



УДК 547.796.1+547.791.9

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ И ПУТЕЙ ОБРАЗОВАНИЯ ИЗОМЕРНЫХ ТИЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ТРИАЗОЛОГЕКСАГИДРОХИНАЗОЛИНОВ МЕТОДАМИ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ И ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ



Н. О. Василькова, С. В. Брудник, А. П. Кривенько

Василькова Наталья Олеговна, ассистент кафедры органической и биоорганической химии, Институт химии Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского. E-mail: vasilkovano@mail.ru

Брудник Сергей Витальевич, студент Института химии Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского. E-mail: sbrud@mail.ru

Кривенько Адель Павловна, профессор кафедры органической и биоорганической химии, Институт химии Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского, доктор химических наук. E-mail: krivenko@info.sgu.ru

При трехкомпонентной конденсации тиофенкарбальдегида, циклогексанона и 3-амино-1,2,4-триазола образуются триазологексагидрохиназолины, изомерные по типу сочленения колец и положению в них двойной связи, строение которых установлено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H. С помощью GC-EI-MS -анализа состава реакционной массы при различных температурах установлено, что интермедиатом при образовании конечных продуктов является азометин (вместо возможного α,β-непредельного кетона).

**Ключевые слова:** триазологексагидрохиназолины, трехкомпонентный синтез, маршрут реакции, хромато-масс-спектрометрия, спектры ЯМР.

DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-3-263-266

Разработка способов получения, изучение строения, свойств и механизмов образования азолахиназолинов являются актуальными проблемами, решение которых включает открытие новых химических реакций, имеет практическое значение для направленного синтеза, создания новых биологически активных соединений и технических материалов [1, 2].

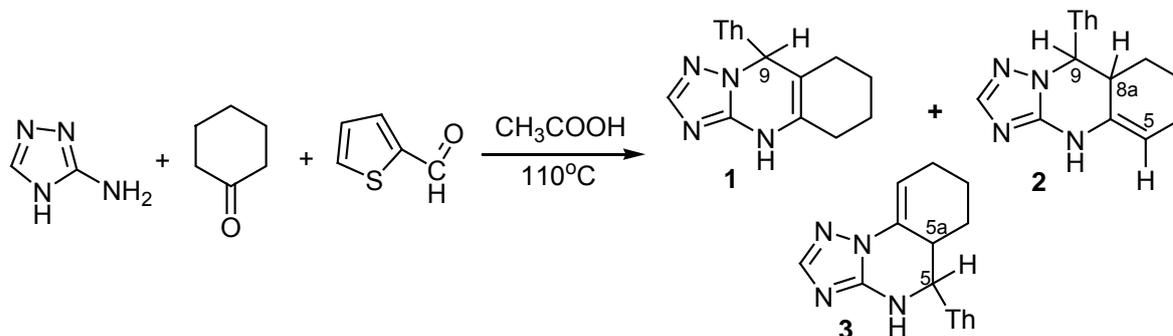
В этих аспектах объектами пристального внимания химиков-органиков являются триазо-

лохиназолины, позволяющие решать вопросы конкурентного влияния триазольного, пиридинового, хиназолинового ядер и сочетающие в своей структуре фармакоформные фрагменты.

Среди синтетических подходов к триазолохиназолинам широко используются реакции α,β-непредельных кетонов с аминотриазолами, а в последние годы трехкомпонентная конденсация аминотриазолов, кетонов и ароматических альдегидов, соответствующая принципам «зеленой химии» [3].

Так, при реакции 3-амино-1,2,4-триазола, тиофенкарбальдегида и циклогексанона (кипячение эквимольных соотношений реагентов, 120–130°C) был получен 9-(тиофен-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1,2,4-триазоло[5,1-b] хиназолин (1). При замене альдегидной компоненты на 5-нитро-тиофенкарбальдегид и использовании кислотного катализа (CH<sub>3</sub>COOH, 110°C) возникает смесь четырех триазологексагидрохиназолинов, изомерных по типу сочленения колец и положению в них кратной связи, строение которых установлено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, COSY [4].

В настоящей работе представлены новые данные по изучению направления и маршрута реакции 3-амино-1,2,4-триазол, тиофенкарбальдегид, циклогексанон в условиях кислотного катализа (CH<sub>3</sub>COOH, 110°C). В выбранных условиях образуется смесь трех изомерных тиенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов – 9-(тиофен-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1,2,4-триазоло[5,1-b] хиназолина (1), 9-(тиофен-2-ил) 4,6,7,8,8a,9-гексагидро-1,2,4-триазоло[5,1-b] хиназолина (2), 5-(тиофен-2-ил)-4,5,5a,6,7,8-гексагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a] хиназолина (3).





В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (Varian-400,  $\text{DMSO-d}_6$ ) выделены ключевые сигналы для отнесения изомеров: протонов NH (с, 8.59 м.д.) и Н-9 (с, 5.30 м.д.) для линейного изомера 1; NH (с, 6.45 м.д.), Н-9 (д, 4.47 м.д.), Н-5 (м, 3.97–4.04 м.д.), Н-8а (м, 2.21–2.24 м.д.) для линейного изомера 2 и NH (с, 6.67 м.д.), Н-5 (д, 4.66 м.д.), Н-9 (м, 3.97–4.04 м.д.), Н-5а (м, 3.14–3.17 м.д.) для углового изомера 3 при сохранении сигналов протонов триазольного цикла (с, 7.39 м.д.), тиофенового кольца (м, 6.98–7.17 м.д.; м, 7.43–7.84 м.д.) и алицикла (м, 1.29–2.23 м.д.).

В ИК-спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей NH ( $3276\text{ см}^{-1}$ ), C=N ( $1486\text{ см}^{-1}$ ), алицикла ( $2840\text{--}2950\text{ см}^{-1}$ ) и C=C ( $1583\text{ см}^{-1}$ ).

С целью установления маршрута реакции проведен GC-EI-MS-анализ состава реакционной смеси через 20, 40, 60 минут после начала реакции (кипячение эквимольного соотношения реагентов в уксусной кислоте,  $110^\circ\text{C}$ ). Масс-спектр с ионизацией ЭУ (EI) регистрировался на хромато-масс-спектрометре Hewlett-Packard GC HP 5890, Ser.2-MSD HP 5972. Хроматографическая колонка HP-1701  $30\text{-м} \times 0,25\text{ мм} \times 0,25\text{ мкм}$  (длина  $\times$  диаметр  $\times$  толщина слоя неподвижной фазы), растворители (гексан, этиловый спирт). Идентификация компонентов реакционной смеси, отражающихся в виде пиков на хрома-

тограмме, проводилась на основе анализа масс-спектров каждого из них.

Через 20 минут в реакционной смеси присутствуют, кроме исходных соединений 3-амино-1,2,4-триазола ( $[\text{M}]^+ m/z 84$ , 30.404 мин), тиофен-2-карбальдегида ( $[\text{M}]^+ m/z 111$ , 18.420 мин), циклогексанона ( $[\text{M}]^+ m/z 98$ , 13.730 мин), уксусной кислоты ( $[\text{M}]^+ m/z 60$ , 5.420 мин), продукты конденсации альдегида и кетона 2-(2-тиенилметилден)-циклогексанон (4) ( $[\text{M}]^+ m/z 192$ , 37.362 мин) и альдегида и амина – N-(2-тиенилметилден)-1,2,4-триазолил-3-амин (5) ( $[\text{M}]^+ m/z 177$ , 40.199 мин).

При более длительном нагревании (анализ через 40 минут) в реакционной смеси наблюдалось сохранение пика  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона 4, исчезновение пика азометина 5, что свидетельствует о том, что именно последний является интермедиатом при формировании триазологексагидрохиназолинов 1–3, которые регистрируются с одинаковыми  $[\text{M}]^+ m/z 258$  и различными временами удерживания (37.56 мин, 40.591 мин, 41.594 мин).

Согласно хроматографическим данным через 60 минут после начала реакции изменений не происходит.

Масс-спектры каждого пика на хроматограмме соответствующие изомерам 1, 2, 3, имеют идентичную картину фрагментации (рисунок).

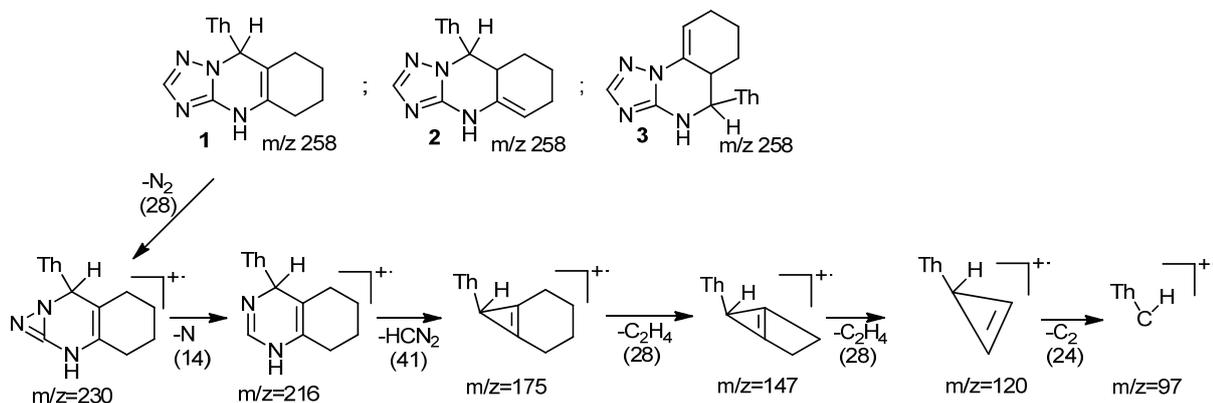


Схема фрагментации триазолохиназолинов 1–3

Азометин 5 получен нами в чистом виде посредством конденсации 3-амино-1,2,4-триазола с тиофенкарбальдегидом (выход 68%) и проведен анализ его масс-спектра, данные которого полностью соответствуют (время удерживания 40.199 мин,  $[\text{M}]^+ m/z 177$ ) отнесениям, сделанным при его регистрации в реакционной смеси.

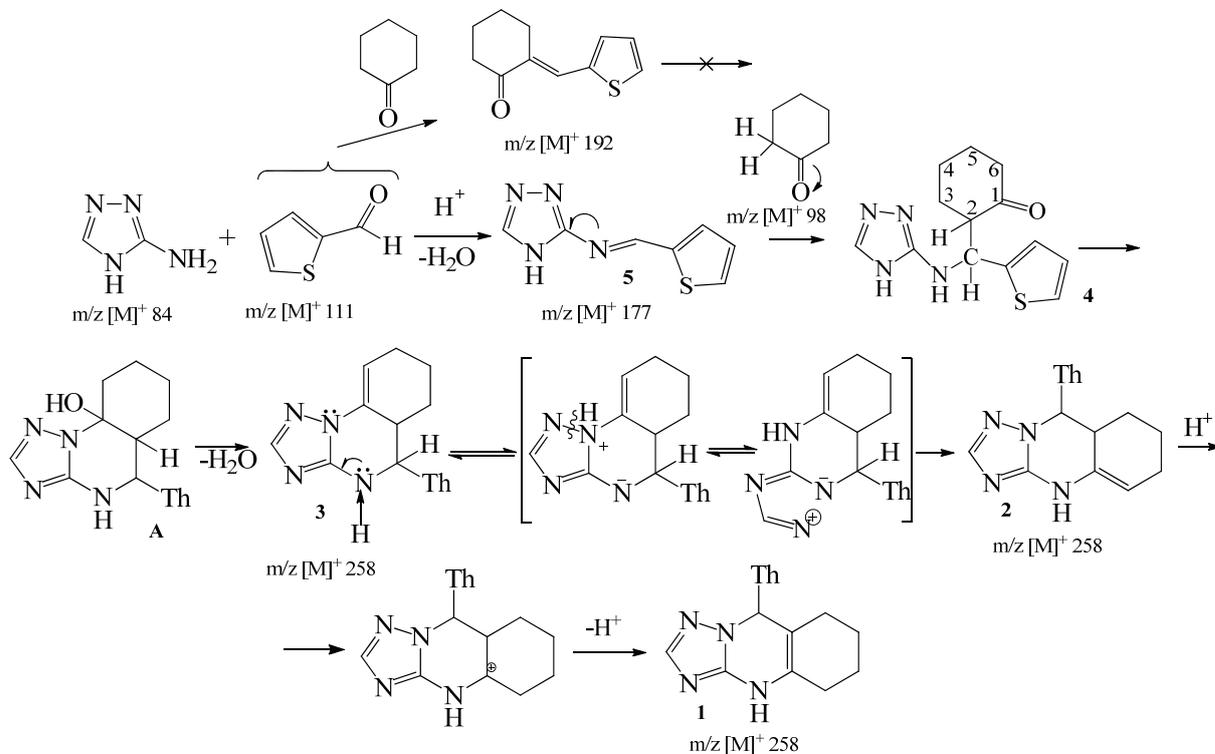
Таким образом, в результате хромато-масс-спектрометрического мониторинга обнаружены интермедиат и продукты реакции (помимо различных побочных веществ)

Исходя из полученных данных с привлечением ранее известных [4,5] можно предложить маршрут изученной реакции, который включает



первоначальное образование основания Шиффа 5 с последующим присоединением циклогексана, дегидратацию гидроксизамещенной системы А, приводящую к изомеру 3, его пере-

группировку азоло-азидного типа с формированием изомера 2 и изомеризацию последнего в термодинамически более стабильную форму 1 (под действием кислотного катализатора):



Таким образом, хромото-масс-спектрометрический мониторинг реакции позволил установить схему образования изомерных тиенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов через первоначальное образование азометина, а не возможного  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона (2-тиенилиденциклогексана).

### Список литературы

1. Хажиева И. С., Глухарева Т. В., Ельцов О. С. Синтез и цитотоксическая активность производных 1,2,3-триазола на клеточных культурах глиомы // Хим.-фарм. журн. 2015. Т. 49, № 5. С. 12–15.
2. Аكوпова О. Б., Ковалева М. И. Молекулярный дизайн и синтез звездообразных дискотических мезогенов гетероциклической природы // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2014. Т. 14, № 2. С. 21–57.
3. Kidwai M., Chauhan R. Nafion-H® catalyzed efficient one-pot synthesis of triazolo[5,1-b]quinazolines and triazolo[1,5-a]pyrimidines: A green strategy // J. of Molecular Catalysis A : Chemical. 2013. № 377. P. 1–6.
4. Василькова Н. О., Аниськов А. А., Кривенько А. П. Особенности трехкомпонентной циклоконденсации

5-нитротиофен-2-карбальдегида, циклогексана и С-аминотри(тетр)азолов. Образование изомерных триазологексагидрохиназолинов и пути их формирования // Журн. орг. химии. 2015. Т. 51, № 12. С. 1799–1802.

5. Василькова Н. О., Борисова М. Ю., Юрасов Н. А., Кривенько А. П. Перегруппировка позиционных изомеров тетразологексагидрохиназолина // Изв. Саратов. унта. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т. 16, вып. 1. С. 5–8.

### Investigation of the Structure and Ways of Formation of Isomeric Tyenylsubstituted Triazolo[5,1-b]quinazolines by Methods of NMR Spectroscopy and Chromato-mass-spectrometry

N. O. Vasilkova, S. V. Brudnik, A. P. Kriven'ko

Natalia O. Vasilkova, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru

Sergey V. Brudnik, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, sbrud@mail.ru

Adele P. Kriven'ko, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, krivenko@info.sgu.ru



In the three-component condensation of thiophenecarbaldehyde, cyclohexanone and 3-amino-1,2,4-triazole triazolohexahydroquinazolines are formed, which are isomeric in the type of the ring junction and the double bond position in them, the structure of which is established by <sup>1</sup>H NMR spectra. With the GC-EL-MS-analysis of the composition of the reaction mass at various

temperatures, it has been established that an intermediate in the formation of final products is azomethine (instead of a possible  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone).

**Key words:** triazolohexahydroquinazolines, three-component synthesis, route of reaction, chromatography-mass spectrometry, NMR spectra.

---

**Образец для цитирования:**

Василькова Н. О., Брудник С. В., Кривенько А. П. Исследование строения и путей образования изомерных тиенил-замещенных триазологексагидрохиназолинов методами ямр-спектроскопии и хромото-масс-спектрометрии // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017. Т. 17, вып. 3. С. 263–266. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-3-263-266.

**Cite this article as:**

Vasilkova N. O., Brudnik S. V., Krivenko A. P. Investigation of the Structure and Ways of Formation of Isomeric Tyenylsubstituted Triazolohexohydroquinazolines by Methods of NMR Spectroscopy and Chromato-mass-spectrometry. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2017, vol. 17, iss. 3, pp. 263–266 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-3-263-266.

---