



ХИМИЯ

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 128–133
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2021, vol. 21, iss. 2, pp. 128–133

Научная статья
УДК 547.856.1
<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-128-133>

One-pot синтез и строение изомерных арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов

Н. О. Василькова[✉], Д. М. Демидова, А. П. Кривенько

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Василькова Наталья Олеговна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, vasilkovano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9437-0704>

Демидова Дарья Михайловна, магистрант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, annenkova_darya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-584X>

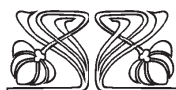
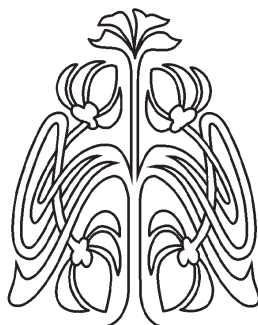
Кривенько Адель Павловна, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, krivenko@info.sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

Аннотация. Осуществлен синтез арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов посредством трехкомпонентной конденсации *p*-нитро(*p*-бром)бензальдегидов, циклогексанона, 1,2,4-триазол-3-амина. Предложена схема механизма реакции, позволяющая объяснить особенности поведения *p*-нитро(*p*-бром)бензальдегидов в реакциях конденсации в сравнении с их орто-замещенными аналогами. Установлено, что перемещение заместителя из орто- в пара-положение бензольного кольца при сохранении общего направления реакции оказывает определяющее влияние на число, соотношение образующихся изомеров и приводит к отсутствию гидроксिलированных форм триазологексагидрохиназолинов. Состав и строение продуктов подтверждены данными элементного анализа, ИК- и одномерной, двумерной ЯМР спектроскопией. One-pot синтез арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов является неселективным процессом, приводящим к смеси изомеров, строение и соотношение которых определяется природой и положением замещающих групп в альдегидной компоненте.

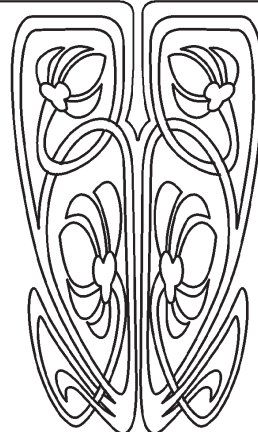
Ключевые слова: триазолохиназолины, ароматические альдегиды, 1,2,4-триазол-3-амин, трехкомпонентная конденсация, позиционные изомеры, спектры ЯМР

Для цитирования: Василькова Н. О., Демидова Д. М., Кривенько А. П. One-pot синтез и строение изомерных арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 128–133. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-128-133>

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





Article

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-128-133>**One-pot synthesis and structure of isomeric aryl-substituted triazolohexahydroquinazolines****N. O. Vasil'kova** , **D. M. Demidova**, **A. P. Kriven'ko**

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Natalia O. Vasil'kova, vasilkovano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9437-0704>Darya M. Demidova, annenkova_darya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-584X>Adel' P. Kriven'ko, krivenko@info.sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

Abstract. Aryl-substituted triazolohexahydroquinazolines have been synthesized by means of three-component condensation of p-nitro(p-bromo) benzaldehydes, cyclohexanone, 1,2,4-triazol-3-amine. A scheme of the reaction mechanism is proposed, which makes it possible to explain the features of the behavior of p-nitro(bromo) benzaldehydes in condensation reactions in comparison with their ortho-substituted analogs. It has been found that the movement of the substituent from the ortho- to -para-position of the benzene ring while maintaining the general direction of the reaction has a decisive effect on the number and ratio of the formed isomers and leads to the absence of hydroxylated forms of triazolohexahydroquinazolines. The composition and structure of the products have been confirmed by the data of elemental analysis, IR and one-dimensional, two-dimensional NMR spectroscopy. One-pot synthesis of aryl-substituted triazolohexahydroquinazolines is a non-selective process that leads to a mixture of isomers, the structure and ratio of which is determined by the nature and position of the substituent groups in the aldehyde component.

Keywords: triazoloquinazolines, aromatic aldehydes, 1,2,4-triazol-3-amine, three-component condensation, positional isomers, NMR spectra

For citation: Vasil'kova N. O., Demidova D. M., Kriven'ko A. P. One-pot synthesis and structure of isomeric aryl-substituted triazolohexahydroquinazolines. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2021, vol. 21, iss. 2, pp. 128–133 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2021-21-2-128-133>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Соединения ряда триазологидрохиназолина являются структурными аналогами пуриновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, обладают широким спектром биологической активности, а также находят применение в различных областях техники как технические композитные материалы, агрохимикаты, органические флуорофоры [1–5]. По этим причинам химия триазолохиназолинов является быстро развивающейся областью исследования и активного применения разнообразных синтетических подходов. Среди последних следует выделить мультикомпонентные реакции, соответствующие принципам PASE (Pot - Atom - Step- Economic).

Ранее нами был осуществлен синтез серии арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов посредством трехкомпонентной конденсации ароматический альдегид – циклогексанон – 1,2,4-триазол-3-амин в условиях кислотного катализа. Особое внимание было уделено выявлению влияния замещающих групп в бензольном кольце альдегидной компоненты на направление реакции.

Установлено, что наличие орто-заместителей (NO_2 , Cl, OH, CH_3) приводит к формированию о-*R*-фенилтриазологексагидрохиназолинов с различным сочленением колец, а также образованию их гидроксिलированных форм [6, 7].

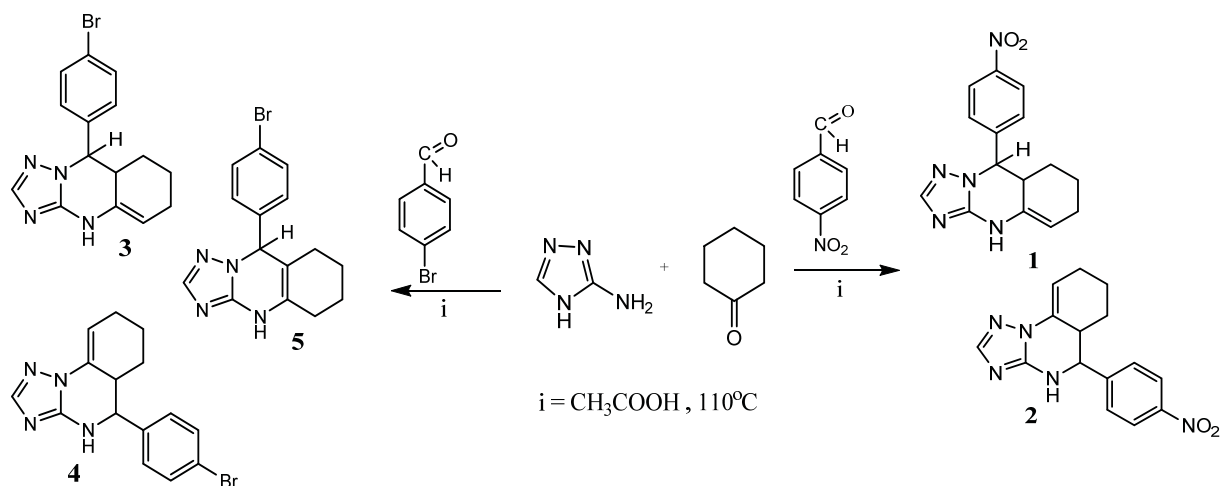
Результаты и их обсуждение

В продолжение этих исследований с целью выявления влияния заместителей в пара-положе-

нии бензольного кольца альдегидной компоненты нами осуществлена в тех же условиях (эквивольное соотношение реагентов, CH_3COOH , 110°C) конденсация п-нитро(п-бром)бензальдегидов с циклогексаноном и 1,2,4-триазол-3-амином. При этом установлено, что перемещение заместителя из орто- в пара-положение бензольного кольца при сохранении общего направления реакции оказывает определяющее влияние на число, соотношение образующихся изомеров и приводит к отсутствию гидроксильированных форм триазологексагидрохиназолинов.

Так, при использовании п-нитробензальдегида образуется смесь двух позиционных изомеров 9-(4-нитрофенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**1**) и 5-(4-нитрофенил)-4,5,5а,6,7,8-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (**2**) с подавляющим преобладанием линейного изомера **1** (соотношение 1:2 = 5:1).

В случае п-бромбензальдегида продуктами реакции является смесь трех изомеров 9-(4-бромфенил)-4,6,7,8,8а,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**3**), 5-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хиназолина (**4**) и 9-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (**5**) в соотношении 3:4:5 = 1.5 : 1.5 : 1. Мажорными являются также изомеры линейного строения **3**, **5**:



Строение изомеров, состав изомерных смесей триазологексагидрохиназолинов **1–5**, контроль за ходом реакции осуществлялись с использованием методик спектроскопии ЯМР ^1H , двумерных корреляций, ИК-спектроскопии, тонкослойной хроматографии, элементного анализа.

В ИК-спектрах триазологексагидрохиназолинов **1–5** присутствуют полосы колебаний $\text{C}=\text{C}$ связи ($1558\text{--}1685\text{ см}^{-1}$), NH ($3223\text{--}3244\text{ см}^{-1}$), CH_2 групп ($2858\text{--}2937\text{ см}^{-1}$), ароматического кольца ($1701\text{--}1666\text{ см}^{-1}$), а для соединений **1,2** – NO_2 группы ($\nu_{\text{sp}}, 1344\text{ см}^{-1}; 1348\text{ см}^{-1}$), ($\nu_{\text{as}}, 1520\text{ см}^{-1}; 1529\text{ см}^{-1}$), для соединений **3–5** – C-Br связь (594 см^{-1}).

В ЯМР ^1H спектрах смесей позиционных изомеров п-нитро(бром)фенилзамещенных триазологидрохиназолинов для линейных изомеров

1, 3 с расположением двойной связи при $\text{C}_{4\text{a}}\text{--C}_5$ ключевыми являются сигналы протонов Н-9 (т, 4.48–5.06 м.д.), Н-5 (д, 4.47–5.20 м.д.) и Н-8а (м, 1.86–3.23 м.д.), а для угловых изомеров **2,4** – Н-5 (д, 4.30–5.20 м.д.), Н-9 (т, 4.06–5.92 м.д.) и Н-5а (м, 1.86–2.66 м.д.). Линейный изомер **5** регистрируется по сигналу протона Н-9 (с, 6.09 м.д.). Соотношение изомеров установлено по интегральной интенсивности сигналов протонов Н-5 (угловой изомер) и Н-9 (линейный изомер) в ЯМР ^1H спектрах.

В COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ спектре соединений **1,2** присутствуют корреляции протонов: Н-9/Н-8а (4.48 м.д./1.86 м.д.), Н-5/Н-6 (5.16 м.д./1.94 м.д.) – для соединения **1**; Н-5/Н-5а (4.30 м.д./2.66 м.д.), Н-9/Н-8 (5.92 м.д./1.88 м.д.) – для соединения **2** (рис. 1).

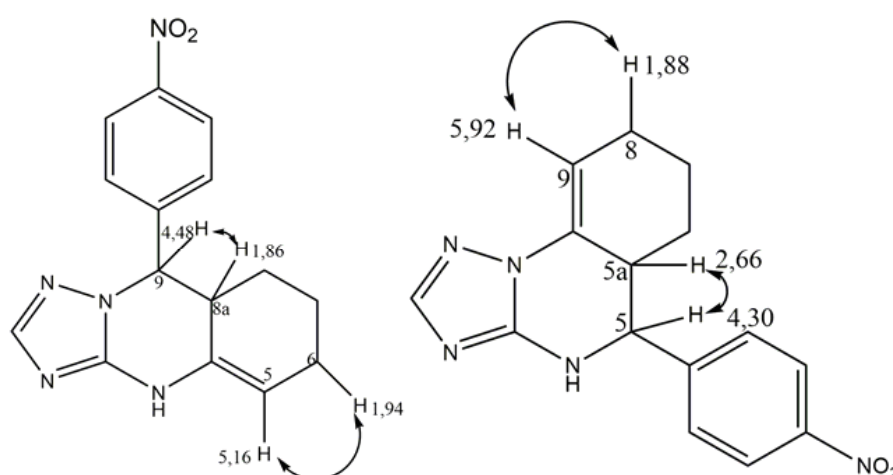


Рис. 1. Схема отнесений и основные корреляции $^1\text{H}/^1\text{H}$ в COSY-спектре триазологидрохиназолинов **1** и **2**

Fig. 1. Assignment diagram and main $^1\text{H}/^1\text{H}$ correlations in the COZY spectrum of triazolohydroquinazolines **1** and **2**



При помощи спектра двойного резонанса HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ однозначно отнесены сигналы для соединений **3,4,5**. Так, для изомера **3** – H-5/C-5 (4.47 м.д./57.55 м.д.), H-8a/C-8a (3.23 м.д./23.05 м.д.), H-9/C-9 (5.06 м.д./61.64 м.д.); для изоме-

ра **4** – H-5/C-5 (5.20 м.д./52.95 м.д.), H-5a/C-5a (2.26 м.д./33.29 м.д.), H-9/C-9 (4.06 м.д./60.59 м.д.); для изомера **5** – H-9/C-9 (6.09 м.д./108.71 м.д.), которые подтвердили предложенное нами строение триазологидрохиназолинов **3–5** (рис. 2).

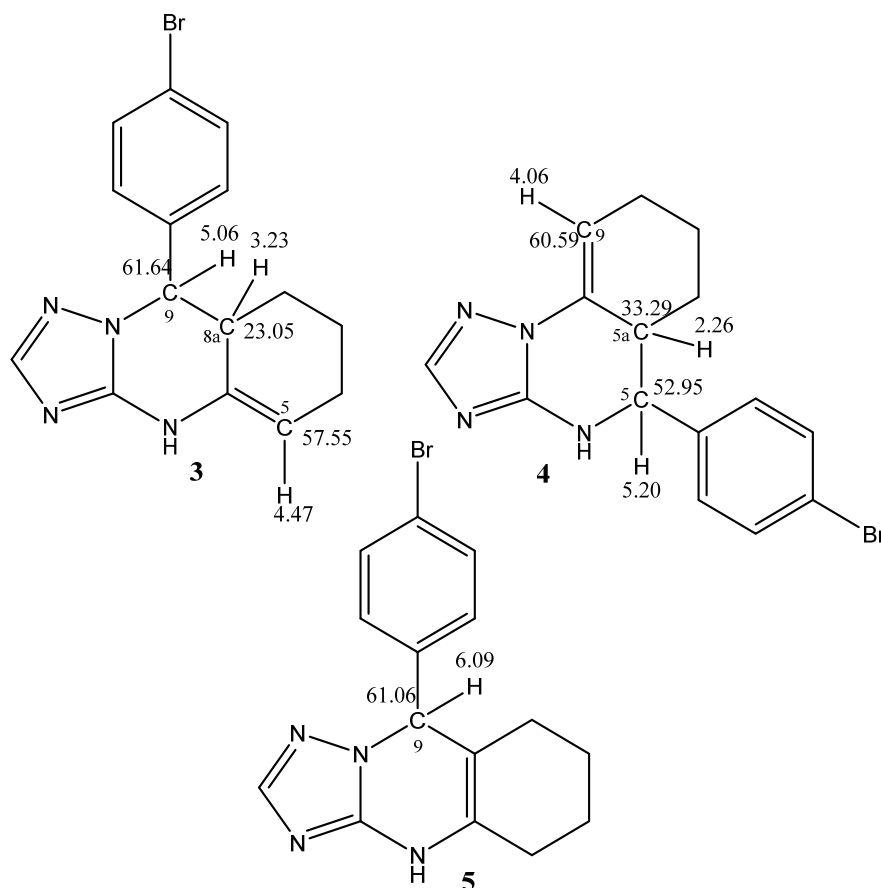


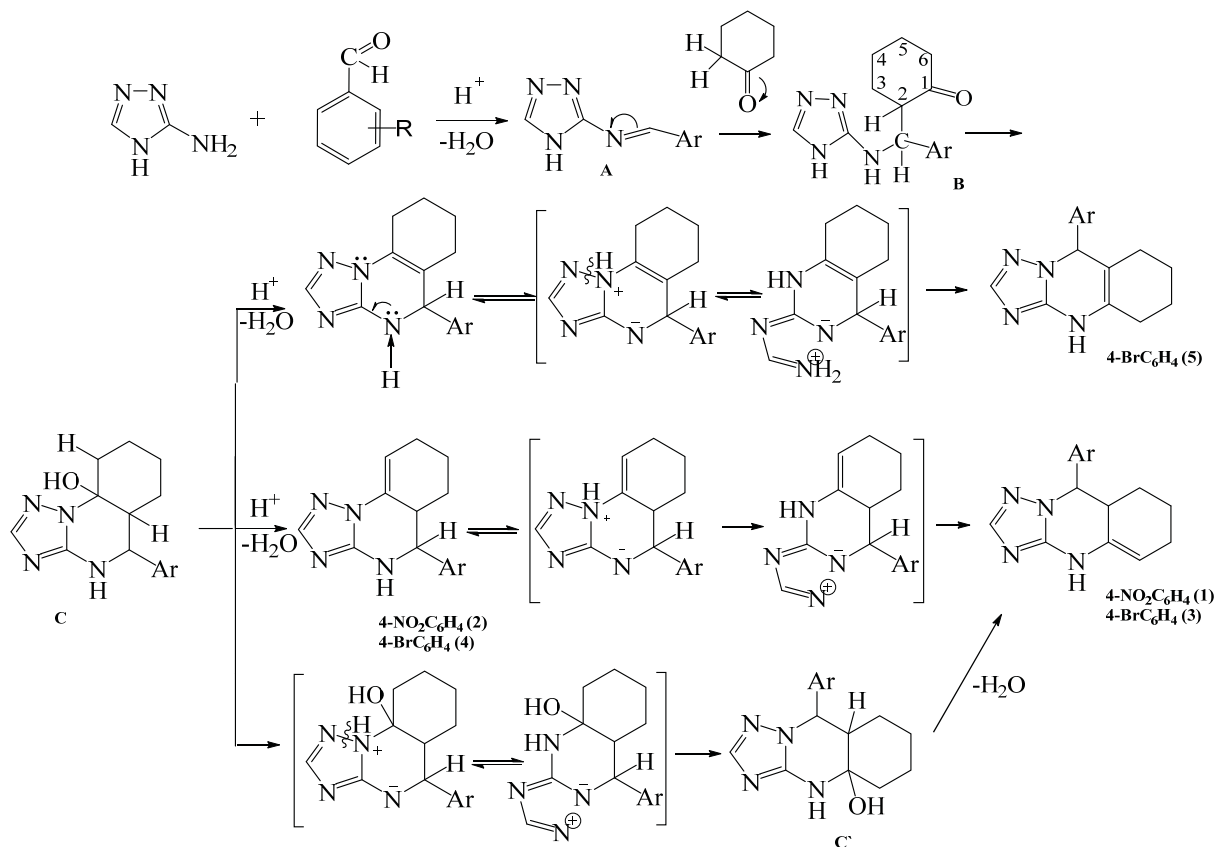
Рис. 2. Схема отнесений и основные корреляции $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ в HSQC-спектре триазологидрохиназолинов **3–5**

Fig. 2. Assignment diagram and main correlations of $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ in the HSQC spectrum of triazolohydroquinazolines **3–5**

С учетом полученных ранее данных [6] схему формирования триазологексагидрохиназолинов **1–5** можно представить через образование азометина А, аминокетона В, гидрокситриазолохиназолинов С, С', их дегидратацию с последующей изомеризацией или изомеризацию с последующей дегидратацией:

Представленная схема позволяет объяснить особенности поведения п-нитро(бром)бензальдегидов в реакциях конденсации с циклогексаноном и 1,2,4-триазол-3-амином в сравнении с их орто-замещенными аналогами [6, 7].

При перемещении заместителя в бензальдегиде из орто- в пара-положение исчезает стабилизация углового изомера за счет пространственной сближенности орто-заместителей и NH-группы, что делает линейные изомеры **1, 3** мажорными; облегчается дегидратация. Появление изомера **5** – 9-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4] триазоло[5,1-*b*]хиназолина можно объяснить меньшим акцепторным влиянием брома по сравнению с NO_2 -группой, что приводит к дегидратации интермедиатов С и С' по двум возможным направлениям (с участием ангулярного атома водорода и соседней метиленовой группы):



Таким образом, one-pot синтез арилзамещенных триазологексагидрохиназолинов является неселективным процессом, приводящим к смеси изомеров, строение и соотношение которых определяется природой и положением замещающих групп в альдегидной компоненте. Выделение индивидуальных соединений из смесей, их модификация и биоскрининг являются предметом дальнейших исследований. Подходы, уже предпринятые в этом направлении, описаны нами [8].

Список литературы

1. Puligoundla R. G., Karnakanti Sh., Bantu R., Kommu N., Kondra S. B., Nagarapu L. A simple, convenient one-pot synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinone derivatives by using molecular iodine // *Tetrahedron Letters*. 2013. Vol. 54. P. 2480–2483. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.099>
2. Sakhno Ya. I., Desenko S. M., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Sysoyev D. O., Groth U., Kappe C. O., Chebanov V. A. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. P. 11041–11049. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.089>
3. Vibhute S., Jamale D., Undare S., Valekar N., Kolekar G., Anbhule P. An efficient, one-pot three components synthesis of [1,2,4] triazoloquinazolinone derivatives using anthranilic acid as green catalyst // *Research of Chem. Intermediates*. 2017. Vol. 43. P. 4561–4574. DOI:10.1007/s11164-017-2896-5
4. Singh N. G., Nagarajaprakash R., Rani J. W. S., Kathing C., Nongruma R., Nongkhlaw R. Nickel nanoparticles assisted regioselective synthesis of pyrazoloquinolinone and triazoloquinazolinone derivatives // *New Journal of Chemistry*. 2015. № 5. P. 3908–3915. <https://doi.org/10.1039/C4NJ02372B>
5. Lahmidi S., Elyoussfi A., Dafali A., Elmsellem H., Sebbar N. K., El Ouasif L., Jilalat A. E., El Mahi B., Essassi E. M., Abdel-Rahman I., Hammouti B. Corrosion inhibition of mild steel by two new 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine derivatives in 1 M HCl : Experimental and computational study // *Journal of Materials and Environmental Sciences*. 2017. Vol. 8, № 1. P. 225–237.
6. Демидова Д. М., Василькова Н. О., Кривенько А. П. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных триазологексагидрохиназолинов // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2019. Т. 19, вып. 2. С. 128–132. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-128-132>
7. 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 // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 6. P. 933–937. DOI: 10.1134/S1070428018060179



8. Василькова Н. О., Демидова Д. С., Кривенько А. П. Реакции замещенных триазологидрохиназолинов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : межвуз. сб. науч. тр. XIV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов : Саратовский источник, 2020. С. 39–41.

References

- Puligoundla R. G., Karnakanti Sh., Bantu R., Kommu N., Kondra S. B., Nagarapu L. A simple, convenient one-pot synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinone derivatives by using molecular iodine. *Tetrahedron Letters*, 2013, vol. 54, pp. 2480–2483. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.02.099>
- Sakhno Ya. I., Desenko S. M., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Sysoyev D. O., Groth U., Kappe C. O., Chebanov V. A. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity. *Tetrahedron*, 2008, vol. 64, pp. 11041–11049. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.089>
- Vibhute S., Jamale D., Undare S., Valekar N., Kolekar G., Anbhule P. An efficient, one-pot three components synthesis of [1,2,4] triazoloquinazolinone derivatives using anthranilic acid as green catalyst. *Research of Chem. Interm.*, 2017, vol. 43, pp. 4561–4574. DOI: 10.1007/s11164-017-2896-5
- Singh N. G., Nagarajaprakash R., Rani J. W. S., Kathing C., Nongruma R., Nongkhlaw R. Nickel nanoparticles assisted regioselective synthesis of pyrazoloquinolinone and triazoloquinazolinone derivatives. *New Journal of Chemistry*, 2015, no. 5, pp. 3908–3915. <https://doi.org/10.1039/C4NJ02372B>
- Lahmidi S., Elyoussfi A., Dafali A., Elmsellem H., Sebbar N. K., El Ouasif L., Jilalat A. E., El Mahi B., Essassi E. M., Abdel-Rahman I., Hammouti B. Corrosion inhibition of mild steel by two new 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine derivatives in 1 M HCl: Experimental and computational study. *Journal of Materials and Environmental Sciences*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 225–237.
- Demidova D. M., Vasil'kova N. O., Kriven'ko A. P. Synthesis and Ways of Formation of Hydroxyphenyl Substituted Triazolo-hydroquinazolines. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2019, vol. 19, iss. 2, pp. 128–132. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2019-19-2-128-132>
- 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. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 54, no. 6, pp. 933–937. DOI: 10.1134/S1070428018060179
- Vasil'kova N. O., Demidova D. S., Kriven'ko A. P. Reactions of substituted triazolo-hydroquinazolines. *Sovremennyye problemy teoreticheskoy i eksperimental'noy khimii: mezhvuz. sb. nauch. tr. XIV Vseros. konf. molodykh uchenykh s mezhdunarod. uchastiyem* [Modern problems of theoretical and experimental chemistry: Interuniversity collection of scientific works of the XIV AllRuss. conf. young scientists with international participation]. Saratov, Saratovskiy istochnik Publ., 2020, pp. 39–41.

Поступила в редакцию 15.01.21, после рецензирования 01.02.21, принята к публикации 08.02.21
Received 15.01.21, revised 01.02.21, accepted 08.02.21