

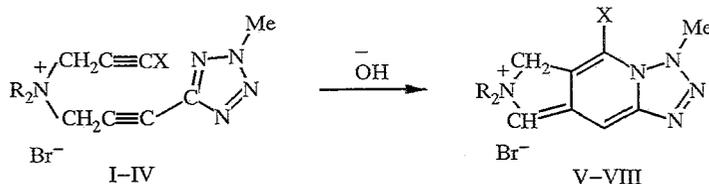
Э. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Эл. О. Чухаджян, Н. Т. Геворкян

**СИНТЕЗ
КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ,
ВКЛЮЧАЮЩИХ ТЕТРАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ,
КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ
ЦИКЛИЗАЦИЕЙ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ***

Установлено, что четвертичные аммониевые соли, содержащие группы пропаргильного типа наряду с 3-(2-метилтетразол-5-ил)пропаргильной, в условиях основного катализа при комнатной температуре циклизируются с саморазогреванием, образуя гетероциклические конденсированные системы, включающие тетразольный цикл. Для циклизации аллильных аналогов исходных солей требуется двухчасовое нагревание (90...92 °С).

Четвертичные аммониевые соли, содержащие β,γ -непредельные группы наряду с 3-алкенил- или 3-арилпропаргильной, в присутствии каталитических количеств водной щелочи подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза [2]. Производные тетразола (коразол, метразол) широко применяются в клинической практике в качестве эффективных стимуляторов центральной нервной системы. Эти соединения обладают анальгетическим и седативным действием, а также проявляют гипотензивный эффект [3].

С целью расширения области применения катализируемой основанием циклизации аммониевых солей и получения новых потенциальных биологически активных конденсированных производных тетразола изучено поведение бромидов диалкилпропаргил- или диалкил-(3-фенилпропаргил)-3-[(2-метилтетразол-5-ил)пропаргил]аммония (I—IV) по отношению к водной щелочи.



I, V R₂ = Et₂, X = H; II, VI R₂ = (CH₂)₅, X = H; III, VII R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂, X = H;
IV, VIII R₂ = (CH₂)₅, X = Ph

Обнаружено, что указанные соли в присутствии 0,2 г-экв водной щелочи на моль исходной соли при комнатной температуре циклизируются с саморазогреванием, образуя конденсированные производные тетразола (V—VIII) с выходами 72, 63, 60, 80% соответственно. Аллильные аналоги солей II и III (IX, X) циклизируются лишь при 2-часовом нагревании (90...92 °С).

* Сообщение 234 серии «Исследования в области аминов и аммониевых соединений»; сообщение 233 см. [1].

Характеристики исходных (I—IV, IX, X) и циклических (V—VIII, XI, XII) солей

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		T _{пл.} , °C (из этанола)	R _f *	ИК спектр, см ⁻¹	УФ спектр (этанол), λ _{max} , нм (lg ε)	Выход, %
		N	Br					
I	C ₁₂ H ₁₈ BrN ₅	<u>22,67</u> 22,44	<u>25,48</u> 25,64	122	—	1515, 2130, 2280, 3180	220 (4,74)	Колич.
II	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₅	<u>21,90</u> 21,61	<u>24,32</u> 24,69	150	—	1515, 1585, 2130, 2240, 2280, 3190, 3300	220 (4,45)	"
III	C ₁₂ H ₁₆ BrN ₅ O	<u>21,60</u> 21,47	<u>24,26</u> 24,54	* ²	—	1515, 1580, 2120, 2250, 3200	220 (4,52)	"
IV	C ₁₉ H ₂₂ BrN ₅	<u>17,70</u> 17,50	<u>20,30</u> 20,00	60	—	700, 770, 1580, 1600, 1805, 1880, 1950, 2240, 3050	210 (4,90), 245 (4,76)	"
IX	C ₁₃ H ₂₀ BrN ₅	<u>21,60</u> 21,47	<u>24,16</u> 24,54	143	—	940, 970, 1585, 1640, 2270, 3090	220 (4,82)	"
X	C ₁₂ H ₁₈ BrN ₅ O	<u>21,60</u> 21,34	<u>24,92</u> 24,39	* ²	—	940, 960, 1490, 1600, 1640, 2260, 3100	220 (4,82)	"
V* ³	C ₁₂ H ₁₈ BrN ₅	<u>22,14</u> 22,44	<u>25,84</u> 25,60	* ⁴	0,45	1570	210 (5,05), 270 (5,03)	72
VI	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₅	<u>21,80</u> 21,61	<u>24,62</u> 24,69	98	0,50	1620, 1640	210 (5,07), 265 (5,02)	63
VII	C ₁₂ H ₁₆ BrN ₅ O	<u>21,22</u> 21,47	<u>24,81</u> 24,54	112	0,48	1620, 1630	210 (5,05), 270 (5,03)	60
VIII	C ₁₉ H ₂₂ BrN ₅	<u>17,16</u> 17,50	<u>20,38</u> 20,00	200	0,40	700, 770, 1510, 1570, 1590, 1805, 1880, 1950, 3060	210 (4,92), 285 (4,82)	80
XI	C ₁₃ H ₂₀ BrN ₅	<u>21,85</u> 21,47	<u>24,72</u> 24,54	120	0,43	1580	220 (5,06)	62
XII	C ₁₂ H ₁₈ BrN ₅ O	<u>21,68</u> 21,34	<u>24,03</u> 24,39	* ⁴	0,47	1590, 1620	220 (5,08)	64

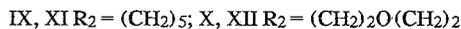
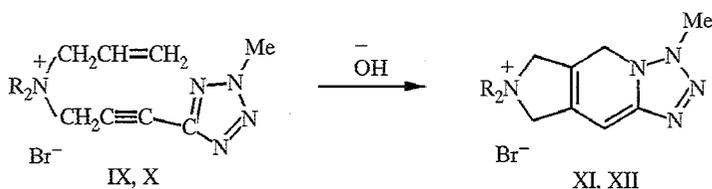
*¹ В системе *n*-бутанол—этанол—вода—уксусная кислота (8 : 2 : 3 : 1).*² Гигроскопичен.*³ Соединения I и V, II и VI, III и VII, IV и VIII, IX и XI, X и XII являются изомерами.*⁴ Не кристаллизуется, медообразное вещество с синевато-зеленым оттенком.

Характеристики диалкил[3-(2-метилтетразол-5-ил)пропаргил]аминов (XIII—XV)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{кип} , °С (мм)	Т _{пл} пикрата, °С (из этанола)	n _D ²⁰	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Выход, %
		С	Н	N					
XIII	C ₉ H ₁₅ N ₅	<u>56,89</u>	<u>8,11</u>	<u>35,82</u>	120 (3)	*	1,5000	1515, 1580, 2250	33
		55,96	7,77	36,27					
XIV	C ₁₀ H ₁₅ N ₅	<u>58,78</u>	<u>7,47</u>	<u>34,50</u>	149 (3)	158	1,5285	1515, 1585, 2240	34
		58,54	7,32	34,15					
XV	C ₉ H ₁₃ N ₅ O	<u>51,82</u>	<u>6,22</u>	<u>34,20</u>	163 (3)	172	* ²	1515, 1580, 2240	30
		52,17	6,28	33,82					

* Не образует пикрата.

*² Полукристаллическое вещество, во всех случаях 30...35% непрореагировавшего 2-метил-5-этинилтетразола получено обратно.



Соответствующие продукты циклизации XI, XII получают при этом с выходами 62 и 64%.

В ИК спектрах циклических солей V—VIII и XI, XII отсутствуют полосы поглощения дизамещенной связи C≡C при 2240...2260 см⁻¹, характерные для исходных солей I—IV и IX, X, а также полосы поглощения монозамещенной связи C≡C при 2120, 2130, 3180 см⁻¹ и полосы концевой связи C=C при 1640, 3180 см⁻¹, характерные для исходных солей I—III и IX, X соответственно. В ИК спектрах циклических солей V—VIII и XI, XII обнаружены полосы поглощения, характерные для сопряженных систем при 1510, 1570, 1590, 1620, 1640, 3060 см⁻¹.

В УФ спектрах солей I—III и IX, X, для молекул которых характерно сопряжение 2-метилтетразольного фрагмента с ацетиленовым, наблюдается, как и следовало ожидать, вызываемое сопряжением смещение полосы перехода π—π* в длинноволновую область (220 нм), а в УФ спектрах циклических солей V—VII и XI, XII — увеличение значений логарифмов молярных коэффициентов экстинкции по сравнению с исходными солями [4, 5] (табл. 1). В УФ спектре соли IV обнаружено поглощение бензольного ядра при 245 нм, а в спектрах циклических солей V—VIII с экзоциклической двойной связью — полосы поглощения в длинноволновой области спектра при 265, 270, 285 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в таблетках KBr или в вазелиновом масле, УФ спектры — в этаноле на приборе Specord UV-vis. ТСХ выполнена на пластинках Silufol UV-254 в системе *n*-бутанол—этанол—вода—уксусная кислота, 8 : 2 : 3 : 1, проявление парама иода.

Исходные диалкил [3-(2-метилтетразол-5-ил)пропаргил]амины (XIII—XV) получены по реакции Манниха на основе 2-метил-5-этинилтетразола. В качестве катализатора использованы диацетат меди и хлорид трехвалентного железа. Продолжительность нагревания смеси (90...95 °C) 40...45 ч. 2-Метил-5-этинилтетразол синтезировали из 2-метил-5-винилтетразола, полученного, в свою очередь, согласно патенту [6]. Исходные соли I—IV и IX, X получены с выходами, близкими к количественному, взаимодействием диалкил [3-(2-метилтетразол-5-ил)пропаргил]аминов с бромистым пропаргилом, 3-фенилпропаргилом или аллилом в ацетонитриле. Физико-химические характеристики исходных аминов XIII—XV и солей I—IV, IX, X, а также циклических солей — бромидов 3-метил-7,7-диэтил- (V), 3-метил-7,7-пентаметилен-6,7-дигидро-3H-пирроло [3,4-*d*] тетразола [4,5-*a*] пиридиния (VI), 3'-метил-6',7'-дигидроспиро (морфолиний-4,7'-3H'-пирроло [3,4-*d*] тетразола [4,5-*a*] пиридиния) (VII), 3-метил-7,7-пентаметилен-5-фенил-6,7-дигидро-3H-пирроло [3,4-*d*] тетразола [4,5-*a*] пиридиния (VIII), 3-метил-7,7-пентаметилен-5,6,7,8-тетрагидро-3H-пирроло [3,4-*d*] тетразола [4,5-*a*] пиридиния (XI) и 3'-метил-5',6',7',8'-тетрагидроспиро (морфолиний-4,7'-3H'-пирроло [3,4-*d*] тетразола [4,5-*a*] пиридиния) (XII) приведены в табл. 1 и 2.

Общая методика циклизации солей I—IV. К гомогенному раствору 2,5...4,2 ммоль исходной соли в 1,5...2 мл воды добавляют 0,3...0,42 мл 2 н. раствора КОН (молярное соотношение соль : основание 5 : 1). После добавления водной щелочи в случае солей I, IV температура реакционной смеси за счет саморазогревания мгновенно поднимается от 25 до 90...95 °C. В случае солей II, III наблюдается умеренное саморазогревание (от 25 до 55 °C). Реакционную смесь экстрагируют эфиром (1 × 15 мл). Водный раствор подкисляют бромистоводородной кислотой и под низким давлением отгоняют воду досуха. Органическую соль экстрагируют абсолютным этанолом.

Добавлением эфира к полученному экстракту осаждают соответствующие циклические соли V—VIII (см. табл. 1).

Циклизацию солей IX, X осуществляют аналогично предыдущему с той лишь разницей, что после добавления водной щелочи реакционную смесь нагревают 2 ч при 90...92 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Геворкян Н. Т. // ХГС. — 1998. — № 8. — С. 1061.
2. Чухаджян Э. О., Манасян Л. А., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 68.
3. Бенсон Ф. Р. // Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфильда. — М.: Мир, 1969. — Т. 8. — С. 80.
4. Казицьян Л. А., Куплетская Н. Б. // Применение УФ, ИК, ЯМР и масс-спектрологии в органической химии. — М.: Высшая школа, 1971. — С. 67.
5. Штерн Э., Тиммонс К. // Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. — М.: Мир, 1974. — С. 118.
6. Пат. 3351627 США / Генри Р. А. // РЖХим. — 1967. — 23Н231 П.

*Институт органической химии
НАН Республики Армения,
Ереван 375094*

Поступило в редакцию 14.04.98