

ХИМИЯ

УДК 547.856.1

Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов

Д. М. Демидова, Н. О. Василькова, А. П. Кривенько

Демидова Дарья Михайловна, магистрант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, anpenkova_darya@mail.ru

Василькова Наталья Олеговна, кандидат химических наук, ассистент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, vasilkovano@mail.ru

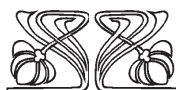
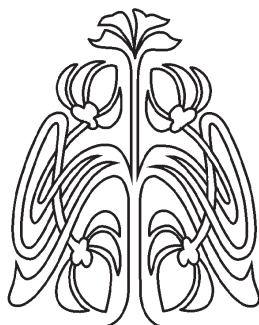
Кривенько Адель Павловна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, krivenko@info.sgu.ru

При трехкомпонентной конденсации 1,2,4-триазол-3-амин, гидроксизамещенного ароматического альдегида (2-гидроксibenзальдегид, 4-гидроксibenзальдегид, 4-гидрокси-3-метоксibenзальдегид, 2-нафталинкарбальдегид), циклогексанона строение альдегидной компоненты оказывает определяющее влияние на формирование арилзамещенных триазологидрохиназолинов с различным типом сочленения колец и положением в них двойной связи ($C_{4a}-C_5$ и $C_{4a}-C_{8a}$). При использовании салицилового альдегида формируются позиционные изомеры триазологексагидрохиназолины углового и линейного строения в эквимольном соотношении. При перемещении гидроксильной группы в альдегиде из орто- в пара-положение реакция протекает аналогично, однако возрастает доля линейного изомера (соотношение углового и линейного изомеров = 1 : 2), что можно связать с уменьшением возможности стабилизации углового изомера за счет электронного и пространственного факторов при сближении NH- и OH-групп. Конденсации 4-гидрокси-3-метоксibenзальдегида (2-гидроксинафталинкарбальдегида), 1,2,4-триазол-3-амин и циклогексанона протекают селективно с образованием 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил(2-гидроксинафталинил)гексагидротриазоло[5,1-b]хиназолина линейного строения и иным положением двойной связи ($C_{4a}-C_5$). Такой результат можно объяснить возможностью изомеризации первоначально возникающих триазологексагидрохиназолинов с 1,4-дигидропиримидиновым фрагментом, чему способствуют условия реакции (кислотный катализ) и наличие объёмных арильных заместителей. Состав и строение продуктов подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР 1H -спектров. Таким образом, синтезированы новые представители ряда триазологидрохиназолинов, содержащие фармакофорные гидроксиперарильные заместители перспективные для дальнейшего исследования их биологической активности.

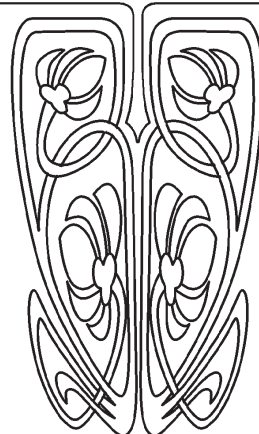
Ключевые слова: 2-гидроксibenзальдегид, 4-гидроксibenзальдегид, 4-гидрокси-3-метоксibenзальдегид, 2-нафталинкарбальдегид, гидроксифенилзамещенные триазологексагидрохиназолины, позиционные изомеры, ИК-спектры, ЯМР 1H -спектры.

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-128-132>

Соединения, содержащие фрагмент хиназолина, триазола, пиримидина, обладают широким спектром фармакологической активности (противоопухолевая, противогрибковая, противовирусная и др.). Неослабевающее внимание исследователей к соединениям



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





указанного типа стимулирует работы по синтезу (особенно с использованием современной методологии мультикомпонентных реакций) [1–7], изучению строения, путей образования, биоактивности этих гетероциклов.

Ранее нами при трехкомпонентной конденсации тетразол-2-амин (бензимидазол-2-амин), циклогексанола и гидроксильрованных ароматических альдегидов осуществлен синтез тетразоло(бензимидазоло)гексагидрохиназолинов с различным положением гидроксильной группы в арильном заместителе [8, 9]. 1,2,4-триазол-3-амин ранее в этих реакциях не использовался.

С целью получения новых представителей ряда триазологексагидрохиназолина, выявления направления, особенностей реакций в зависимости от строения альдегидной компоненты и аминирующего агента нами впервые проведена трехкомпонентная конденсация 1,2,4-триазол-3-амин, циклогексанола, 2-гидроксibenзальдегида, 4-гидроксibenзальдегида, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида и 2-нафталинкарбальдегида. Реакции проводились при эквимольном соотношении реагентов в условиях кислотного катализа (уксусная кислота, 110 °С).

Так, при использовании салицилового альдегида формируются позиционные изомеры триазологексагидрохиназолины 1, 2 в эквимольном соотношении. При перемещении

гидроксильной группы в альдегиде из орто- в пара-положение реакция протекает аналогично, однако резко возрастает доля линейного изомера 4 (соотношение соед. 4 : соед. 5 = 2 : 1), что мы связываем с уменьшением возможности стабилизации углового изомера 5 за счет электронного и пространственного факторов при сближении NH и OH групп, как это отмечалось ранее для тетразолсодержащих аналогов [9]. Суммарные выходы продуктов составили 26 и 56% соответственно.

Конденсации 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида, 2-гидрокси-нафталинкарбальдегида, 1,2,4-триазол-3-амин и циклогексанола протекают селективно с образованием 9-(2-гидрокси-нафталин-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолина (3) и 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,6,7,8,8a,9-гексагидротриазоло[5,1-b]хиназолина (6) (выходы 14 и 39%) линейного строения и иным положением двойной связи (C_{4a}-C₅). Такой результат можно объяснить возможностью изомеризации первоначально возникающих триазологексагидрохиназолинов с 1,4-дигидропиримидиновым фрагментом, чему способствуют условия реакции (кислотный катализ) и наличие объемных арильных заместителей.

Общая схема превращений представлена ниже. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1.

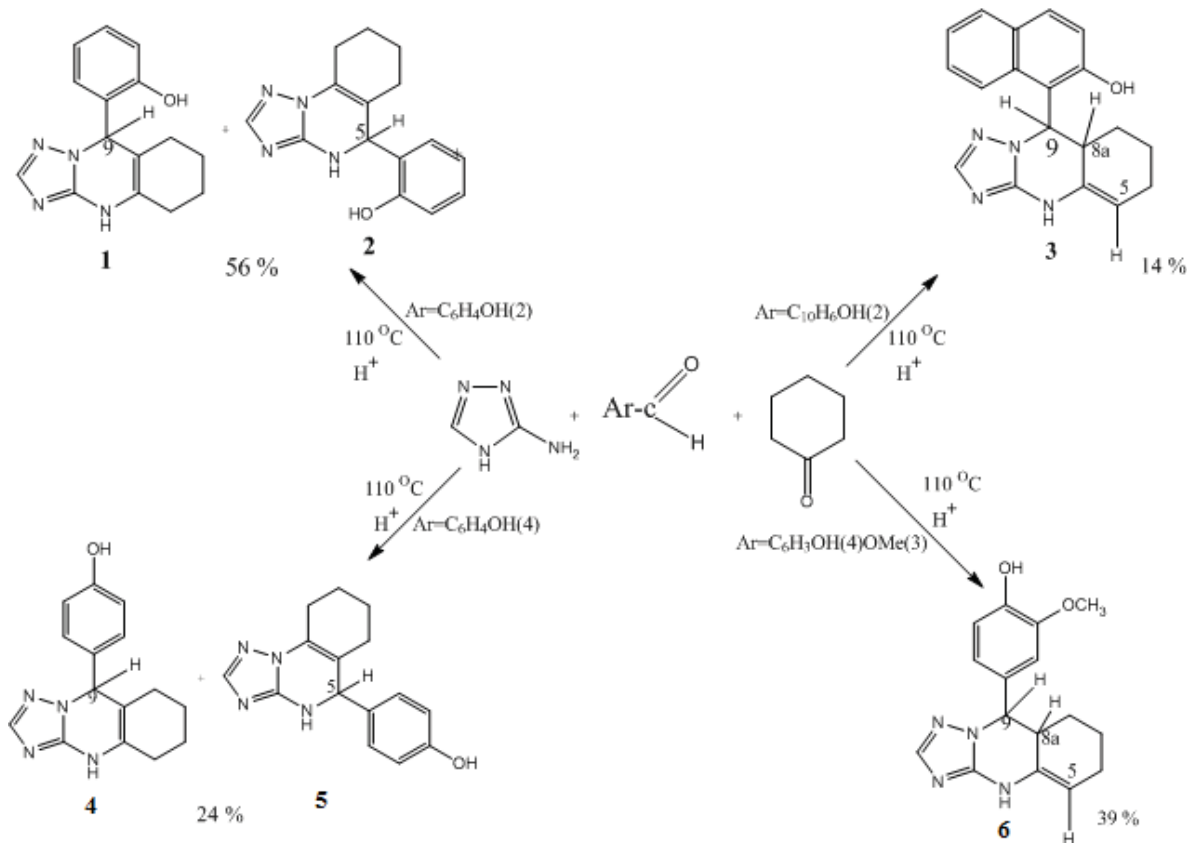




Таблица 1 / Table 1

Характеристики триазологексагидрохиназолинов 1-6
Characteristics of triazolohexahydroquinazolines 1-6

№ соединения / No. Compound	Т. пл., °C / М. п., °C	Rf (гексан-этилацетат-хлороформ 5:1:1) / Rf (hexane-ethyl acetate-chloroform 5:1:1)	Выход, % / Output, %
1, 2	179–182	0,18	56
3	232–235	0,3	14
4, 5	259–262	0,17 0,29	24
6	147–150	0,12	39

Состав и строение триазологексагидрохиназолинов 1-6 подтверждены данными эле-

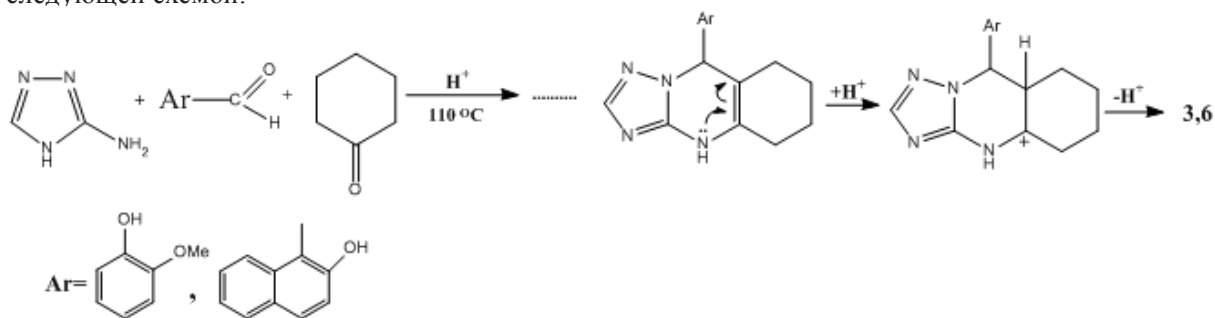
ментного анализа, ИК- и ЯМР ¹H-спектрами. В ИК-спектрах присутствуют полосы валентных колебаний групп OH (3421–3209 см⁻¹), NH (3107–3043 см⁻¹), C=C связи (1606 см⁻¹), триазольного (3074 см⁻¹) и ароматического (1701–1624 см⁻¹) колец. В спектрах ЯМР ¹H триазологидрохиназолинов линейного строения 1,4 ключевым является сигнал протона Н-9 (6.21–6.15 м.д.), а для 5-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]хиназолина (2) и 5-(4-гидроксифенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]хиназолина (6) углового строения – протона Н-5 (5.47–5.22 м.д.). В системах 3 и 6 присутствуют сигналы протонов Н-9 (6.96–6.15 м.д.), Н-8а (1.96–1.23 м.д.) и Н-5 (6.83–5.18 м.д.) (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

ЯМР ¹H-спектры триазологексагидрохиназолинов 1–6 (δ, м.д.)
NMR ¹H spectra of triazolohexahydroquinazolines 1–6 (δ, ppm)

№ соединения / No. Compound	ОН	NH	Н ⁹	Н ⁵	Н ^{8a}	C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄
1 2	с, 11.58	с, 8.71 с, 8.57	с, 6.21	с, 5.47	–	м, 7.89–7.66	м, 1.83–1.67
3	с, 10.94	с, 10.25	д, 6.96	т, 6.83	м, 1.96–1.93	м, 8.63–7.17	м, 1.28–0.89
4 5	с, 11.52	с, 9.75 с, 8.65	с, 6.15	с, 5.22	–	м, 7.85–6.92	м, 1.87–1.27
6	с, 11.52	с, 8.64	с, 6.15	с, 5.18	м, 1.25–1.23	м, 7.85–6.82	м, 1.84–1.25

С учетом ранее полученных нами данных [10], образование соединений 3,6 можно представить следующей схемой:



Таким образом, получены новые данные о направлении трехкомпонентной конденсации 1,2,4-триазол-3-амина, гидроксированных ароматических альдегидов и циклогексанона, селективности реакций. Синтезированы новые представители ряда триазологидрохиназолинов, содержащие фармакофорные гидроксиарильные заместители.

Список литературы

1. Ajani O. O. Quinazoline pharmacophore in therapeutic medicine // Bangladesh J. Pharmacol. 2016. Vol. 11, № 3. P. 716–733. DOI: 10.3329/bjp.v11i3.25731

2. Carmen Balo, Carmen López, José Manuel Brea, Franco Fernández, Olga Caamaño. Synthesis and Evaluation of Adenosine Antagonist Activity of a Series of [1,2,4] Triazolo[1,5-c]quinazolines // Chem. Pharm. Bull. 2007. Vol. 55. P. 372–375. DOI: 10.1248/cpb.55.372

3. Rashad Al-Salahi, Kamal-Eldin El-Tahir, Ibrahim Alswaidan, Nabih Lolak, Mohammed Hamidaddin, Mohamed Marzouk. Biological effects of a new set 1,2,4-triazolo[1,5-a]quinazolines on heart rate and blood pressure // Chem. Cent. J. 2014. Vol. 8. P. 1–8. DOI:10.1186/1752-153X-8-3

4. Alagarsamy V., Pathak U. S. Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-benzyl-2-substituted 3H-[1,2,4]triazolo[5,1-b]quinazolin-9-ones // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 3457–3462. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.007



5. Khazhieva I. S., Glukhareva T. V., El'tsov O. S., Morzherin Yu. Yu., Minin A. A., Pozdina V. A., Ulitko M. V. Synthesis and study of cytotoxic effect of 1,2,3-triazole derivatives on glioma cells // *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49, № 5. P. 12–15. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-5-12-15
6. Boechat N., Pinheiro L. C. S., Silva T. S., Aguiar A. C. C., Carvalho A. S., Bastos M. M., Costa C. C. P., Pinheiro S., Pinto A. C., Mendonça J. S., Dutra K. D. B., Valverde A. L., Santos-Filho O. A., Ceravolo I. P., Krettl A. U. New Tri-fluoromethyl Triazolopyrimidines as Anti-Plasmodium falciparum Agents // *Molecules*. 2012. Vol. 17. P. 8285–8302. DOI: 10.3390/molecules17078285
7. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. Azaheterocycles Based on α , β -Unsaturated Carbonyls. Berlin, Heidelberg : Springer Verlag, 2008. 210 p.
8. Ивонин М. А., Аль Фахдави А. Х. А., Сорокин В. В., Кривенько А. П. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-а]хиназолинов // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2018. Т. 18, вып. 1. С. 4–8 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8
9. Василькова Н. О., Кривенько А. П. Трехкомпонентный синтез орто-фенилзамещенных тетраологексагидрохиназолинов. Влияние орто-эффекта на соотношение позиционных изомеров // *Международ. науч. изд. SWorld : сб. науч. тр. Одесса*, 2015. Т. 25, вып. 1. С. 4–7.
10. Vasil'kova N. O., Anis'kov A. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. Three-component condensation of 1,2,4-triazol-3-amine with cyclohexanone and ortho-substituted benzaldehydes // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54, № 6. P. 928–931. DOI: 10.1134/S1070428018060179

Образец для цитирования:

Демидова Д. М., Василькова Н. О., Кривенько А. П. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 128–132. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-128-132>

Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Triazolohexahydroquinazolines

D. M. Demidova, N. O. Vasil'kova, A. P. Kriven'ko

Darya M. Demidova, <https://orcid.org/0000-0003-2100-584X>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, annenkova_darya@mail.ru

Natalia O. Vasil'kova, <https://orcid.org/0000-0001-9437-0704>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, vasilkovano@mail.ru

Adel' P. Kriven'ko, <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, krivenko@info.sgu.ru

With three-component condensation of 1,2,4-triazol-3-amine, hydroxy-substituted aromatic aldehyde (2-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, 2-naphthalene-carbaldehyde), cyclohexanone, the aldehyde component has a defining impact on the shaping of triazologic hydroquinazolines with different types of rings articulation and the position of the double bond in them ($C_{4a}-C_5$ and $C_{4a}-C_{8a}$). When salicylic aldehyde is used, the positional isomers of the triazologic hexahydroquinazolines of angular and linear structure are formed in an equimolar ratio. When the hydroxyl group in the aldehyde is moved from the ortho to the para position, the reaction proceeds similarly, but the proportion of the linear isomer increases (the ratio of the angular and linear isomers = 1:2), which can be associated with a decrease in the possibility in stabilization of the angular isomer due to electronic and steric factors in the convergence of NH- and OH-groups. Condensation of 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (2-hydroxynaphthalenecarbaldehyde), 1,2,4-triazol-3-amine and cyclohexanone proceeds selectively with the formation of 9- (4-hydroxy-3-methoxyphenyl (2-hydroxynaphthalenyl)) hexahydro-triazolo [5,1-b] quinazoline linear structure and different position of the

double bond ($C_{4a}-C_5$). This result can be explained by the possibility of isomerization of the initially arising triazologic hexahydroquinazolines with a 1,4-dihydropyrimidine fragment, which is facilitated by the reaction conditions (acid catalysis) and the presence of bulky aryl substituents. The composition and structure of the products are confirmed by elemental analysis data, IR and 1H NMR spectra. Thus, new members of a series of triazolohydroquinazolines have been synthesized, containing pharmacophoric hydroxyaryl substituents substituents, providing the potential for further study of their biological activity.

Keywords: 2-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, 2-naphthalenecarbaldehyde, hydroxyphenyl substituted triazolohexahydroquinazolines, positional isomers, IR spectra, 1H NMR spectra.

References

1. Ajani O. O. Quinazoline pharmacophore in therapeutic medicine. *Bangladesh J. Pharmacol.*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. 716–733. DOI: 10.3329/bjp.v11i3.25731
2. Carmen Balo, Carmen López, José Manuel Brea, Franco Fernández, Olga Caamaño. Synthesis and Evaluation of Adenosine Antagonist Activity of a Series of [1,2,4] Triazolo[1,5-c]quinazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, 2007, vol. 55, pp. 372–375. DOI: 10.1248/cpb.55.372
3. Rashad Al-Salahi, Kamal-Eldin El-Tahir, Ibrahim Alswaidan, Nabih Lolak, Mohammed Hamidaddin, Mohamed Marzouk. Biological effects of a new set 1,2,4-triazolo[1,5-a]quinazolines on heart rate and blood pressure. *Chem. Cent. J.*, 2014, vol. 8, pp. 1–8. DOI:10.1186/1752-153X-8-3
4. Alagarsamy V., Pathak U. S. Synthesis and anti-hypertensive activity of novel 3-benzyl-2-substituted 3H-[1,2,4]triazolo[5,1-b]quinazolin-9-ones. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, vol. 15, pp. 3457–3462. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.03.007



5. Khazhieva I. S., Glukhareva T. V., El'tsov O. S., Morzhirin Yu. Yu., Minin A. A., Pozdina V. A., Ulitko M. V. Synthesis and study of cytotoxic effect of 1,2,3-triazole derivatives on glioma cells. *Pharm. Chem. J.*, 2015, vol. 49, no. 5, pp. 12–15. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-5-12-15
6. Boechat N., Pinheiro L. C. S., Silva T. S., Aguiar A. C. C., Carvalho A. S., Bastos M. M., Costa C. C. P., Pinheiro S., Pinto A. C., Mendonça J. S., Dutra K. D. B., Valverde A. L., Santos-Filho O. A., Ceravolo I. P., Krettli A. U. New Trifluoromethyl Triazolopyrimidines as Anti-Plasmodium falciparum Agents. *Molecules*, 2012, vol. 17, pp. 8285–8302. DOI: 10.3390/molecules17078285
7. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. *Azaheterocycles Based on α , β -Unsaturated Carbonyls*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2008. 210 p.
8. Ivonin M. A., Al Fahdawi A. H. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Benz[4,5]imidazole-1,2,3,4,5,6-hexahydro[1,2-a]quinazolines. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2018, vol. 18, iss. 1, pp. 4–8 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8
9. Vasil'kova N. O., Kriven'ko A. P. Trekhkomponentnyj sintez orto-fenilzameshchennykh tetrazologeksagidrohina-zolinov. Vliyanie orto-effekta na sootnoshenie pozitsionnykh izomerov. *Int. Sci. publ. SWorld : collected papers*. Odessa, 2015, vol. 25, iss. 1, pp. 4–7.
10. Vasil'kova N. O., Anis'kov A. A., Sorokin V. V., Kriven'ko A. P. Three-component condensation of 1,2,4-triazol-3-amine with cyclohexanone and ortho-substituted benzaldehydes. *J. Org. Chem.*, 2018, vol. 54, no. 6, pp. 928–931. DOI: 10.1134/S1070428018060179

Cite this article as:

Demidova D. M., Vasil'kova N. O., Kriven'ko A. P. Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Triazolohexahydroquinazolines. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 2, pp. 128–132 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-128-132>
