тетра)-азолохиназолинов с линейно связанными нитрогетарильными заместителями / О.В. Пакулите, А.А. Матвеева, Г.Л. Бурьгин // Молодые ученые – здравоохранению: 73-я студенческая межрегион. научн.-практ. конф. – Саратов, - 2012. - С. 336-337.

18. Трехкомпонентная циклоконденсация в синтезе азолоцикланопиримидинов / А.А. Матвеева, Н.А. Батова, Н.О. Борисова, А.П. Кривенько // Современные проблемы химической науки и образования: материалы Всерос. конф. – Чебоксары, - 2012. - Т.1. - С. 130-131.

19. Матвеева, А.А. Трехкомпонентный синтез тетраолоцикланопиримидинов / А.А. Матвеева, Н.А. Батова // Ломоносов – 2012: материалы Междунар. молодежного научн. форума. – Москва, 2012. С. 353. [Электронный ресурс] Секция «Химия». М.: Макс Пресс. 2012. 1 электрон. Опт. Диск (DVD-ROM).