

На правах рукописи



ВАРШАЛОМИДЗЕ ИНГА ЭДУАРДОВНА

**СИНТЕЗ, (СТЕРЕО)СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ
ИЗОМЕРНЫХ АЗОЛОХИНАЗОЛИНОВ И ЦИКЛАНОПИРАЗОЛИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Саратов - 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО “Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского”
на кафедре органической и биорганической химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Кривенько Аделя Павловна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Древко Борис Иванович

кандидат химических наук
Щелочкова Оксана Анатольевна

Ведущая организация: Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова (**г. Москва**)

Защита состоится 18 ноября 2010 года в 14⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном
университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу:
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского

Автореферат разослан 12 октября 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент

Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Продолжающееся в настоящее время бурное развитие синтетической органической химии обусловлено, в основном, поиском новых соединений с оригинальной структурой, обладающих комплексом прогнозируемых свойств. Особенно велика потребность в подобных соединениях у фармацевтической промышленности. Среди гетероциклических соединений, фрагментарно встречающихся как в известных лекарственных препаратах, так и в природных веществах, важную роль играют азотсодержащие гетероциклы: хиназолины, пиримидины, пиразолины, азолы.

Особую группу представляют частично гидрированные азагетероциклы из-за особенностей пространственного и электронного строения. Это делает их удобными моделями для стереохимических исследований, изучения таутомерных превращений, взаимного влияния циклов.

Одним из методов синтеза азотсодержащих гетероциклических систем является конденсация карбонильных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Значительное число публикаций посвящено синтезу азагетероциклов с использованием поликарбонильных соединений, α,β -непредельных кетонов ди- и полидентных реагентов – гидразинов, аминоазолов, в частности, 3-амино-1,2,4-триазола, аминобензимидазола, родственных веществ. Появились обзорные работы, обобщающие результаты исследований последних лет [Успехи химии. 2008. Т. 77. №8., Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2008]. Однако до сих пор малоизученными оставались вопросы регио- и стереонаправленного синтеза на основе оксосоединений указанного типа, гетероциклических ансамблей, сочетающих линейно связанные и конденсированные N, O, S – содержащие гетероциклические фрагменты, а так же включающие циклогептановое кольцо. Исследования в указанном направлении актуальны, т.к. способствуют развитию теоретических и прикладных аспектов химии гетероциклических и карбонильных соединений.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г.Чернышевского по теме «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими и биологическими свойствами (рег. № 3.4.03)».

Цель работы. Синтез аннелированных азотсодержащих гетероциклов на основе диеноновых производных циклогексана, циклогептана и ди-, полинуклеофильных азотсодержащих реагентов (гидразины, аминотриазол, аминобензимидазол), установление их (стерео)строения, выявление регио- и стереонаправленности реакций.

Научная новизна и практическая значимость. Синтезированы ранее неизвестные кросс–сопряженные диеноновые производные циклогексана и

циклогептана (диеноны), содержащие гетарильный (тиенильный, фурильный) и арильные (C_6H_5 , $o\text{-}FC_6H_4$, $o\text{-}ClC_6H_4$, $o\text{-}MeC_6H_4$) заместители и установлена их *E,E*-конфигурация.

При взаимодействии диенонов с гидразинами получены изомерные *транс*-гексагидроиндазолы, циклогепта[с]пиразолины, соотношение которых определяется природой терминальных заместителей.

В условиях однократного синтеза (диенон, гидразин, уксусная кислота) образуются *N*-Ас-гексагидроиндазолы *транс*- и *цис*- конфигурации.

Изучены реакции диенонов несимметричного строения с азолами (3-амино-1,2,4-триазол, 2-аминобензимидазол), установлены состав, соотношение образующихся гексагидротриазолохиназолинов и гексагидробензимидазоло-хиназолинов, их строение (тип сочленения колец, положение атомов азота в триазольном фрагменте, положение замещающих групп). Спектрально зарегистрировано образование, наряду с линейно аннелированными триазолохиназолинами, бензимидазолхиназолинами, их аналогов углового строения. В отдельных случаях получены индивидуальные соединения, региоизомеры линейного строения отделены от угловых аналогов, выделены в чистом виде (ВЭЖХ), что создает перспективу изучения их биологической активности.

Выявлены некоторые закономерности реакций диенонов с аминокосолами:

- из триазолохиназолинов с различным типом сочленения колец мажорным является линейный изомер вероятно, из-за большей стабильности 1,4-дигидропиримидинового фрагмента по сравнению с 1,2-дигидропиримидиновым,
- реакции диенонов с реагентами гуанидинового типа (3-амино-1,2,4-триазол, 2-аминобензимидазол) имеют общий характер и приводят к образованию одинакового числа, типа и соотношения региоизомерных азолохиназолинов,
- реакции фурилзамещенных диенонов протекают региоспецифично с образованием одного из возможных изомеров,
- наличие электронакцепторного заместителя в орто-положении бензольного ядра субстрата приводит к равновероятной атаке нуклеофила по обоим альтернативным электрофильным центрам и как результат к образованию региоизомеров в равных количествах.

Получены продукты *N*-ацилирования (*N*-ацилтриазолохиназолины) и дегидрирования триазолохиназолинов (тетрагидротриазолохиназолины).

В спектрах новых соединений (ИК-, ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , HSQC, NOESY), выделены ключевые сигналы для отнесения их строения, что может быть использовано для установления строения родственно построенных веществ. Предложены и обсуждены вероятные схемы реакций.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу *o*-*R*-фенилзамещенных диеноновых производных циклогексана и циклогептана (диенонов);

- изучению реакций диенонов с ди- и полинуклеофильными реагентами (гидразингидрат, фенилгидразин, 3-амино-1,2,4-триазол, 2-аминобензимидазол), выявлению их регионаправленности;
- получению региоизомерных би-, три-, тетрациклических систем ряда гексагидроиндазола, циклогепта[с]пиразолина, триазолохиназолина, бензимидазолхиназолина, выявлению их соотношения в зависимости от строения реагентов;
 - синтезу N-R-гексагидроиндазолов *транс*- и *цис*- конфигурации;
 - изучению реакций триазолохиназолинов (ацилирование, ароматизация);
 - изучению (стерео)строения полученных новых соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на V, VI Всероссийских конференциях молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 2005, 2007, 2010), XIV, XVII Международных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2007, 2010), XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), XI Международной научно-технической конференции “Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений” (Волгоград, 2008), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования» (Курск 2009), XIX Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2009), XLVI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ: в том числе 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК, глава в монографии (в соавторстве), 9 статей в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, выводы, список использованных источников из 102 наименований, 16 таблиц, 9 рисунков. Приложение содержит 26 стр.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю, заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору химических наук, профессору **Кривенько Адель Павловне**; д.х.н., профессору Голикову А.Г., к.х.н. Поплевиной Н.В. за помощь в интерпретации спектральных данных.

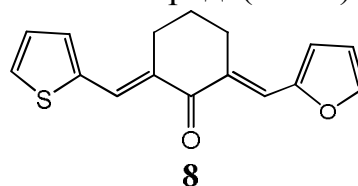
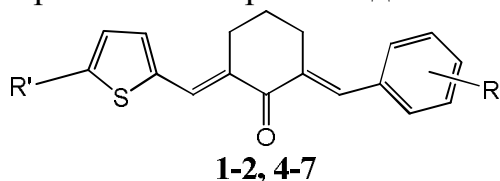
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и строение дилиденциклоалканонов

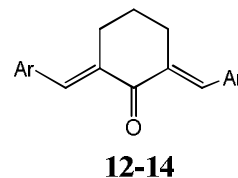
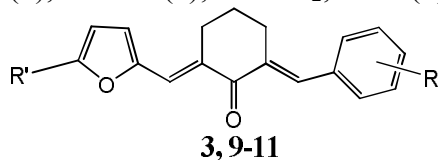
Ключевыми соединениями для построения на их основе азотсодержащих гетероциклов явились кросс–сопряженные диеноновые производные циклогексана и циклогептана, отличающиеся природой терминальных заместителей (фурильные, тиенильные, арильные) при их различной вариантности, в том числе содержащие электронодонорные и электроноакцепторные группы в различных положениях бензольного и гетероколец.

Впервые осуществлен синтез *орто*-F(Cl, Me)-фенилзамещенных диенонов (1-3). Для выявления закономерностей в реакционной способности и спектральных отнесений в ряду однотипно построенных соединений получены ранее известные диеноны (4-14): тиенилсодержащие (4-7), диенон (8) с различными гетероциклическими фрагментами (тиенил, фурил), фурилсодержащие (9-11), диеноны симметричного строения (12-14).

Впервые синтезированы диеноны циклогептанового ряда(15-18).

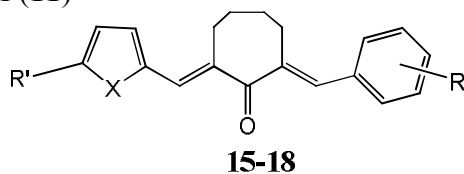


R'=H: 2-F (1), 2-Cl (2), R = H (4), 3-NO₂ (5), 4-OMe (6); R'=NO₂, R=H (7)



R'= H: R=2-Me(3), R = H (9), 4-OMe (10); R'=NO₂, R=H (11)

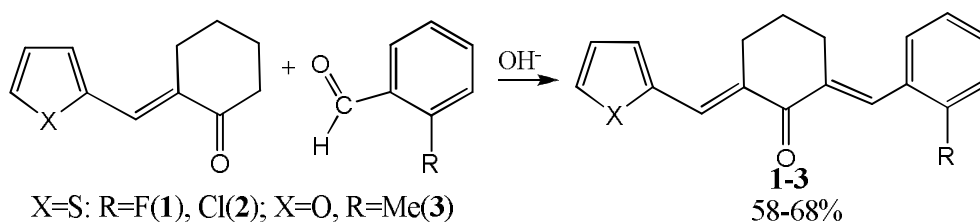
Ar = Ph (12), Th (13), Fu (14)



X=O, R=R'=H (15); X=S, R=R'=H (16); X=O, R=NO₂, R'=H (17); X=O, R=H,

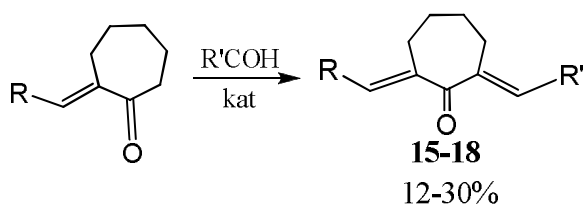
R'=NO₂ (18)

Диеноны, имеющие в *орто*-положении бензольного кольца атом фтора(1), хлора(2), метильную группу(3), получены с выходами 58-68%, кротоновой конденсацией тиенилиден(фурилиден)циклогексанонов с 2-фтор(хлор,метил)бензальдегидами в условиях основного катализа (NaOH).



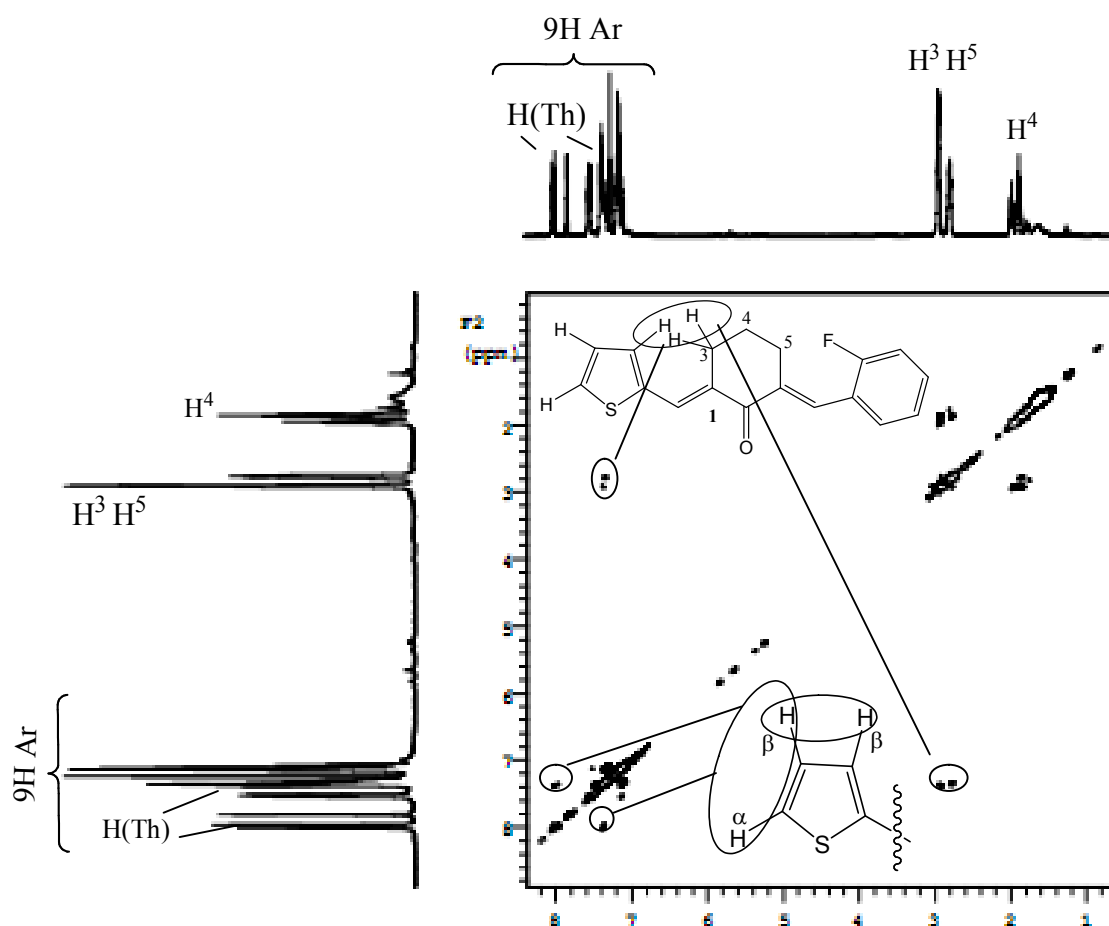
На основании ИК спектров ($\nu_{\text{C=O}}$ 1680-1653 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ 1607-1557 cm^{-1} , $\delta_{\text{C=CH}}$ 968-984 cm^{-1}), положения химических сдвигов винильных протонов в спектрах ЯМР ^1H (7.81-8.04 м.д.) и данных NOESY Н-Н спектра им приписана *E,E*-конфигурация. Наличие в NOESY спектре диенона 1 (Рис. 1.1.) кросс-пика между дублетом протона H^3 (2.75-2.94 м.д.) и сигналом β -протона гетерокольца (7.35-7.39 м.д.) свидетельствуют о взаимодействии между ними.

7-Арилметилен-2-гетарилметиленциклогептаноны **15-18** получены кротоновой конденсацией соответствующих моноеновых производных с альдегидами в условиях щелочного (для диенонов **15-17**) или кислотного катализа для диенона **18**, содержащего 5-нитрофурильный радикал.



R=Ph: R'=Fu (**15**), R'=Th (**16**), R'=5-NO₂Fu(**18**); R=Fu, R'=5-NO₂C₆H₄ (**17**).

При этом наблюдается резкое уменьшение выходов продуктов реакций (~30%), что обусловлено пониженной метиленовой активностью циклогептанона, вследствие реализации невыгодных заслоненных конформаций.



Ри

с. 1.1. Спектр NOESY Н-Н 2-тиенилиден-6-(2-фторфенилметилен)циклогексана (1) (Varian 400, CDCl₃).

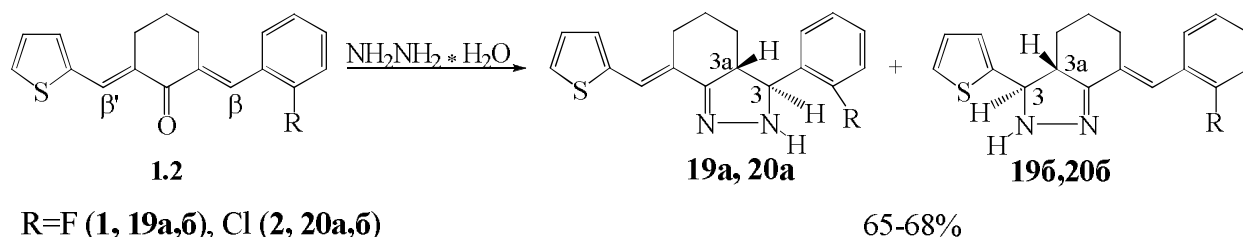
2. Реакции диенонов с гидразинами

2.1. Синтез и строение цикланопиразолинов

Ранее было показано, что при взаимодействии с гидразингидратом диенонов, содержащих циклогексановое кольцо и терминальные тиенильный и арильный заместители, образуются смеси региоизомерных *транс*-гексагидро-2Н-индазолов с подавляющим преобладанием тиенилиденсодержащих изомеров независимо от электронного влияния и положения замещающих групп в ароматическом цикле (4-OMe, 3-NO₂).

Нами получены новые данные по изучению регионаправленности реакций с гидразинами тиенил(фурил)арилсодержащих диенонов **1-3**, имеющих атом F, (Cl, Me-группу) в *орто*-положении бензольного цикла.

Особенностью реакций диенонов **1, 2** с гидразингидратом (70-80⁰С, пропанол-2), является образование в одинаковых количествах региоизомерных гексагидроиндазолов – 3-(2-фторфенил)-7-тиенилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (**19а**), 3-тиенил-7-(2-фторфенилметилен)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазола (**19б**) и их *орто*-хлорфенилсодержащих аналогов **20а** и **20б** с суммарными препаративными выходами 65-68%.

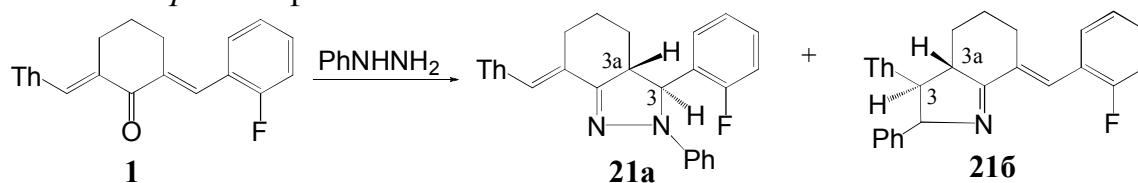


В спектре ЯМР ^1H региоизомерных смесей протон H^3 проявляется в виде двух дублетов, а положение протонов H^3 и H^{3a} свидетельствует об их *транс*-расположении. Соотношение региоизомеров а:б составляет 1:1 (по интегральной интенсивности протонов H^3).

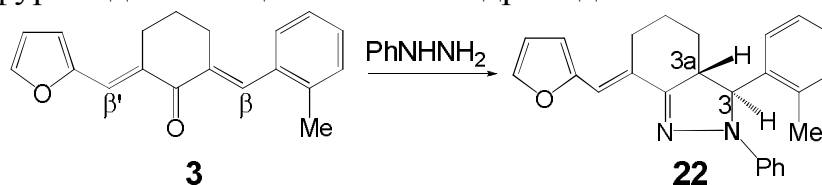
Введение в *орто*-положение бензольного кольца атома фтора или хлора способствует вовлечению в реакцию β' углеродного атома субстрата, вероятно за счет стерического и электронного влияния, затрудняющего нуклеофильную атаку по β -атому.

Полученные данные являются первым примером равновероятной азациклизации несимметричных диенонов под действием гидразина, что возможно при наличии сравнимых по активности реакционных центров (β и β').

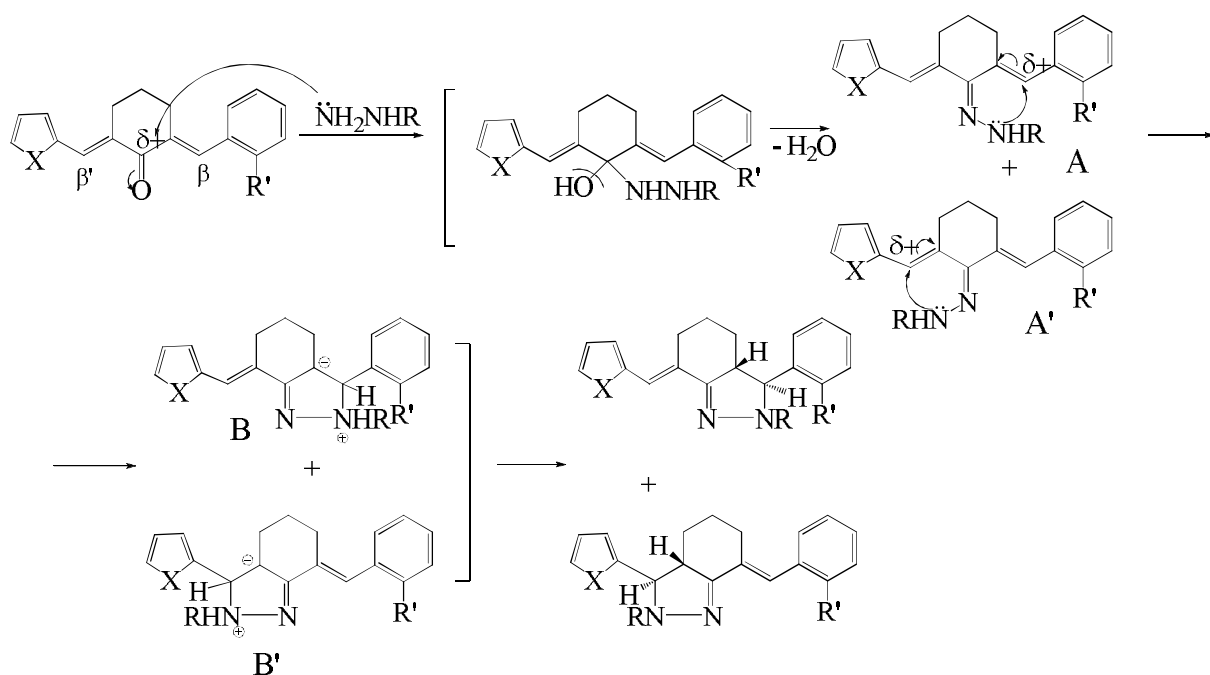
При замене гидразина на менее нуклеофильный фенилгидразин тенденция к образованию двух региоизомеров сохраняется, однако реакция протекает предпочтительно с участием арилметиленового фрагмента и соотношение региоизомеров составляет **21a:21б** = 5:1. Слабый нуклеофил реагирует избирательно, возможно из-за донорно-акцепторного взаимодействия N-фенильного и *орто*-F-фенильного заместителей.



Реакция 6-(2-метилфенилметилен)-2-фурфуриденциклогексанона **3** с фенилгидразином протекает региоспецифично с образованием только одного из изомеров – фурфуридензамещенного гексагидроиндазола **22**.

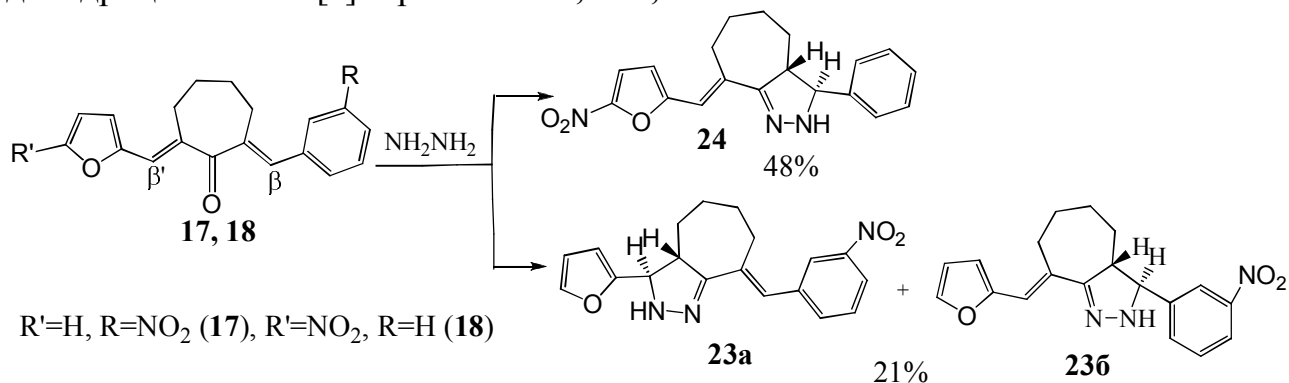


Вероятная схема образования гексагидроиндазолов предполагает первоначальное возникновение изомерных гидразонов А и А' с последующей внутримолекулярной атакой аминогруппы по β и β' атомам с образованием биполярных ионов В и В', стабилизирующихся за счет N–C 1,3-внутримолекулярного переноса протона.



Орто-хлор(фтор) атомы фенильных заместителей отталкивают электронную пару азота в гидразонном интермедиате и стерически затрудняют подход NHR группы к реакционному центру β (Ван-дер-ваальсов радиус $F=1.47 \text{ \AA}$, $Cl=1.75 \text{ \AA}$).

Для успешного течения реакции циклогептадиенонов **17**, **18** с гидразингидратом потребовалось по сравнению с циклогексановыми аналогами значительное увеличение концентрации реагента до 1:20, вместо традиционных 1:5. В результате реакции были получены *транс*-дигидроциклогепта[с]пирозолы **23a**, **236**, **24**.

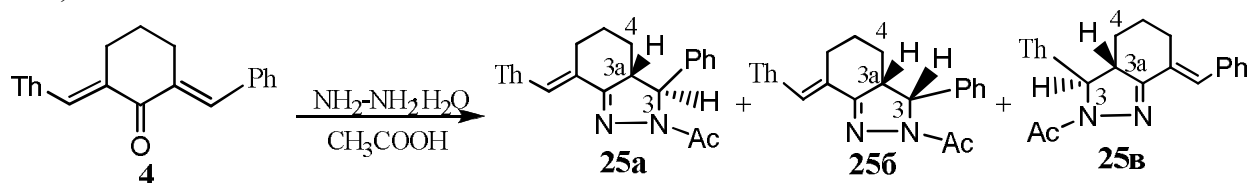


Диенон **18**, содержащий 5-нитрофурильный заместитель, (аналогично циклогексановому аналогу) реагирует региоспецифично с участием β -реакционного центра, вероятно из-за электронакцепторного влияния нитрогруппы и сопряжения.

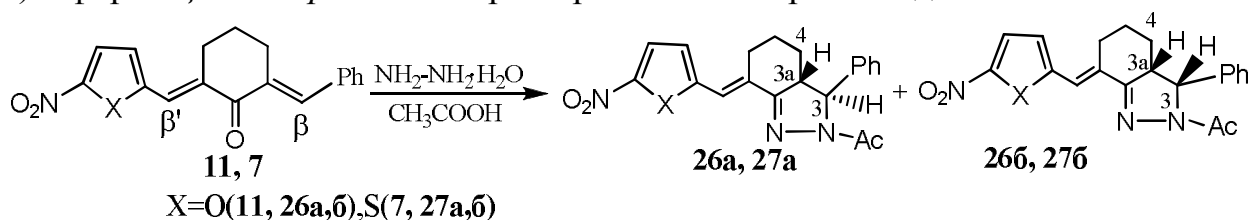
2.2. Синтез и строение N-Ас-гексагидроиндазолов

Большинство известных к настоящему времени гексагидроиндазолов отнесены к *транс*-формам. Относительно *цис*-изомеров имеются лишь единичные публикации.

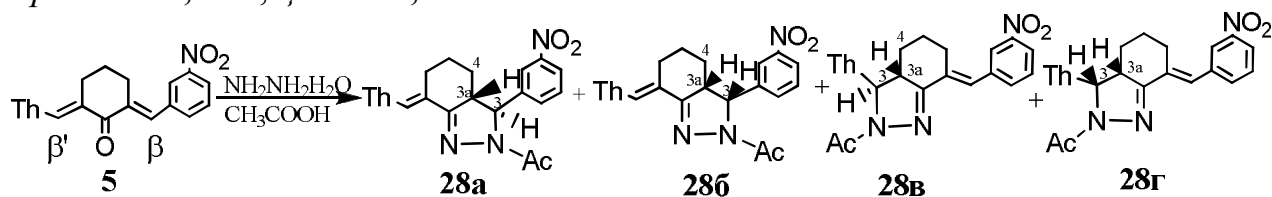
Нами показано, что одnoreакторный синтез (диенон, гидразин, уксусная кислота) приводит к образованию *транс*- и *цис*-изомеров N-Ас-гексагидроиндазолов. Этот метод применим только для субстратов, устойчивых в кислых средах. Кетон **8**, содержащий ацидофобный фурановый цикл, в условиях реакции осмоляется. В случае кетона **4** мажорным продуктом является *транс*-2-ацетил-3-фенил-5-тиенилиденгексагидроиндазол **25а** (а:б:в = 11:1:2).



Введение 5-нитрогетарильной группы (диеноны **7**, **11**) оказалось весьма конструктивным, что выразилось в азицилизации с участием только бензилиденового заместителя с образованием гексагидроиндазолов (**26а,б**, **27а,б**) в форме *цис*- и *транс*-изомеров практически в равных долях.



При использовании 3-нитрофенилметилензамещенного диенона **5** наблюдается образование всего ожидаемого набора гексагидроиндазолов – *транс*- **28а**, **28в**, *цис*- **28б**, **28г** в соотношении 6:3:4:1.



Такой результат, учитывая аналогии, можно объяснить положением гетарильных фрагментов в плоскости связей C=C-C=O, а арильного – под углом, что приводит, из-за различия в степени сопряжения, к существенному различию в активности реакционных центров (β, β'). Введение электроноакцепторного заместителя в гетерокольцо (соединения **7**, **11**) приводит к смещению электронной плотности по цепи сопряжения с β реакционного центра и атака нуклеофила протекает избирательно с образованием продуктов **26** и **27**.

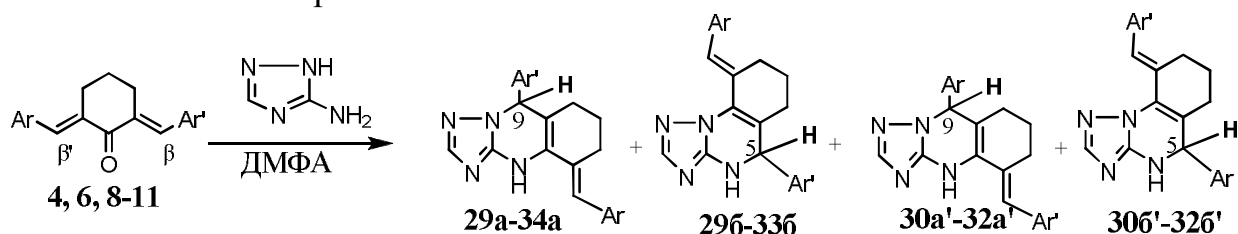
Полученные результаты являются новым примером образования мало представленных в литературе *цис*-изомеров гексагидроиндазолов.

3. Реакции диенонов с аминазолами

Диеноны алициклического ряда несимметричного строения в реакции с азолами ранее не изучались. Их использование предполагало образование аннелированных хиназолинов, ядро которых входит в состав обширной группы алкалоидов.

3.1. Синтез гексагидротриазолохиназолинов. Реакции диенонов с аминотриазолом

Нами впервые осуществлена реакция 3-амино-1,2,4-триазола и диеноновых производных циклогексана **4**, **8-11** (кипячение эквимольных количеств реагентов в ДМФА). Методами ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, NOESY установлено, что при этом образуются региоизомерные гексагидротриазолохиназолины, различающихся типом сочленения колец: линейное (**29-34a**, **30-32a'**) и угловое (**29-33b**, **30-32b'**) и положением замещающих групп при атомах С-5 и С-9. Четыре изомера образуются при использовании в качестве субстратов диенонов **4**, **6**, **8**, содержащих тиенильный заместитель. Для субстратов **9** и **10** с фурильным заместителем характерно образование двух типов изомеров, для нитрофурилзамещенного диенона **11** – одного линейного изомера.

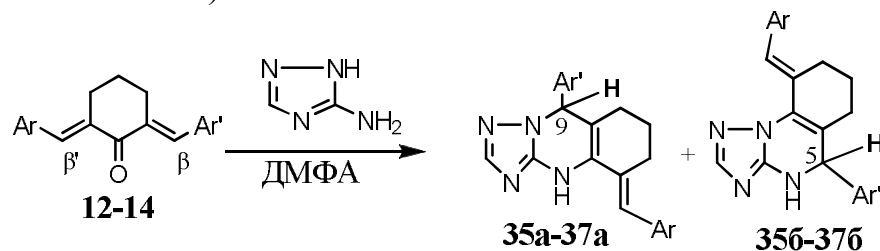


Ar=Fu, Ar'=Ph (**9,29a,b**), Ar=Th, Ar'=Ph (**4, 30a,a',b,b'**), Ar=Fu, Ar'=Th (**8, 31a,a',b,b'**), Ar=Th, Ar'=(4-OMe) C_6H_4 (**6, 32a,a',b,b'**), Ar=Fu, Ar'=(4-OMe) C_6H_4 (**11,33a,b**), Ar=(5-NO $_2$)Fu Ar'=Ph (**12,34a**).

В ЯМР ^1H спектре при угловом сочленении колец (триазолохиназолины **29b-33b**, **35b-37b**, **30b'-32b'**) синглеты NH-протона проявляются в более высоком поле по сравнению с линейными аналогами (соединения **29a-37a**, **30a'-32a'**). Характеристичными являются синглеты протонов H 9 при 5.76-6.13 м.д. (соединения a,a'), H 5 при 5.45-6.02 м.д. (соединения б,б') меньшей интенсивности.

Для отнесения сигналов в спектрах нами проведена реакция с 3-амино-1,2,4-триазолом симметричных диенонов: 2,6-дипенилиденциклогексанона

(12), (известная ранее) и 2,6-дитиенилиден(фурфурилиден)циклогексанонов (13,14)(ранее не описанная).



Ar=Ar'=Ph (12, 35a,б), Ar=Ar'=Th(13, 36a,б), Ar=Ar'=Fu(14, 37a,б).

В ЯМР ^1H спектре, наряду с интенсивным сигналом протона H^9 (5.79 м.д.) для известной линейной системы – 5-бензлиден-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (35a) – присутствует сигнал меньшей интенсивности протона H^5 (5.64 м.д.) ангулярной формы 35b. Аналогичная закономерность наблюдается и для тиенил – 36a (H^9 6.13 м.д.), 36b (H^5 5.60 м.д.) и фурил – 37a (H^9 5.92 м.д.), 37b (H^5 5.80 м.д.) содержащих гексагидротриазолохиназолинов.

В спектре NOESY (рис. 3.1.1.) отмечено взаимодействие протонов H^9 (соед. 35a), H^5 (соед. 35b) с *орто*-протоном фенильного заместителя и H^8 и H^6 протонами соответственно. Отсутствие взаимодействия протона H^9 (соед. 35a) и винильного протона (35b) с протоном триазольного цикла определило 1,2,4-положение атомов азота в триазольном цикле.

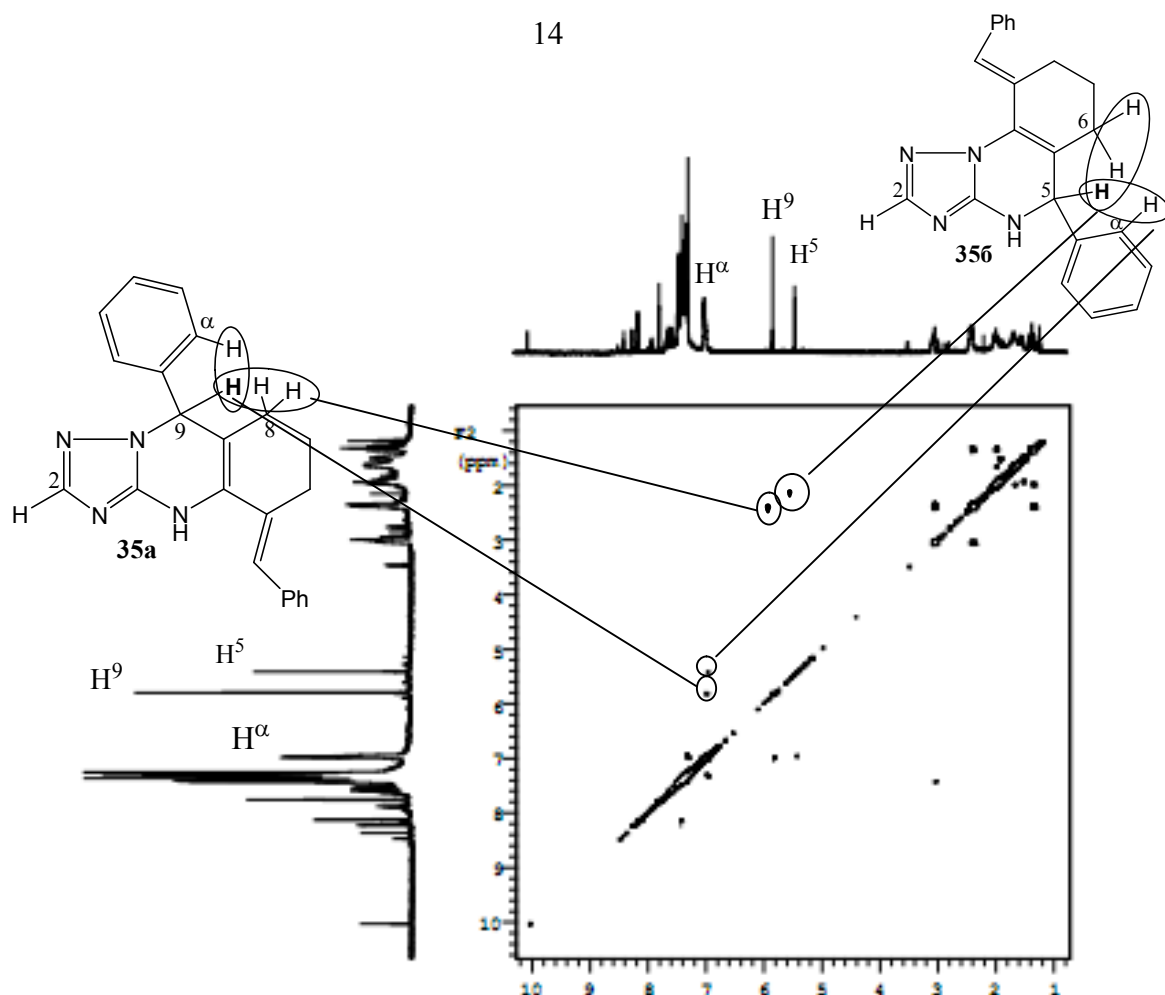
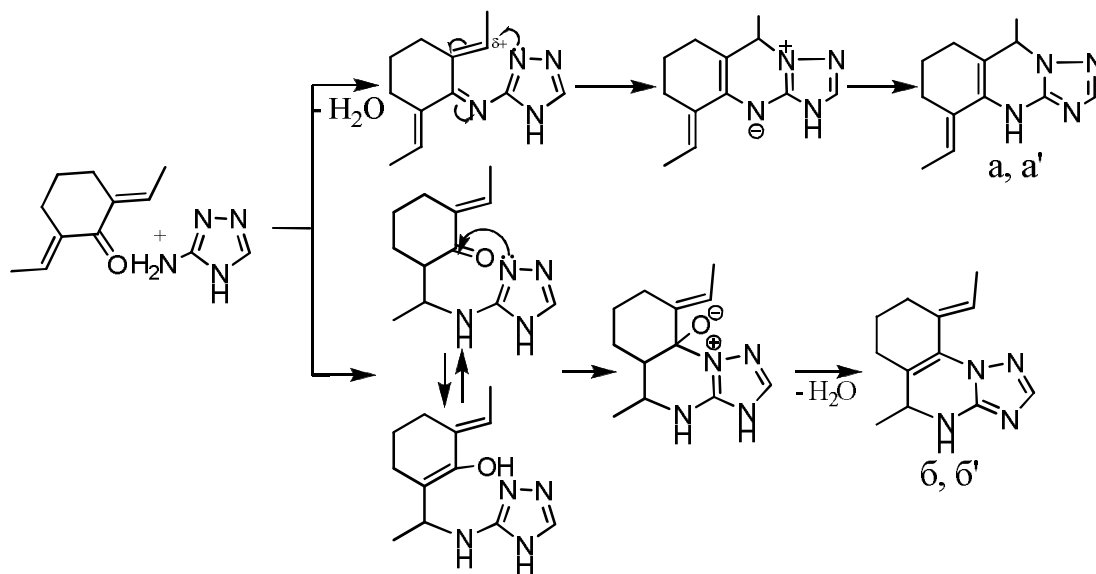


Рис. 3.1.1. Спектр NOESY H-H смеси региоизомеров 5-бензилиден-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**35a**) и 9-бензилиден-5-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (**356**) (Varian 400, CDCl₃).

Во всех рассмотренных примерах в смеси региоизомеров преобладающими являются соединения линейной формы *a*, *a'*, вероятно из-за большей термодинамической устойчивости 1,4-дигидропиримидинового цикла по сравнению с 1,2-дигидропиримидиновым (*b*, *b'*)

Формирование пиримидинового кольца как ключевого фрагмента образующихся триазолохиназолинов вероятно протекает по двум альтернативным направлениям, как нуклеофильное замещение оксо-группы при первичной нуклеофильной атаке NH₂- группы реагента по карбонильному атому углерода (региоизомеры *a*, *a'*), либо как сопряженное 1,4-присоединение по C=C-C=O связям (региоизомеры *b*, *b'*) с последующей азациклизацией с участием наиболее нуклеофильного атома азота N₂ триазольного цикла.



При перекристаллизации смеси изомеров **30a**, **30b**, **30a'**, **30b'** (ДМФА, бензол) удалось отделить триазолохиназолины линейного строения (**30a**, **30a'**) от их ангулярных аналогов.

Соединения **35a**, **35b**, значительно различающиеся по временам удерживания, были разделены методом ВЭЖХ.

На рисунке 3.1.2. приведен спектр ЯМР ¹H смеси изомеров **35a**, **35b** и индивидуальных веществ **35a** и **35b**.

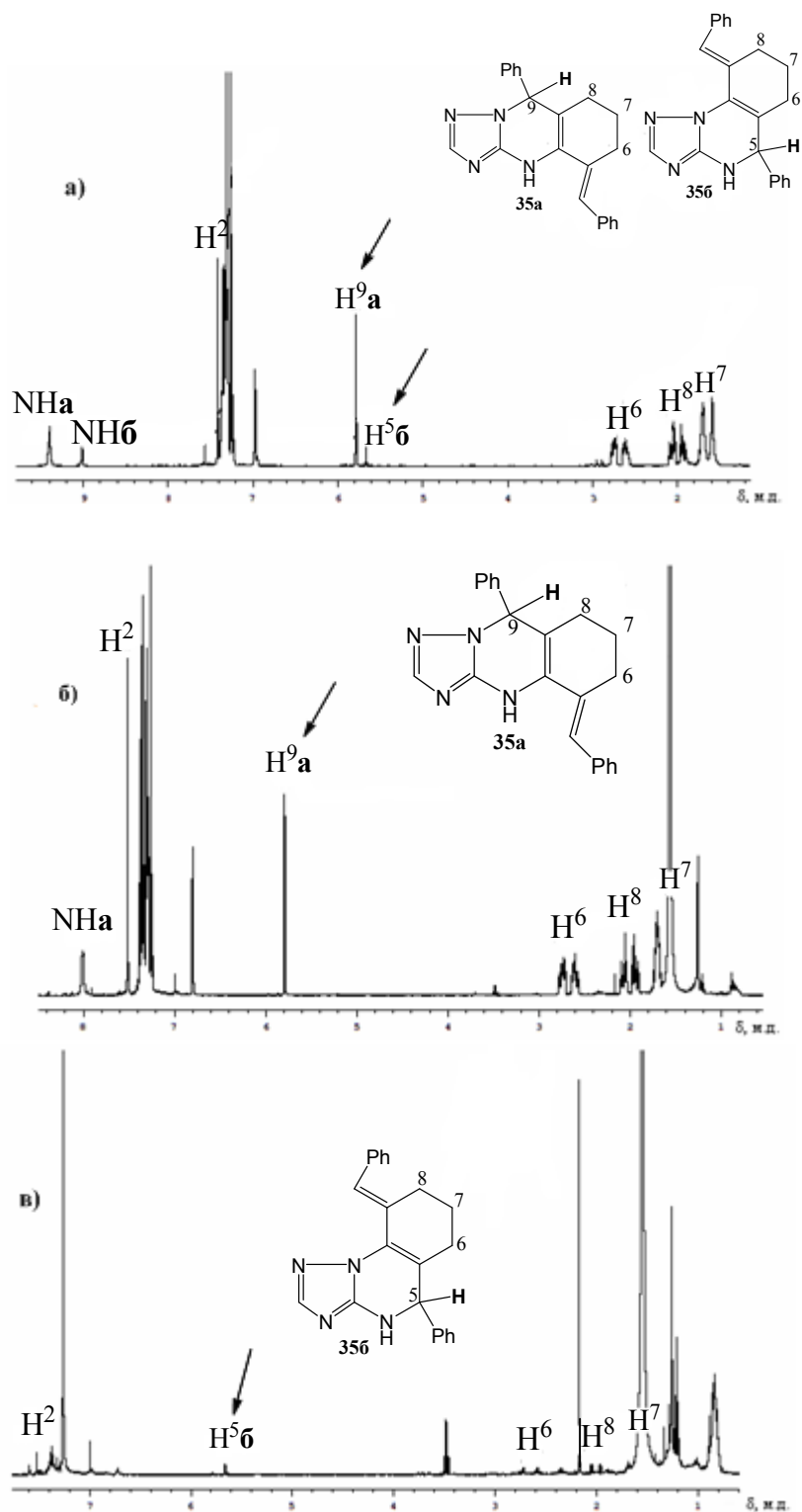
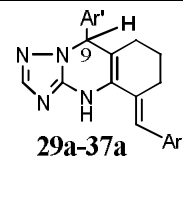
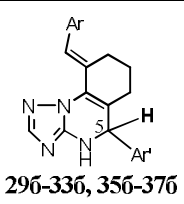
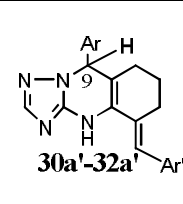
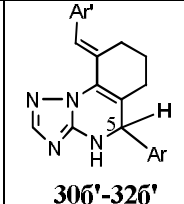


Рис. 3.1.2. ЯМР ^1H спектр **а)** смеси изомеров 5-бензилиден-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**35a**) и 9-бензилиден-5-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (**35б**); **б)** 5-бензилиден-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**35a**); **в)** 9-бензилиден-5-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (**35б**) (Varian 400, CDCl_3).

Соотношения региоизомерных 4,5,6,7,8,9-гексагидротриазолохиназололинов **29-37** приведены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1.

Соотношение региоизомерных 4,5,6,7,8,9-гексагидротриазолохиназололинов **29-37** (по данным интегральной интенсивности сигналов протонов H^5 , H^9 в спектрах ЯМР 1H)

| Соединение | Ar | Ar' |  |  |  |  |
|------------|-------------------------|---------------------------------------|---|--|---|---|
| | | | a | б | a' | б' |
| 29 | Fu | Ph | 13 | 1 | - | - |
| 30 | Th | Ph | 15 | 2 | 4 | 1 |
| 31 | Fu | Th | 22 | 1 | 13 | 1 |
| 32 | Th | (4-OMe) C ₆ H ₄ | 12,2 | 2,5 | 1,5 | 1 |
| 33 | Fu | (4-OMe) C ₆ H ₄ | 17 | 1 | - | - |
| 34 | (5-NO ₂) Fu | Ph | 1 | - | - | - |
| 35 | Ph | Ph | 14 | 1 | - | - |
| 36 | Th | Th | 8,5 | 1 | - | - |
| 37 | Fu | Fu | 1 | 1 | - | - |

Анализ спектра двойного резонанса (HSQC C-H) триазолохиназололинов **36a** и **36б** позволил полностью расшифровать алициклическую часть спектра. Отмечены кросс-пики взаимодействующих sp^3 углеродных атомов C^6 , C^7 , C^8 и протонов H^6 , H^7 , H^8 (H^8/C^8 2.11/26.5 м.д., H^7/C^7 1.94/22.1 м.д., H^6/C^6 2.75/27.5 м.д.), C^9 , C^5 (H^9/C^9 6.13/59.1 м.д., H^5/C^5 5.60/64.8 м.д.) (рис. 3.1.3.).

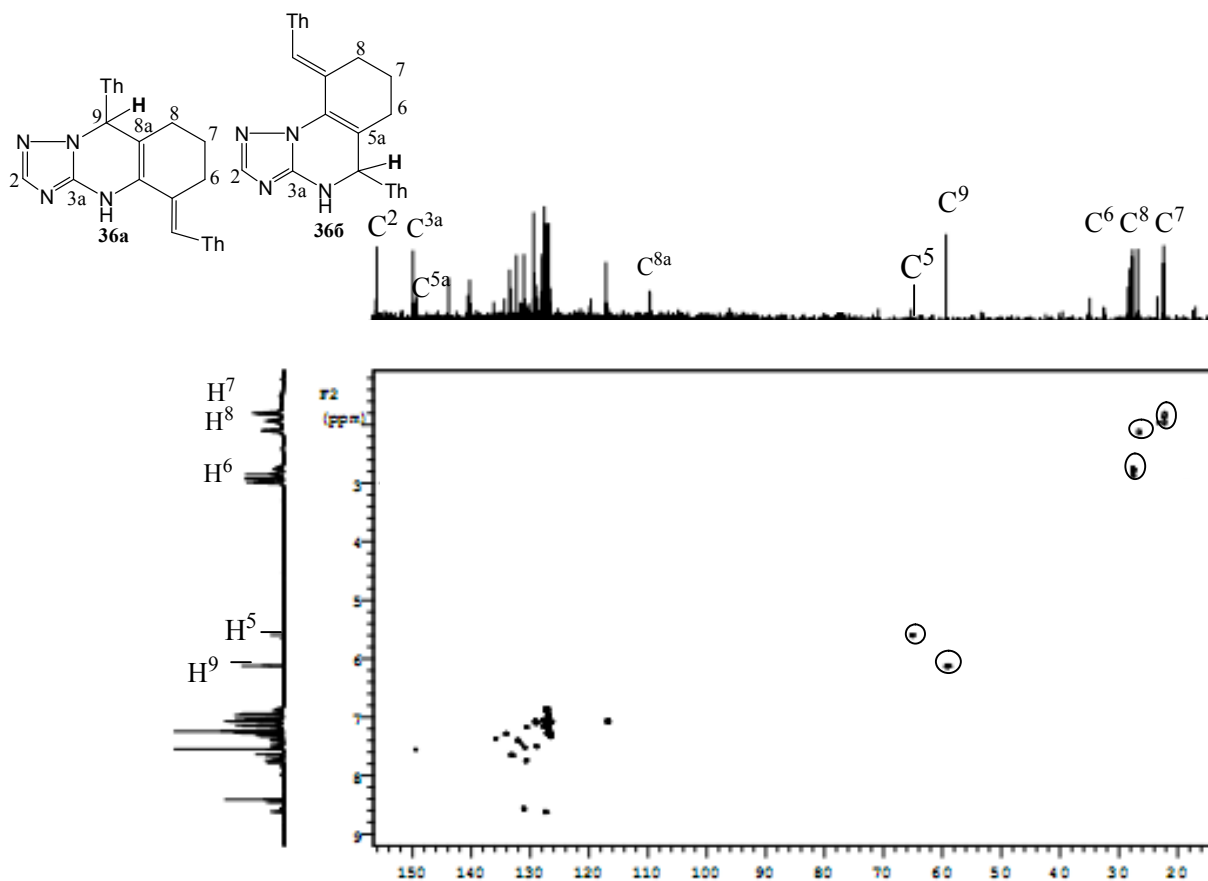


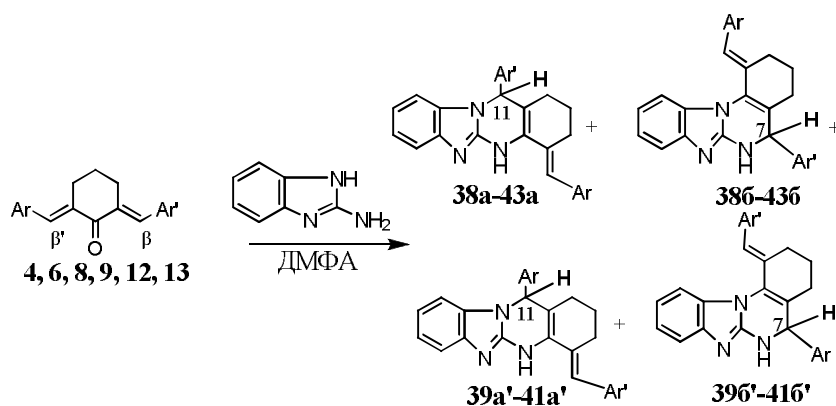
Рис.

3.1.3. HSQC спектр смеси региоизомеров 9-тиенил-5-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (**36a**) и 5-тиенил-9-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолина (**36b**) (Varian 400, CDCl₃).

Таким образом, при циклоконденсации диалиденциклогексанонов с 3-амино-1,2,4-триазолом образуются, наряду с триазолохиназолиновыми аддуктами линейного строения (мажорный продукт) изомеры с угловым сочленением колец. Соотношение региоизомерных триазолохиназолинов в смеси определится природой терминальных заместителей в исходном диеноне.

3.2. Синтез гексагидробензимидазолохиназолинов. Реакции диенонов с 2-аминобензимидазолом

Реакции диенонов симметричного **12**, **13** и несимметричного **4**, **6**, **8**, **9** строения с 2-аминобензимидазолом протекают аналогично реакциям с 3-амино-1,2,4-триазолом, в тех же условиях и приводят к образованию тетрациклических систем – гексагидробензимидазолохиназолинам линейного и углового строения с высокими суммарными препаративными выходами (80-97%).



В случаях несимметричных субстратов **4**, **6**, **8** образуются четыре изомера и два в случае диенонов **9**, **12**, **13** симметричного строения. В ЯМР ^1H спектре изомеров ключевыми являются сигналы протонов H^{11} (линейные изомеры а, а'), H^7 (угловые изомеры б, б').

Аналогично соотношению триазолохиназолов для бензимидазолохиназолов сохраняется та же тенденция к преимущественному образованию изомеров с линейным сочленением колец (табл. 3.2.2.) и гетарилметиленсодержащих региоизомеров (как результат предпочтительной азациклизации в сторону арилметиленового фрагмента субстрата).

Таблица 3.2.1.

Соотношение региоизомерных 4,5,6,7,8,9-гексагидро-бензимидазолохиназолов **38-43** (по данным интегральной интенсивности сигналов протонов H^7 , H^{11} в спектрах ЯМР ^1H)

| Соединение | Ar | Ar' | | | | |
|------------|----|--|----------|----------|-----------|-----------|
| | | | а | б | а' | б' |
| 38 | Fu | Ph | 5 | 1 | - | - |
| 39 | Th | Ph | 9 | 3 | 4 | 1 |
| 40 | Fu | Th | 4 | 2 | 2 | 1 |
| 41 | Th | (4-OMe) C ₆ H ₄ | 6 | 2 | 3 | 1 |
| 42 | Ph | Ph | 5 | 1 | - | - |
| 43 | Th | Th | 7 | 1 | - | - |

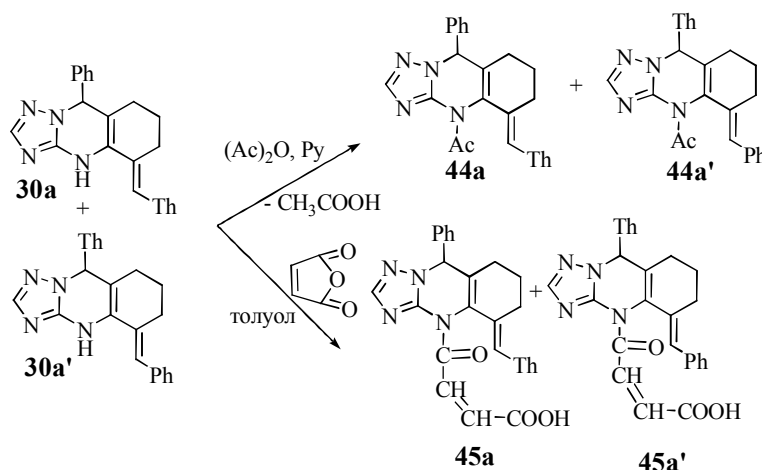
4. Реакции хиназолинов

С целью модификации структуры, подтверждения строения химическим путем и возможного выделения индивидуальных региоизомеров полученных триазолохиназолинов нами проведены (на примере хиназолинов **30a**, **30a'**) реакции ацилирования и окисления.

4.1. Ацилирование триазолохиназолинов

При ацилировании триазолохиназолинов **30a** и **30a'** (десятикратный избыток уксусного ангидрида в пиридине) получены темно-зеленые кристаллы N-ацетилтриазолохиназолинов (**44a**, **44a'**) с сохранением соотношения в исходной смеси (5:1) и суммарным выходом 65%.

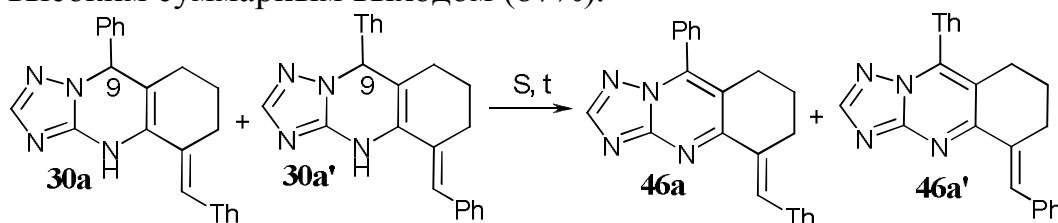
Аналогично протекает реакция с малеиновым ангидридом, с образованием N-малеинилтриазолохиназолинов **45a**, **45a'** с выходом 39%.



Строение полученных соединений подтверждено ИК-, ЯМР ^1H спектрами.

4.2. Дегидрирование триазолохиназолинов

Окисление триазолохиназолинов (**30a**, **30a'**) протекает под действием элементарной серы, при кипячении в ДМФА. При этом получены бордовые кристаллы продуктов ароматизации – тетрагидротриазолохиназолины (**46a**, **46a'**) с высоким суммарным выходом (87%).



В ЯМР ^1H спектрах соединений (**46a**, **46a'**) исчезают сигналы протонов NH-группы (9.54 м.д.) и H^9 (5.81, 6.13 м.д.), находящиеся в спектрах исходных хиназолинов.

Выводы

1. Получены полиядерные системы, сочетающие в своем составе, при различной вариантности, аннелированные (пиразольный, имидазольный, триазольный, пиримидиновый) и линейно связанные (фурановый, тиофеновый) гетероциклы, при взаимодействии несимметричных диеноновых производных циклогексана (циклогептана) с би- и полидентными азотсодержащими реагентами (гидразины, аминотриазол, аминобензимидазол). Установлено строение, соотношение изомеров образующихся гексагидроиндазолов, триазолохиназолинов, бензимидазолохиназолинов в зависимости от строения реагентов.

2. Синтезированы ранее неизвестные диилиденциклогексаноны с гетарильным (фурил, тиенил) и арильным заместителями, содержащие в бензольном кольце в *орто*-положении атомы F, Cl или метильную группу. Установлена их *E,E*-конфигурация. Наличие в субстратах электроноакцепторных атомов (F, Cl) и их *орто*-положение в бензольном ядре приводит в реакциях с гидразином к образованию региоизомерных гексагидроиндазолов в равных долях.

3. Диилиденциклогептаноны с различными терминальными заместителями реагируют с гидразином аналогично их циклогексановым аналогам. Получены ранее неизвестные изомерные циклогепта[с]пиразолины с низкими суммарными выходами (12-30%), вероятно вследствие трудности азациклизации из-за конформационных особенностей циклогептанового ядра.

4. Однореакторный синтез (диенон, гидразингидрат, уксусная кислота) приводит к образованию N-Ас-гексагидроиндазолов *транс*-конфигурации и мало представленных в литературе *цис*-изомеров.

5. При взаимодействии циклогексадиенонов с полидентными реагентами (3-амино-1,2,4-триазол, 2-аминобензимидазол) получены полициклические системы – триазолохиназолины, бензимидазолохиназолины с линейным (мажорный продукт) и угловым сочленением колец.

6. В отдельных случаях получены индивидуальные соединения (*транс*-3-(2-метилфенил)-7-тиенилиден-2-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазол, *транс*-8-(5-нитрофурилметилен)-3-фенил-3,3а-дигидроциклогепта[с]пиразол, 5-(5-нитрофурилметилен)-9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин), отделены триазолохиназолины линейного строения от угловых изомеров (перекристаллизация, ВЭЖХ).

7. Реакции триазолохиназолинов с участием NH – группы (ацилирование) и пиримидинового фрагмента (дегидрирование), привели к образованию N-ацилгексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолинов и тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолинов.

8. В спектрах ЯМР (^1H , ^{13}C , NOESY, HSQC) выделены ключевые сигналы для отнесения гексагидроиндазолов к *транс*- и *цис*-формам, определения типа сочленения колец, положения атомов азота в триазольном цикле, определения соотношения региоизомеров в смесях.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Варшаломидзе И.Э., Голиков А.Г., Кривенько А.П. Первый пример взаимодействия несимметричных диеноновых производных циклогексана с 3-амино-1,2,4-триазолом. Образование изомерных октагидротриазолохиназолинов // ХГС. 2009. №8. С. 1269-1271.
2. Кривенько А.П., Фомина Ю.А., Варшаломидзе И.Э. Спектральные характеристики диеноновых производных циклогексана, гексагидроиндазолов и триазолохиназолинов // Определение строения карбо- и гетероциклических соединений спектральными методами. Саратов. ИЦ «Наука». 2010. С. 190-234.
3. Бугаев А.А., Варшаломидзе И.Э., Игленкова М.Г. Синтез новых пиридинсодержащих диенонов циклогексанового ряда // Сб. материалов V Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов: изд-во «Научная книга», 22-24 июня 2005. С.42-44.
4. Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П. Синтез регио- и стереоизомерных тиенилсодержащих гексагидроиндазолов // Сб. науч. тр. XI всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов: изд-во «Научная книга». 2008. С. 63-66.
5. Варшаломидзе И.Э., Гулай Т.В., Кривенько А.П. Новые примеры синтеза изомерных N – Ac -гексагидроиндазолов // Сб. науч. тр. «Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения. Выпуск 11». Саратов. 2009. С. 110-113.
6. Варшаломидзе И.Э., Матвеева А.А., Голиков А.Г., Кривенько А.П. Синтез замещенных бензимидазогидрохиназолинов // Сб. материалов международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск. 3-8 мая 2009. С.197.
7. Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П., Федотова О.Н., Вальковская К.А., Голиков А.Г. 2-Гетарилметилден-6-фурилметилденциклогексаноны в реакциях с 3-амино-1,2,4-триазолом. Синтез изомерных октагидротриазолохиназолинов // Сб. статей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования». Курск. 19-21 мая 2009. С. 64-66.
8. Варшаломидзе И.Э., Федотова О.Н., Гулай Т.В., Кривенько А.П. Синтез гетарилзамещенных триазолохиназолинов // Сб. науч. тр. Выпуск 12. Саратов. СВИБХБ. 2009. С. 113-114.
9. Варшаломидзе И.Э. Несимметричные диилиденциклогексаноны в синтезе замещенных гексагидроиндазолов. // В сб.: Материалы XVII Международного молодежного научного форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»/ Отв. ред. И.А. Алешковский, П.Н. Костылев, А.И. Андреев, А.В. Андриянов. [электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2010.-1 электрон. отп. диск (CD-ROM).[Адрес ресурса в сети интернет: http://www.lomonosov-msu.ru/rus/lom_2010.html]. Москва. 12-15 апреля 2010.

10. Пакулите О.В., Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П. Изомерные гексагидротриазолохиназолины и их реакции // Межвузовский сб. науч. тр. VII Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: изд-во «Научная книга». июнь 2010, С.105-106.

11. Прохоров Н.К., Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П. Синтез и строение дилиденциклогексанонов с различными терминальными заместителями. // Межвузовский сб. науч. тр. VII Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: изд-во «Научная книга». июнь 2010. С.116-117.

12. Варшаломидзе И.Э. Синтез изомерных N-ацетилгексагидроиндазолов // Тез. докл. XIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов». Proceeding of the XIV International Conference for Undergraduate and Graduate Students and Young Scientists «Lomonosov». Москва: изд-во «Мысль». 11-14 апреля 2007. Т. II: Химия. С.336-337.

13. Варшаломидзе И.Э., Бугаев А.А., Кривенько А.П. Пути синтеза цис-, транс- изомерных гексагидроиндазолов // Тез. докл. VI всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: изд-во «Научная книга». июнь 2007. С. 77-79.

14. Голиков А.Г., Фомина Ю.А., Морозова А.А., Егоров С.В., Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П. Диеновые производные циклических кетонов C₅-C₇ в реакциях с N- и C- нуклеофильными реагентами // Тез. докл. XI Международной научно-технической конференции "Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений" Advances of Chemistry and Applications of Alicyclic Compounds. Волгоград: ВолгГТУ. 3-6 июня 2008. С. 57.

15. Варшаломидзе И.Э., Вальковская К.А., Голиков А.Г. Синтез и строение замещенных хиназолинов // Тез. докл. XIX Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург: «Изд-во Уральского университета». 27-29 апреля 2009. С.228-229.

16. Варшаломидзе И.Э., Кривенько А.П. Образование регио- и стереоизомерных N-Ас-гексагидроиндазолов из дилиденциклогексанонов и гидразина в кислой среде. // Тез. докл. XLVI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии. Москва. 19-23 апреля 2010. С.97-98.

Ответственный за выпуск д.х.н., профессор Ключкова И.Н.

Подписано в печать 6.10.2010 г.