

005047398

На правах рукописи

ГУЛАЙ ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ N-,O-СОДЕРЖАЩИХ  
ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ПОСТРОЕННЫХ НА ОСНОВЕ  
БИС((ГЕТ)АРИЛМЕТИЛИДЕН)ЦИКЛАНОНОВ (ПИПЕРИДОНОВ) И  
ПРОДУКТОВ ИХ КОНДЕНСАЦИИ

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Воронеж - 2012

13 ДЕК 2012

Работа выполнена в ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

*Научный руководитель:* доктор химических наук, доцент  
**Голиков Алексей Геннадьевич**

*Официальные оппоненты:* **Губина Тамара Ивановна**, доктор химических наук, профессор, ФБГОУ ВПО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», профессор кафедры экологии

**Ковыгин Юрий Александрович**, кандидат химических наук, ФБГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», доцент кафедры органической химии

*Ведущая организация:* ФБГОУ ВПО Астраханский государственный университет (г. Астрахань)

Защита состоится 27 декабря 2012г в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 по химическим наукам при Воронежском государственном университете по адресу:  
394006 Воронеж, Университетская пл., 1, ВГУ, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Воронежского государственного университета

Автореферат разослан 26 ноября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Крысин М.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Кросс-сопряженные циклические диеноны в силу своей доступности и высокой реакционной способности широко используются в качестве субстратов для построения карбо- и гетероциклических соединений, обладающих широким спектром практических свойств. К настоящему времени химия этих соединений достаточно хорошо изучена, в частности по синтезу, строению, взаимодействию с 1,2-динуклеофильными реагентами (гидразины, гидроксилламин), имеются обзорные работы. В то же время реакции с 1,3-С,С-, С,О-, N,N-(поли)нуклеофилами остаются практически неисследованными.

Диеноны являются реагентами для синтеза карбоциклических систем гидроксигидроиндан(нафталин)онов, обладающих не меньшими синтетическими возможностями, однако к настоящему времени в литературе встречаются единичные примеры их реакций с нуклеофильными реагентами. Остаются неизученными вопросы построения на их основе полициклических систем, также не уделялось должного внимания изучению стереохимии продуктов.

Таким образом, исследование реакций указанных соединений с С-, О- и N-(поли)нуклеофильными реагентами (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, циклопентанон, циклогексанон, аминотриазол, аминотетразол, гуанидин, (тио)семикарбазид) позволит установить зависимость направления взаимодействия от строения субстрата, провести различие в активности реакционных центров и решить некоторые вопросы целенаправленного органического синтеза новых 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 «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу» (№ госрегистрации 01201169641).

**Цель работы.** Исследование направления взаимодействия и особенностей реакционной способности кросс-сопряженных диенонов и гидроксигидроиндан(нафталин)онов на их основе в реакциях с С-, О- и N-(поли)нуклеофильными реагентами ( $\beta$ -дикарбонильные соединения, циклопента(гекса)ноны, аминоказолы, гуанидин, (тио)семикарбазид) в синтезе новых гетероциклических соединений.

**Научная новизна.** В работе впервые изучены реакции циклопента(гекса)диенонов с аминотетразолом. Установлено, что в реакциях с циклопента(гекса)диенонами более низкая нуклеофильность аминотетразола по сравнению с аминотриазолом приводит к образованию только тетразолахиназолинов с линейным типом конденсации.

Показано, что положение сигнала винильного протона илиденowego заместителя в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  является критерием для доказательства линейного или аугулярного строения азолохиназолинов

Найдено, что реакции цикlopента(гекса)диенонов с гуанидином приводят к образованию гидропиримидиниминов, таутомерные формы которых зависят от симметричности диенонов, причем размер их алицикла не оказывает существенной роли на направление взаимодействия.

Впервые показано, что направление реакции цикlopента(гекса)диенонов с 1,3-С,С-динуклеофильными (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир) реагентами зависит от размеров цикла диенона и природы периферических илиденowych заместителей. Цикlopентадиеноны в данных реакциях образуют только продукты карбоциклизации, циклогексадиеноны – смесь карбо- и О-гетероциклов, причем доля гидрохроменов резко увеличивается при увеличении электроноакцепторной природы илиденowego заместителя.

**Практическая значимость** заключается в разработке способов получения ранее неизвестных N-, O-содержащих гетеро(поли)циклических соединений с фармакофорными фрагментами. Результаты, полученные при проведении исследования, могут быть использованы для установления строения родственно построенных веществ. Среди вновь синтезированных веществ выделены соединения, обладающие умеренной и высокой антимикробной активностью.

**На защиту выносятся** результаты исследований по:

- изучению реакций диенонов с С-, N-(поли)нуклеофильными реагентами (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, цикlopента(гекса)нон, гуанидин, 3-амино-1,2,4-триазол, 5-аминотетразол), выявлению их региоселективности;
- изучению реакций (гетероциклизация, нуклеофильное замещение) гидроксигидроиндан(нафталин)онов, содержащих 1,3-диоксофрагмент;
- построению новых аннелированных гетеро- и карбоциклических систем с различным типом сочленения колец и заданной конфигурации;
- изучению дегидрирования тетраолохиназолинов.
- изучению стереостроения полученных соединений.
- изучению биологической активности синтезированных веществ.
- **Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на VII, VIII Всероссийских конференциях молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 2010, 2011), Всероссийской школе-конференции молодых ученых «Химия биологически активных веществ» (Саратов, 2012), Международных форумах «Ломоносов 2010» и «Ломоносов 2012» (Москва, 2010, 2012), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов, посвященной 300-летию со дня рождения М.В.Ломоносова «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), VI Всероссийской конферен-

ции молодых ученых, аспирантов и студентов «Менделеев 2012» (Санкт-Петербург, 2012), Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012).

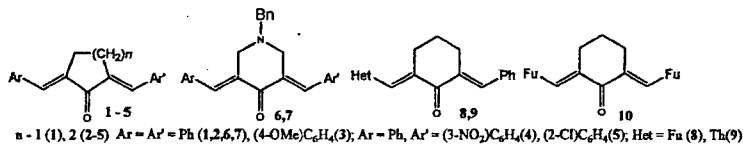
**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 работ: из них 8 статей, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 4 статьи в сборниках научных трудов, 6 тезисов докладов Международных и Российских конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, включая введение, три главы, выводы, список использованных источников из 91 наименования, 22 таблицы, 11 рисунков. Приложение содержит 14 стр.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Исходные соединения

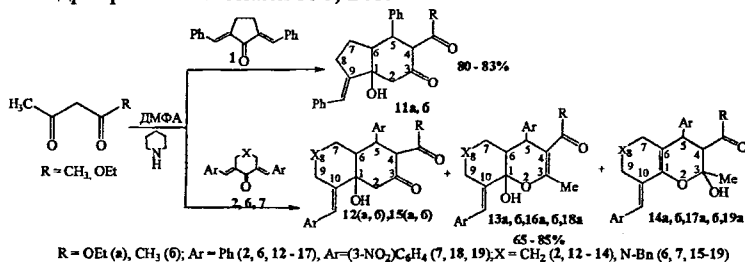
Субстратами для построения на их основе карбо- и гетероциклических соединений явились известные кросс-сопряженные диеновые производные циклопентана **1**, циклогексана **2 – 5**, **8 – 10** и 1-бензилпиперидин-4-она **6, 7**, отличающиеся природой терминальных заместителей (гетарильные, арильные).



### 2. Реакции диенов с C-нуклеофильными реагентами

#### 2.1. Реакции с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром

Особенностью реакций дибензилиденциклогексанона **2** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром является образование продуктов карбоциклизации - гидроксигидрофталин-2-карбоксилата **12a** и гидроксигидронафталинона **12b** (описанных ранее) в смеси с продуктами O-гетероциклизации - гидроксигидрохроменкарбоксилатами **13a**, **14a** и гидроксигидрохроменэтанолами **13b**, **14b**.



В случае 2,6-добензилиденциклопентанона **1** образуются только продукты карбоциклизации - этил-1-бензилиден-7а-гидрокси-6-оксо-4-фенилоктагидро-1Н-индан-5-карбоксилат (**11а**) и 6-ацетил-3-бензилиден-3а-гидрокси-7-фенилгексагидро-1Н-индан-5(6Н)-он (**11б**), что можно объяснить повышенной карбонильной активностью циклопентанового фрагмента ( в схеме нумерация углеродного скелета инданонов и нафталинонов автономная, отличающаяся от номенклатурной необходима для сопоставления спектральных характеристик).

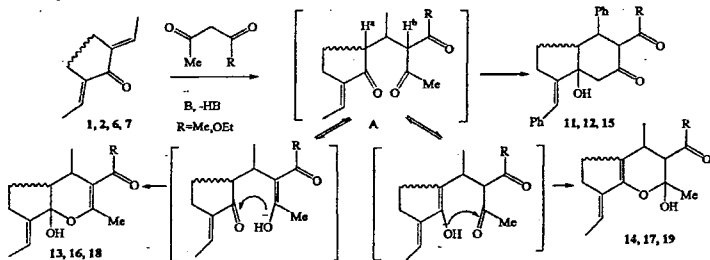
С целью оценки влияния природы цикла впервые введены в реакцию диеноны **6**, **7**, содержащие в своей структуре фрагмент 1-бензилпиперидин-4-она.

В случае диенона **6** наблюдалось образование всего ожидаемо набора продуктов **15** – **17**. Конденсация диенона **7** с электроноакцепторными NO<sub>2</sub>-группами в фенильных циклах с ацетоуксусным эфиром приводит к образованию только продуктов O-гетероциклизации **18а**, **19а**.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах продуктов карбоциклизации **11а**, **б** наиболее характерными являются сигналы протонов H<sup>2</sup> при 4.05-4.07 м.д. (1H, м) и олефиновых протонов фенилметиленового фрагмента, которые резонируют при 6.50 м.д. (1H, с).

В ЯМР <sup>13</sup>C спектрах изомерных смесей **12** – **14** присутствуют 3 характеристичных сигнала sp<sup>3</sup>-гибридизованных атомов углерода: C<sup>1</sup> при 79.1 м.д. для соединений **12а**, **б**, C<sup>1</sup> – 94.6, 94.3 для **13а**, **б** и C<sup>2</sup> - 98.1 и 98.3 для **14а**,**б**, подтверждающих наличие трех продуктов реакции – карбоцикла и двух гетероциклов соответственно.

Образование смесей продуктов **11** – **19** позволяет предложить схему их образования:



Первоначально происходит конденсация Михаэля – присоединение СН-кислотной компоненты (ацетилацетона, ацетоуксусного эфира) к активированной двойной связи диенона, приводящая к 1,5-дикетону **A**, который претерпевает внутримолекулярную альдолизацию с образованием соединений **11**, **12**, **15**. Енолизация интермедиата **A** и последующая внутримолекулярная O-гетероциклизация приводит к продуктам **13**, **14**, **16**, **17**, **18**, **19**.

Таким образом, использование в реакциях диенонов на основе шестизвеньевых кетонов приводит к образованию смеси продуктов карбо- и O-

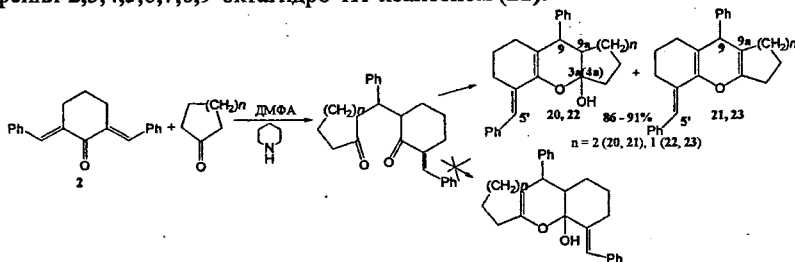
гетероциклизации. Пятизвеньевые кетоны образуют только карбоциклические продукты, а введение электроакцепторных  $\text{NO}_2$ -групп в фенильные циклы диенонов увеличивают подвижность протонов  $\text{H}^a$ ,  $\text{H}^b$  и енолизацию интермедиаата А, что ведет к образованию только О-гетероциклов.

Экспериментальные данные и выявленные закономерности позволяют проводить целенаправленный синтез карбо- или О-гетероциклов.

## 2.2 Реакции с циклогекса(пента)ноном

Реакция 2,6-дбензилиденциклогексанола (2) с циклогекса(пента)нонами нами впервые проводилась в среде ДМФА в присутствии пиперидина.

Особенностью взаимодействия диенона 2 с циклогексанонами является образование 5-бензилиден-9-фенил-2,3,4,4а,5,6,7,8,9,9а-декагидро-1Н-ксантен-4а-ола (20) в смеси с продуктом дегидратации – 4-бензилиден-9-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-ксантеном (21).



Эта же закономерность также наблюдается в реакции с циклопентанонам.

В ИК-спектрах продуктов 20 – 23 присутствуют полосы, отвечающие колебаниям гидроксильной группы ( $3324 - 3537 \text{ см}^{-1}$ ), связи  $\text{C}=\text{C}$  пиранового цикла ( $1670 - 1673 \text{ см}^{-1}$ ).

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах продуктов 20 – 23 наиболее характеристичными являются сигналы протонов  $\text{H}^9$  при 3.18 - 3.37 м.д., проявляющиеся в виде дублета с константой спин-спинового взаимодействия 3.6 Гц и олефиновых протонов бензилиденового фрагмента при 6.93 – 6.98 м.д. (1H, с.).

Продукты дегидратации удается зафиксировать только по данным ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектров (наличие дополнительных сигналов, соответствующих  $sp^3$ -гибридным атомам углерода). Сигналы атомов углерода  $\text{C}^{4a}$  и  $\text{C}^{3a}$  при гидроксильной группе проявляются с большим расхождением – при 91.71 ( $\text{C}^{4a}$ ) и 99.67 ( $\text{C}^{3a}$ ) м.д., что обусловлено влиянием размера приконденсированного цикла.

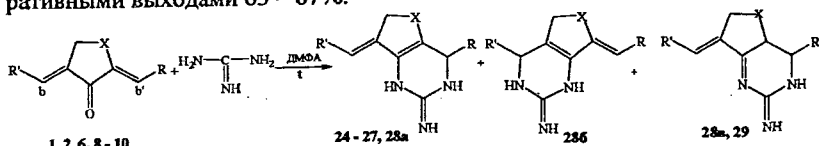
При введении в реакцию с циклогекса(пента)ноном дибензилиденциклопентанола 1 образуется многокомпонентная сложная для идентификации смесь продуктов, что фиксируется по данным ТСХ и спектральными методами (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

Таким образом, при проведении реакций  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с циклогекса(пента)ноном в условиях основного катализа (пиперидин) на направлении реакции существенную роль оказывает размер цикла в исходном диеноне. При проведении реакций с дибензилиденциклогексаном образуются гидроксигидроксанте(хроме)ны и их продукты дегидратации. При введении в реакцию дибензилиденциклопентанона реакция протекает с образованием сложной смеси продуктов.

### 3. Реакции диенонов и соединений на их основе с N-нуклеофильными реагентами

#### 3.1. Реакции дилиденциклоанонов с гуанидином

Особенностью реакций диенонов симметричного строения 1, 2, 6, 10 с гуанидином является образование индивидуальных тетра(гекса)гидропиримидининов — 7-бензилиден-4-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-1*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2(5*H*)-имина (24) и 6-бензил-8-бензилиден-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2(1*H*)-имина (26) или гексагидрохиназолининов — 8-бензилиден-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2(1*H*)-имина (25), 4-(2-фурил)-8-(2-фуруриден)-3,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2(1*H*)-имина (27) с препаративными выходами 63 — 87%.

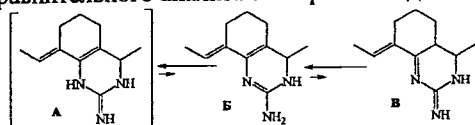


1, 2, 6, 8 - 10  
 R=R'=Ph (1, 2, 6, 24-26), Fu (10, 27); R=Ph, R'=Fu (8,29), Th (9, 28a-b); X=CH<sub>2</sub> (1, 2, 4), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (2, 8-10, 25, 27-29), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-Bn (6, 26)

Тиенилидензамещенный диенон 9 взаимодействует с реагентом с образованием изомеров 28а, 28б в смеси с 4-фенил-8-(тиенилметилиден)-4,4а,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2(3*H*)-имином 28в.

Для субстрата 8 с фурильным заместителем характерно избирательное протекание реакции и образование 8-(фурурилиден)-4-фенил-4,4а,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-2(3*H*)-имина (29).

Отнесение к преимущественной таутомерной форме (А-В) сделано на основании сравнительного анализа спектральных данных.



В ИК-спектрах гетероциклов 25, 27 наблюдаются полосы поглощения высокой и средней интенсивности в области валентных колебаний вторичной аминогруппы (3421 — 3480 см<sup>-1</sup>) и отсутствует поглощение группы NH<sub>2</sub>, что свидетельствует о существовании этих соединений в имин-енаминной (А) или имин-иминной (В) форме.

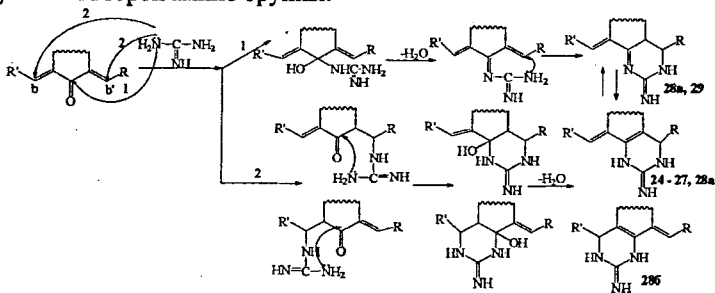


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  индивидуальных гексагидрохиназолиниминов 25, 27 и тетра(гекса)гидропиримидиниминов 24, 26 характеристичны синглетные сигналы протонов при атомах азота гетероцикла (2.16, 2.28 м.д.) и иминогруппы (8.01 – 10.02 м.д.), сигналы протонов  $\text{H}^4$  (4.18 – 5.04 м.д.) и олефиновых протонов бензилиденового(фурфуриленового) фрагмента  $\text{H}^{7(\delta)}$  (7.00 – 7.06 м.д.).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси продуктов 28а – в протон  $\text{H}^4$  проявляется в виде двух синглетных сигналов (4.41 и 4.94 м.д.) наряду с дублетом (4.70 м.д.  $J = 8\text{Гц}$ ), что подтверждает наличие двух таутомерных форм. Гексагидрохиназолинимин 29 по аналогии с соединением 28в характеризуется сигналом протона  $\text{H}^4$  в виде дублета (3.44 м.д. (д)  $J = 8\text{Гц}$ ). Олефиновый протон фурфуриленового фрагмента  $\text{H}^8$  дает синглетный сигнал при 7.02 м.д.

ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр гексагидрохиназолинимина 25 содержит 4 сигнала, соответствующих  $sp^3$ -гибридным атомам углерода, что подтверждает имин-енаминную таутомерную форму А. Наиболее характеристичный сигнал атома  $\text{C}^4$  приписан по данным спектра двойного резонанса (HSQC C-H) – кросс-пик  $\text{H}^4/\text{C}^4$  4.41/63.41.

Вероятная схема реакции включает нуклеофильную атаку  $\text{NH}_2$ -группой карбонильной группы субстрата (путь 1), либо сопряженное 1,4-присоединение по  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  связям (путь 2) с последующей циклизацией при участии второй amino-группы.



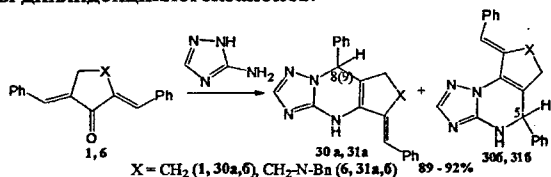
Таким образом, симметрично построенные диены взаимодействуют с гуанидином с образованием индивидуальных иминов. При переходе к несимметричным диенам зафиксировано существование двух таутомерных форм – иминной и енаминной. Размер алицикла в исходных диенах не оказывает существенной роли на направление взаимодействия.

## 3.2. Реакции диилиденцикланонов с аминоазолами

### 3.2.1. Взаимодействие с 3-амино-1,2,4-триазолом

В продолжение ранее начатых исследований нами впервые введены в реакцию с 3-амино-1,2,4-триазолом дибензилиденциклопентанон (1) и 1-бензил-3,5-добензилиденпиперидин-4-он (6). При этом получена смесь ра-

нее неизвестных изомерных триазолопиримидинов с линейным (30а, 31а) и угловым (30б, 31б) сочленением колец, что согласуется с литературными данными для диилиденциклогексанонов.

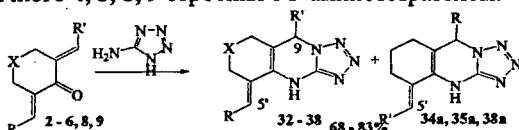


В ЯМР <sup>1</sup>H спектре смеси изомеров присутствуют синглеты протонов NH (10.03-10.61 м.д.), интенсивные синглеты протонов H<sup>8</sup> при 6.09 м.д. (30а), H<sup>9</sup> 5.78 м.д. (31а) и синглеты меньшей интенсивности протонов H<sup>5</sup> при 5.78 м.д. (30б), 5.66 м.д. (31б).

В смеси изомеров преобладающими являются соединения линейной формы – 10 : 3 (30а : 30б) и 10 : 2 (31а : 31б) (сравнение интегральной интенсивности пиков протонов H<sup>8(9)</sup>), вероятно из-за большей термодинамической устойчивости 1,4-дигидропиридинового фрагмента по сравнению с 1,2-дигидропиридиновым. Возможность существования илденового заместителя в виде цис- и транс-изомеров маловероятна, так как в исходных диенонах эти фрагменты существуют в транс-форме, в ходе реакций не участвуют и изменить свою конфигурацию не могут.

### 3. 2. 2. Взаимодействие с 5-аминотетразолом

Впервые изучены реакции диенонов симметричного 2, 3, 6 и несимметричного 4, 5, 8, 9 строения с 5-аминотетразолом.



R, R' = Ph (2, 6, 32, 36); R, R' = (4-OMe)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3, 33); R = (3-NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = Ph (4, 34); R = (2-Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = Ph (5, 35); R = Fu, R' = Ph (8, 37); R = Th, R' = Ph (9, 38); X = CH<sub>2</sub> (2-5, 8, 9, 32-35, 37, 38), CH<sub>2</sub>-Bn (6, 36)

Особенностью этих реакций является образование только изомеров линейного строения 32 – 38 с суммарным препаративным выходом 68 – 83%. Диеноны 4,5, содержащие концевые фенильный и 3-нитро(2-хлор)фенильный заместители, при взаимодействии с аминотетразолом образует тетразолохиназолины в практически равном соотношении - 3:2 (34:34а), 2:1 (35:35а).

Реакции фурил- и тиенилзамещенных диенонов 8,9 протекают региоспецифично с образованием 5-фурфурилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-б]хиназолина (37) и 5-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-б]хиназолина (38). 5-Бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-тиенилиден-тетразоло [5,1-б]хиназолин (38а) зарегистрирован спектрально в следовых количествах.

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах полученных систем **32** – **38** ключевыми являются сигналы протона  $\text{H}^p$  при 6.02 – 6.65 м.д. и сигналы протона группы  $\text{NH}$  при 9.99 – 10.25 м.д.

Бензилиден- и 3-нитро(2-хлор)бензилидензамещенные тетразолахиназолины характеризуются наличием двух сигналов протонов  $\text{H}^p$  – 6.11, 6.22 м.д. (**34,34a**) и 6.31, 6.65 м.д. (**35,35a**) и двух протонов  $\text{NH}$  – 9.51, 10.25 м.д. (**34,34a**) и уширенным сигналом при 10.12 м.д. (**35,35a**).

Данные РСА для 5-бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолина **32** подтверждают линейное сочленение циклов (рис 3.2.2).

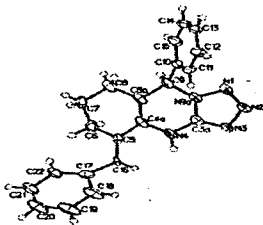
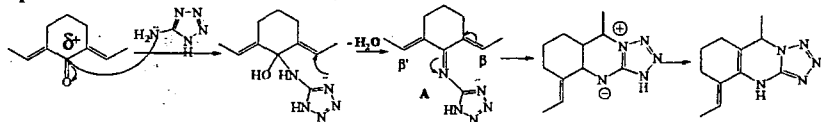


Рис.3.2.2 Структура 5-бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолина (**32**) по данным РСА

Суммируя экспериментальные данные, можно сделать заключение, что 5-аминотетразол в отличие от 3-амино-1,2,4-триазола, как более слабый нуклеофильный реагент (из-за наличия дополнительного электроакцепторного атома азота в цикле), позволяет проводить реакцию в одном из возможных направлений.

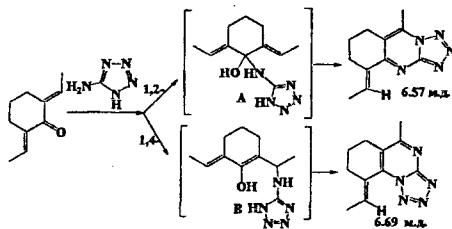


Первоначальное нуклеофильное 1,2-присоединение  $\text{NH}_2$ -группы по наиболее электроакцепторному атому углерода карбонильной функции в итоге приводит к азациклизации с образованием линейно построенных систем.

### 3.2.3. Взаимодействие дибензилиденциклогексанона с 5-аминотетразолом в условиях динамического ЯМР контроля

Нами была исследована методом ЯМР спектроскопии реакционная система дибензилиденциклогексанона **2** и 5-аминотетразола в соотношении 1:1 в растворе ДМСО в ампуле спектрометра.

При комнатной температуре реакция начинает протекать через 7 суток, что характеризуется появлением в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной массы сигналов протонов, характеризующих несимметричное строение соединений (**A** и **B**).



По истечении 30 дней в реакционной смеси спектрально фиксируется два тетразолохиназолина линейного и ангулярного строения, что подтверждается наличием в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре винильных протонов  $=\text{CH}-\text{Ph}$  различающихся экранированием из-за различного расположения тетразольных циклов. В ангулярном изомере этот протон более дезэкранирован из-за магнитной анизотропии тетразольного цикла (6.69 м.д. по сравнению с 6.57 м.д.).

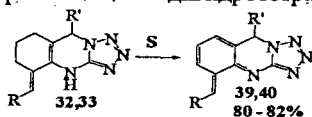
В двумерном спектре HSQC наблюдаются кросс-пики взаимодействия бензильденных протонов  $\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}$  с  $sp^2$ -гибридным атомом углерода. Кроме этого в спектре наблюдается поглощение протонов циклогексанового фрагмента. Ароматизация тетразолохиназолинов происходит очевидно по причине контакта реакционной массы с кислородом воздуха в течение длительного времени.

Полученные спектральные данные свидетельствуют о возможной первичной атаке  $\text{NH}_2$ -группы 5-аминотетразола не только по связи  $\text{C}=\text{O}$ , но и по  $\text{C}=\text{C}$  связи бокового заместителя.

Таким образом, в зависимости от условий проведения реакции диарилметиленициклогексанонов с 5-аминотетразолом возможно образование линейных гексагидротетразолохиназолинов (нагрев в растворе ДМФА до  $153^\circ\text{C}$ ), либо смеси линейных и ангулярных тетрагидротетразолохиназолинов (в растворе  $\text{DMCO}-d_6$  при комнатной температуре).

### 3.3 Дегидрирование тетразолохиназолинов

С целью образования продуктов ароматизации, полученных при опытах в ампуле спектрометра ЯМР, нами проведено дегидрирование тетразолохиназолинов **32**, **33** под действием элементной серы. При этом получены продукты ароматизации – дигидротетразолохиназолины **39**, **40**.



$\text{R}, \text{R}' = \text{Ph}$  (**32,39**);  $\text{R}, \text{R}' = (4-\text{OMe})\text{C}_6\text{H}_4$  (**33,40**)

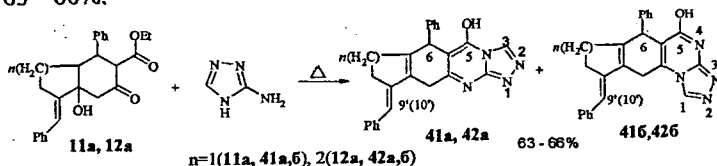
В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах продуктов **39**, **40** исчезают синглетный сигнал  $\text{NH}$ -группы и сигналы алифатических протонов циклогексанового кольца, находящиеся в спектрах исходных хиназолинов и сохраняются сигналы протонов  $\text{H}^{\beta}$  и винильных протонов циклогексадиеноновых фрагментов.

Таким образом, дегидрирование гексагидротетразолохиназолинов под действием элементарной серы протекает с участием гетеро- и алицикла.

### 3. 4. Реакции гидроксигидроиндан(нафталин)онов с N-нуклеофильными реагентами (3-амино-1,2,4-триазолом, (тио)семикарбазидом)

Синтезированные гидроксизамещенные пергидро- нафталин(индан)оны, -карбоксилаты **11а,б** и **12а,б**, отличающиеся размером приконденсированного цикла и характером карбонилсодержащего заместителя, были изучены в реакциях с 3-амино-1,2,4-триазолом.

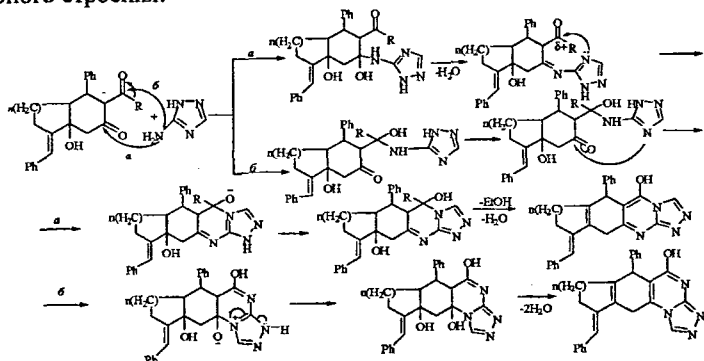
При нагревании (140-160°C) эквимольных количеств реагентов без растворителя реакция протекает с участием обеих C=O групп субстрата с образованием ранее неизвестных триазолохиназолинов с линейным **41а, 42а** и ангулярным **41б, 42б** типом сочленения циклов, с суммарным выходом 63 – 66%.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученной смеси изомеров присутствуют два типа сигналов протонов  $\text{H}^6$  [4.68, 4.62 (41), 4.47, 4.41 м.д. (42)] и винильных протонов  $\text{H}^9$  [6.18, 6.35 (41)],  $\text{H}^{10'}$  [6.48, 6.62 м.д. (42)]. Отнесение характеристических сигналов для линейных и ангулярных изомеров осуществлено с учетом магнитной анизотропии тетразольного цикла.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  продуктов реакции (41, 42) фиксируются соответственно четыре и пять сигналов  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода, что подтверждает процесс дегидратации.

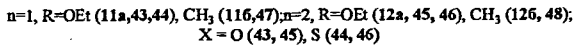
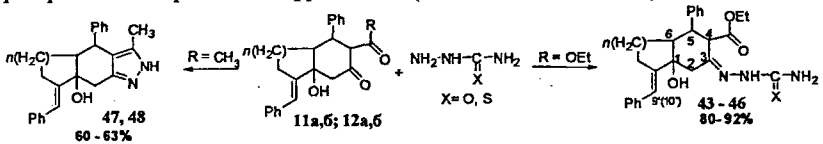
Вероятная схема образования триазолохиназолинов линейного и ангулярного строения:



Первоначально происходит нуклеофильная атака первичной аминогруппы аминотриазола по циклической карбонильной группе субстрата, приводящая к образованию имина (путь *a*), либо атака по сложноэфирной карбонильной группе (путь *b*); затем соседний атом азота тетразольного фрагмента атакует вторую карбонильную группу, что приводит к продуктам внутримолекулярной азациклизации.

Таким образом, реакции этоксикарбонилзамещенных систем с 3-амино-1,2,4-триазолом протекают с образованием новых линейрных и ангуглярных конденсированных гетероциклов, являющихся структурными аналогами антибиотиков тетрациклинового ряда.

Реакция гидроксидинанов, -нафталинов **11a,б** и **12 a,б** с (тио)семикарбазидом зависит только от характера карбонильного заместителя (ацетильного, этоксикарбонильного) и не зависит от реагента и размера приконденсированного фрагмента (пяти-, шестичленный).



Субстраты **11a,12a**, содержащие этоксикарбонильный заместитель, образуют семикарбазоны **43 – 46**, что подтверждено данными ЯМР спектроскопии.

ЯМР  $^1H$  спектры п семикарбазонов **43, 45** содержат дублеты протонов  $H^4$  (3.97 – 4.02 м.д.,  $J = 12$  Гц), синглетные сигналы протонов  $H^{9(10)}$  (6.74 – 6.76 м.д.), синглет протона NH группы (9.23 – 9.34 м.д.), размытый дублет протонов  $NH_2$  группы и синглет протона гидроксильной группы. Сохраняются сигналы протонов сложноэфирной группы исходных гидроксидиндан(нафталин)онов, что однозначно подтверждает атаку (тио)семикарбазида по карбонильной группе алицикла.

В ЯМР  $^{13}C$  спектрах соединений **43, 46** насчитывается 10 и 11 сигналов  $sp^3$ -гибридных атомов углерода соответственно.

Гидроксидиндан(нафталин)оны **11b, 12b**, содержащие ацетильный заместитель, реагируют с (тио)семикарбазидом с участием 1,3-диоксофрагмента и элиминированием (тио)карбамидного фрагмента, с образованием циклических индазолов **47, 48**.

Таким образом, при взаимодействии гидроксидиндан(нафталин)онов с (тио)семикарбазидом, направление реакции зависит от строения исходных субстратов – природы карбонилсодержащего заместителя. Меньшая электрофильность атома углерода этоксикарбонильной группы по сравнению с ацетильной, препятствует возможной гетероциклизации под действием нуклеофильных реагентов и приводит к продуктам нециклического строения.

#### 4. Биологическая активность новых соединений

Установлено, что тетразолохиназолины **32**, **36** и тиосемикарбазон **46** проявляют в отношении всех тест-микробов (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* АПСС 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213) умеренное антимикробное действие (МЗК 100 мкг/мл), а тетразолохиназолин **40** оказывает сильный антимикробный эффект (МЗК 2,5 мкг/мл) в отношении *Escherichia coli*.

Таким образом, в ходе проделанной работы были выявлены новые представители хиназолинов и (тио)семикарбазонов, обладающие умеренной и высокой антимикробной активностью.

#### Выводы

1. Взаимодействие диенонов с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром зависит от природы и размера алицикла, а также строения периферических заместителей. Циклопентадиеноны образуют только продукты карбоциклизации, циклогексадиеноны – смесь карбо- и O-гетероциклов, причем доля гидрохроменов резко увеличивается при увеличении электроноакцепторной природы илиденового заместителя.

2. Впервые при реакции циклических диенонов с 5-аминотетразолом получены ранее неизвестные гексагидротетразолохиназолины с линейным типом сочленения колец, содержащие (тет)арильные заместители при различной вариантности. Спектральными данными и РСТА подтверждено их строение.

3. С помощью динамического ЯМР  $^1\text{H}$  контроля реакции дибензилденциклогексана с 5-аминотетразолом при комнатной температуре зафиксировано образование линейных и угловых тетрагидротетразолохиназолинов.

4. Установлено, что дегидрирование гексагидротетразолохиназолинов протекает с участием гетеро- и алицикла с образованием дигидротетразолохиназолинов с развитой системой сопряженных связей.

5. Реакции циклопента(гекса)диенонов с гуанидином протекают по сопряженной системе связей  $\text{C}=\text{C}=\text{O}$  с участием двух аминогрупп реагента с образованием гидропиримидиниминов, существующих в виде нескольких таутомерных форм.

6. Найдено что, гидросигдро(индан)нафталиноны вступают с (поли)нуклеофильными реагентами в реакции гетероциклизации или нуклеофильного замещения: с аминотетразолом образуются циклопента-, гидробензотриазолохиназолины, с (тио)семикарбазидом - циклопента-, гидробензоиндазолы либо (тио)семикарбазоны.

7. В спектрах ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC) выделены ключевые сигналы для отнесения три(тет)разолохиназолинов к линейным или угловым фор-

мам, определения типа таутомерных форм гидропиримидиниминов, определения соотношения изомеров в смесях.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Реакции 2-тенилметилиден-6-(2-галогенфенилметилиден)-циклогексанонов с гидразингидратом: регионаправленность и соотношение образующихся трансгексагидроиндазолов / И.Э. Варшаломидзе, Т.В. Гулай, Ю.А. Фомина, А.Г. Голиков, А.П. Кривенько // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46, вып. 11. – С. 1734-1736.
2. Конденсация 2,6-диарилметилиденциклогекса(пента)нонов с ацетил-ацетоном и ацетоуксусным эфиром / Т.В. Гулай, А.А. Морозова, А.Г. Голиков // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47, вып. 11. – С. 1658-1661.
3. Реакция гидроксигидро-индан(нафталин)онов с 3-амино-1,2,4-триазолом. Синтез замещенных триазолохиназолинов / Т.В. Гулай, А.Г. Голиков // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48, вып. 4. – С. 614-615.
4. 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 СГУ. Серия Химия. Биология. Экология. – 2012. – Т. 12, вып. 1. – С. 3 – 5.
5. Синтез гетарилзамещенных триазолохиназолинов / И.Э. Варшаломидзе, О.Н. Федотова, Т.В. Гулай, А.П. Кривенько // Сборник научных трудов СВИБХБ. – Саратов, 2009. – вып. 12. – С. 113-114.
6. 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 сборник научных трудов VII Всерос. конф. – Саратов, 2010. – С. 70-71.
7. Образование функционально замещенных пергидроизохинолинов / Т.В. Гулай, А.Г. Голиков // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов VIII Всерос. конф. – Саратов, 2011. – С.54-55.
8. Противомикробная активность тетразолохиназолинов и (тио)семикарбазонов гидроксигидронафталинонов / Т.В. Гулай, С.В. Райкова, Г.М. Шуб, А.Г. Голиков // Химия биологически активных веществ: Межвузовский сборник научных трудов Всерос. школы-конф. – Саратов, 2012. – С.62-63.
9. Особенности взаимодействия дибензилиденциклогексанона с ацетил-ацетоном и ацетоуксусным эфиром / Т.В. Гулай, А.А. Матвеева // Ломоносов-2010: материалы Междунар. молодежного научн. форума. – Москва, 2010. [Электронный ресурс].
10. 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.
11. Реакции гидроксигидронафталинонов с (тио)семикарбазидом / Т.В. Гулай // Химия в современном мире: тез. докл. V Всерос. конф. – Санкт-Петербург, 2011. – С.343-344.
12. Несимметричные диарилметилиденциклогексаноны в реакциях с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом / Т.В. Гулай // ЛОМОНОСОВ-2012: материалы Междунар. молодежного научн. форума. – Москва, 2012. [Электронный ресурс]



13. Триазолохиназолины на основе гидроксигидронафталинонов / Т.В. Гулай, Е.А. Пиотухович, А.Г. Голиков // Современные проблемы химической науки и образования: материалы Всерос. конф. – Чебоксары, 2012. – Т.1. – С. 63-65.

14. Гидроксигидро-индан(нафталин)оны в реакциях с (тио)семикарбазидом / Т.В. Гулай, Е.А.Пиотухович // Менделеев-2012: тез. докл. Шестой Всерос. конф. – Санкт-Петербург, 2012. – С.225-226.

Работы № 1 – 4 опубликованы в журналах, отвечающих перечню ВАК РФ.

---

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Подписано в печать 23.11.2012  
Гарнитура Times. Печать Riso.  
Усл. печ. л. 1,00. Тираж 120 экз. Заказ 0481

---

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии  
ИП «Экспресс тиражирование»  
410005, Саратов, Пугачёвская, 161, офис 320 ☎ 27-26-93