

Трёхкомпонентный синтез тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆–C₈

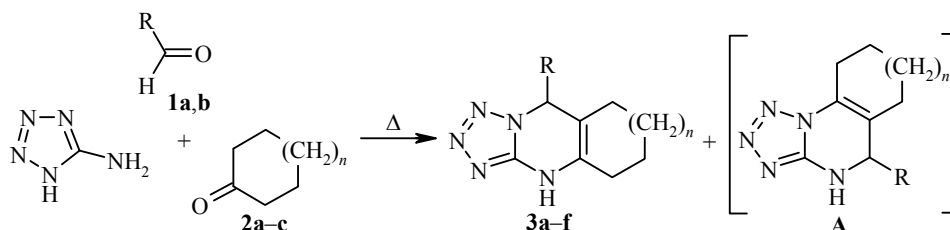
Ключевые слова: 5-амино-1*H*-тетразол, пиримидины, цикланоны, трёхкомпонентная конденсация.

Ранее при взаимодействии 3-амино-4*H*-1,2,4-триазола и 5-амино-1*H*-тетразола с α,β -непредельными кетонами циклогексанового ряда нами были получены азолахиназолины линейного строения с примесью изомеров с угловым сочленением колец [1].

Распространение этой реакции на аналоги илиденциклогексанона с большим размером алицикла (C₇, C₈) нецелесообразно из-за их малого выхода.

Учитывая значимость замещённых азолопиримидинов в поиске новых биологически активных веществ и успешное использование в настоящее время при получении гетероциклов многокомпонентных реакций [2, 3], мы изучили возможность синтеза тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C₆–C₈ трёхкомпонентной циклоконденсацией.

Реакции осуществлялись кипячением эквимольных количеств 5-амино-1*H*-тетразола, альдегида **1a,b** (фурфурол, бензальдегид) и кетона **2a–c** (циклогексанон, циклогептанон, циклооктанон). В результате с выходами 39–68% получены частично восстановленные цикланотетразолопиримидины **3a–f**.



1a, 3a,c,e R = 2-фурил, **1b, 3b,d,f** R = Ph; **2a, 3a,b** $n = 1$, **2b, 3c,d** $n = 2$, **2c, 3e,f** $n = 3$

Ключевые сигналы протона NH (8.75–9.74 м. д.) и метинового протона CH_R (5.96–6.20 м. д.) в спектрах ЯМР ¹H свидетельствуют о линейном сочленении карбо- и гетероколец в тетразолоциклано-пиримидинах **3a–f** и следовательно о региоспецифичности реакции. Сигналы углового региоизомера **A** в спектрах реакционной смеси не регистрируются.

Спектры ЯМР ¹³C соответствуют строению синтезированных веществ.

Строение одного из представителей ряда, 9-(фурил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (**3a**), выделенного в виде хорошо образованных кристаллов из раствора ДМФА–2-PrOH, однозначно установлено методом РСА.

Таким образом, трёхкомпонентная циклоконденсация позволяет направленно формировать тетразолоциклано-пиримидины с линейным сочленением колец, в том числе и с мало представленными в литературе циклогептановым или циклооктановым фрагментом.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на системе (CHNS/O) Perkin Elmer 2400 Series II. Температуры плавления определены в открытом капилляре. Контроль за протеканием реакций и чистотой

синтезированных соединений осуществляли на пластинах Silufol UV-254; элюент гексан–EtOAc–CHCl₃ 2:2:1.

Получение соединений 3a–f (общая методика). Смесь 0.50 г (5.88 ммоль) 5-аминотетразола с эквимольными количествами альдегида **1a,b** и кетона **2a–c** кипятят в течение 40–50 мин. Выпавшие при охлаждении бесцветные кристаллы промывают 2-PrOH.

9-(2-Фурил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин (3a). Выход 0.57 г (40%). Т. пл. 221–224 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.39 (1H, с, NH); 7.35 (1H, д, д, ³*J* = 2.0, ⁴*J* = 0.8, H-5 Fur); 6.42 (1H, д, ³*J* = 3.2, H-3 Fur); 6.34 (1H, д, д, ³*J* = 3.2, ³*J* = 2.0, H-4 Fur); 6.08 (1H, с, 9-CH); 2.48–2.10 (2H, м, 5-CH₂); 1.93–1.19 (6H, м, 6,7,8-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 150.1 (C-2 Fur); 149.7 (C-3a); 143.5 (C-5 Fur); 129.4 (C-4a); 110.5 (C-3 Fur); 109.8 (C-4 Fur); 100.8 (C-8a); 56.4 (C-9); 26.5 (C-5); 25.1 (C-8); 22.2 (C-7); 21.8 (C-6). Найдено, %: С 58.87; Н 5.84; N 28.79. С₁₂H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 59.25; Н 5.39; N 28.79.

9-Фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин (3b). Выход 0.60 г (40%). Т. пл. 226–227 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.74 (1H, с, NH); 7.38–7.26 (5H, м, H Ph); 5.96 (1H, с, 9-CH); 2.51–2.17 (2H, м, 5-CH₂); 1.89–1.61 (6H, м, 6,7,8-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 149.8 (C-3a); 138.6 (C-4a); 128.9 (2C), 128.7, 127.6 (C Ph); 103.1 (C-8a); 63.3 (C-9); 27.0 (C-5); 26.4 (C-7); 25.2 (C-8); 22.2 (C-6). Найдено, %: С 65.93; Н 6.14; N 27.22. С₁₄H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 66.38; Н 5.97; N 27.65.

10-(2-Фурил)-5,6,7,8,9,10-гексагидро-4H-циклогепта[*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (3c). Выход 0.59 г (39%). Т. пл. 210–212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.47 (1H, с, NH); 7.35 (1H, уш. с, H-5 Fur); 6.46 (1H, д, ³*J* = 2.4, H-3 Fur); 6.35 (1H, м, H-4 Fur); 6.13 (1H, с, 10-CH); 2.55–2.53 (2H, м, 5-CH₂); 2.15–1.99 (2H, м, 9-CH₂); 1.72–1.68 (4H, м, 6,8-CH₂); 1.48–1.33 (2H, м, 7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 150.5 (C-2 Fur); 149.8 (C-3a); 143.4 (C-5 Fur); 134.9 (C-4a); 110.4 (C-3 Fur); 109.7 (C-4 Fur); 103.9 (C-9a); 56.9 (C-10); 33.2 (C-5); 31.7 (C-7); 29.5 (C-8); 26.3 (C-6); 25.6 (C-9). Найдено, %: С 60.87; Н 6.02; N 27.44. С₁₃H₁₅N₅O. Вычислено, %: С 60.69; Н 5.88; N 27.22.

10-Фенил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-4H-циклогепта[*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (3d). Выход 0.83 г (53%). Т. пл. 232–235 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.58 (1H, с, NH); 7.35–7.24 (5H, м, H Ph); 6.02 (1H, с, 10-CH); 2.56–2.55 (2H, м, 5-CH₂); 2.04–1.94 (2H, м, 9-CH₂); 1.72–1.65 (4H, м, 6,8-CH₂); 1.40–1.24 (2H, м, 7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 149.7 (C-3a); 138.8 (C-4a); 134.1, 128.9, 128.8, 127.9 (C Ph); 106.7 (C-9a); 63.8 (C-10); 31.7 (C-7); 33.1 (C-5); 29.6 (C-8); 26.4 (C-6); 25.6 (C-9). Найдено, %: С 67.25; Н 6.08; N 25.82. С₁₅H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 67.39; Н 6.41; N 26.20.

11-(2-Фурил)-4,5,6,7,8,9,10,11-октагидро-4H-циклогепта[*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (3e). Выход 1.09 г (68%). Т. пл. 242–243 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.75 (1H, с, NH); 7.36 (1H, уш. с, H-5 Fur); 6.47 (1H, д, ³*J* = 3.0, H-3 Fur); 6.36 (1H, д, д, ³*J* = 3.0, ⁴*J* = 2.0, H-4 Fur); 6.20 (1H, с, 11-CH); 2.55–2.50 (2H, м, 5-CH₂); 2.16–2.15 (2H, м, 10-CH₂); 1.82–1.75 (2H, м, 6-CH₂); 1.59–1.43 (6H, м, 7,8,9-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 151.6 (C-3a); 150.5 (C-2 Fur); 143.3 (C-5 Fur); 131.5 (C-4a); 110.6 (C-3 Fur); 109.7 (C-4 Fur); 102.3 (C-10a); 55.9 (C-11); 29.5 (C-5); 28.8 (C-9); 28.4 (C-8); 27.9 (C-7); 26.3 (C-6); 25.7 (C-10). Найдено, %: С 61.76; Н 6.49; N 25.54. С₁₄H₁₇N₅O. Вычислено, %: С 61.98; Н 6.32; N 25.81.

11-Фенил-4,5,6,7,8,9,10,11-октагидро-4H-циклогепта[*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (3f). Выход 1.11 г (67%). Т. пл. 280–283 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.14 (1H, с, NH); 7.38–7.26 (5H, м, H Ph); 6.08 (1H, с, 11-CH); 2.64–2.44 (2H, м, 5-CH₂); 2.18–1.97 (2H, м, 10-CH₂); 1.88–1.73 (2H, м, 6-CH₂); 1.61–1.44 (4H, м, 8,9-CH₂); 1.25–1.20 (2H, м, 7-CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 150.1 (C-3a); 139.1 (C-4a); 130.7, 129.0, 128.9, 127.8 (C Ph); 104.8 (C-10a); 62.5 (C-11); 29.4 (C-5); 28.8 (C-9); 28.5 (C-8); 27.6 (C-7); 26.4 (C-6); 25.94 (C-10). Найдено, %: С 68.14; Н 7.19; N 24.41. С₁₆H₁₉N₅O. Вычислено, %: С 68.30; Н 6.81; N 24.89.

Полные данные рентгеноструктурного исследования соединения **3a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 843484).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Матвеева, *Изв. вузов. Прикладная химия и биотехнология*, **1**, 18 (2011).
2. V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko, in *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Springer, 2010, vol. 23, p. 41.
3. L.-Y. Zeng, C. Cai, *J. Comb. Chem.*, **12**, 35 (2010).

А. А. Матвеева*, Н. В. Поплевина, Н. О. Борисова, А. П. Кривенько

*Институт химии
Саратовского государственного университета
им. Н. Г. Чернышевского,
ул. Астраханская, 83, Саратов 410012, Россия
e-mail: annamatveeva2008@ya.ru*

Поступило 16.03.2012