

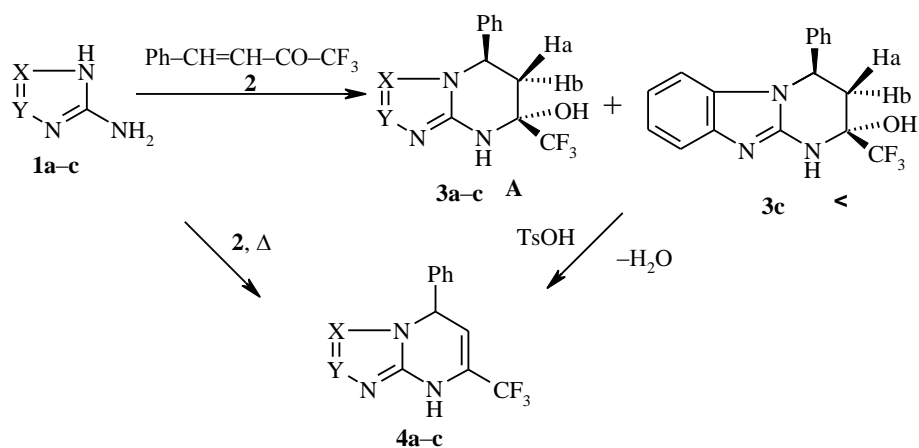
С. М. Десенко, Е. С. Гладков, В. Г. Ненайденко^а, О. В. Шишкин,
С. В. Шишкина

ТРИФТОРМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ
ДИ- И ТЕТРАГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНЫ

Конденсацией 4,4,4-трифторметил-1-фенилпроп-1-ен-3-она с 2-аминобензимидазолом, 3-амино-1,2,4-триазолом и 5-аминотетразолом получены гидроксизамещенные тетрагидропроизводных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола, 1,2,4-триазоло- и тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, осуществлена их дегидратация в соответствующие дигидроазолопиримидины. Осуществлен РСА и обсуждена молекулярная структура 5-гидрокси-5-трифторметил-7-фенил-4,5,5,7-тетрагидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Ключевые слова: азолопиримидины, трифторметилзамещенные непредельные кетоны, гетероциклизация, стереохимия.

Возросшая в последнее время синтетическая доступность трифторметилзамещенных непредельных карбонильных соединений привлекает внимание к реакциям гетероциклизации на их основе [1]. В настоящей работе изучено взаимодействие 4,4,4-трифторметил-1-фенилпроп-1-ен-3-она **2** с 3-амино-1,2,4-триазолом **1a**, 5-аминотетразолом **1b** и 2-аминобензимидазолом **1c**. Известно [2], что взаимодействие ароматических непредельных кетонов с аминоазолами приводит к формированию дигидропроизводных азолопиримидиновых систем. Однако литературные данные по реакциям гетероциклизации кетона **2** указывают на возможность выделения в таких реакциях гидроксизамещенных тетрагидрогетероциклов,



1, 3, 4 a X = N, Y = CH; **b** X = N, Y = N; **c** X+Y = *o*-C₆H₄

Характеристики соединений **3a–c**, **4a–c**

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	Выход, %
3a	C ₁₂ H ₁₁ N ₄ OF ₃	<u>19.68</u> 19.71	176–177	55
3b	C ₁₁ H ₁₀ N ₅ OF ₃	<u>24.55</u> 24.55	163–164	72
3c	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ OF ₃	<u>12.63</u> 12.61	264	80
4a	C ₁₂ H ₉ N ₄ F ₃	<u>21.03</u> 21.04	119–121	61
4b	C ₁₁ H ₈ N ₅ F ₃	<u>26.18</u> 26.21	219–220	86
4c	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ F ₃	<u>13.34</u> 13.33	231–233	93

полуамиальная структура которых стабилизирована сильным электроноакцепторным влиянием группы CF₃. Действительно, выдерживание растворов аминов **1a–c** и кетона **2** в метаноле в течение 2 сут привело к образованию гидроксизамещенных тетрагидроазолопиримидинов **3a–c**. При проведении циклоконденсации в кипящем метаноле из реакционной смеси выделяли исключительно дигидропроизводные **4a–c**. Целевая дегидратация соединений **3a–c** в дигидроазолопиримидины **4a–c** была осуществлена действием *n*-толуолсульфокислоты.

ИК спектры соединений **3**, **4** в таблетках KBr содержат широкие полосы поглощения в области 3235–3410 см⁻¹ (ν_{OH}, ν_{NH}), в спектрах соединений **4** также присутствует интенсивная полоса 1615–1630 см⁻¹ (ν_{C=C}).

Спектры ЯМР ¹H тетрагидропроизводных **3** характеризуются наличием сигналов ароматических протонов, протонов групп NH и OH, а также АВХ-системы протонов фрагмента СНСН₂ тетрагидропиримидинового ядра. В спектрах соединений **4** синглет гидроксильного протона исчезает, сигнал протона NH закономерно сдвигается в область более слабых полей, сигналы протонов СН проявляются в виде двух дублетов, один из которых (=СН) уширен вследствие дальнего спин-спинового взаимодействия с протоном иминогруппы (табл. 2).

Наличие в молекулах **3** двух хиральных центров ставит вопросы о стереоселективности реакций их образования и о пространственной конфигурации полученных веществ. Ранее [1] было показано, что конденсация кетона **2** с бинуклеофилами протекает, как правило, стереоселективно и приводит к гетероциклам с *цис*-конфигурацией фенильного и трифторметильного заместителей. Действительно, в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a,b** (в том числе и неочищенных продуктов реакции) признаки удвоения однотипных групп сигналов отсутствуют, что свидетельствует об образовании только одного из возможных диастереомеров. Спектр соединения **3c** соответствует смеси пространственных изомеров **A** и **B** этого вещества с соотношением концентраций ~3:1 (по интегральным интенсивностям соответствующих сигналов). Значение константы спин-спинового взаимодействия J_{AX} = 11.8–13.9 Гц как соединений **3a,b**, так и обоих диастереомеров соединения **3c**, типично для констант типа J_{aa} и свидетельствует об

Спектры ЯМР ^1H протонов соединений **3a–c**, **4a–c** в ДМСО- d_6

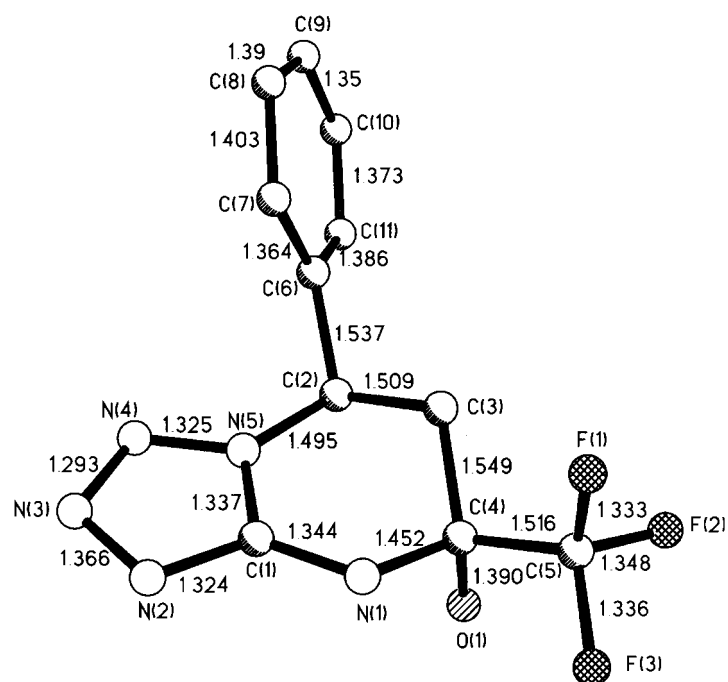
Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)					
	6-Н		7-Н (1Н)	Ароматические протоны (м)	ОН (1Н, уш. с)	NH (1Н, уш. с)
	H _A (1Н)	H _B (1Н)				
3a	2.22 (д. д., $J = -13.3$, $J = 12.5$)	2.42 (д. д., $J = 4.7$)	5.27 (д. д.)	7.29–7.44	11.9	8.7
3b	2.35 (д. д., $J = 13.2$, $J = 12.1$)	2.44 (д. д., $J = 4.6$)	5.54	7.39–7.48	9.3	7.6
3c	2.28 (д. д., $J = -13.1$, $J = 11.8$); 2.43* (д. д., $J = -14.3$, $J = 13.9$)	2.47 (д. д., $J = 4.4$); 2.74* (д. д., $J = 6.0$)	5.42 5.52*	5.84–7.50	8.9	**
4a	5.60 (1Н, д)		6.27 (уш. д., $J = 3.8$)	7.05–7.55	–	10.8
4b	5.62 (1Н, д)		6.57 (уш. д., $J = 2.6$)	7.20–7.44	–	11.37
4c	5.52 (1Н, д)		6.37 (уш. д., $J = 3.9$)	6.75–7.43	–	11.5

* Диастереомера **Б**. Соотношение **А:Б**, 3:1.

** Перекрыт сигналами ароматических протонов.

экваториальной ориентации фенильного заместителя в молекулах этих веществ (в том числе и обоих диастереомерных формах **3c**). Химические сдвиги всех протонов тетрагидропиримидинового цикла соединений **3a,b** и диастереомера **А** соединения **3c** близки по своему значению (см. табл. 2). Сигнал протона H_B диастереомера **Б** соединения **3c** заметно (на ~ 0.3 м. д.) смещен в область более слабых полей по сравнению с сигналом этого протона как в спектрах изомера **А**, так и в спектрах соединений **3a,b**. Данное явление следует связать с изменением в изомере **Б** пространственной ориентации гидроксильной и трифторметильной групп относительно экваториального протона H_B, что позволяет отнести молекулы соединений **3a,b** и преобладающего диастереомера **А** соединения **3c** к одному изомерному ряду. Дополнительным подтверждением этому служит образование соединения **4c** при дегидратации **3c**.

Строение соединения **3b** (в том числе и его относительная конфигурация) однозначно установлено рентгеноструктурным исследованием (рисунок, табл. 3). Его результаты указывают на диэкваториальное расположение фенильного и трифторметильного заместителей в молекуле **3b**. С учетом особенностей спектров ЯМР ^1H соединений **3a–c** к этому же изомерному ряду следует отнести молекулы **3a** и изомера **А** соединения **3c**. Таким образом, в реакциях кетона **2** с аминами **1a–c** сохраняется отмеченная ранее [1] закономерность преимущественного образования в реакциях этого кетона с бинуклеофилами тетрагидроциклических систем с *цис*-конфигурацией групп CF₃ и C₆H₅.



Строение молекулы **3b** (без атома водорода) с длинами связей (Å)

Т а б л и ц а 3

Длины связей (*l*) в молекуле соединения **3b**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
F(1)–C(5)	1.333(8)	F(2)–C(5)	1.348(7)
F(3)–C(5)	1.336(6)	O(1)–C(4)	1.390(6)
N(1)–C(1)	1.344(6)	N(1)–C(4)	1.452(6)
N(2)–C(1)	1.324(7)	N(2)–N(3)	1.366(7)
N(3)–N(4)	1.293(6)	N(4)–N(5)	1.325(6)
N(5)–C(1)	1.337(6)	N(5)–C(2)	1.495(6)
C(2)–C(3)	1.509(7)	C(2)–C(6)	1.537(7)
C(3)–C(4)	1.549(7)	C(4)–C(5)	1.516(8)
C(6)–C(7)	1.364(8)	C(6)–C(11)	1.386(7)
C(7)–C(8)	1.403(8)	C(8)–C(9)	1.39(1)
C(9)–C(10)	1.35(1)	C(10)–C(11)	1.373(8)

Некоторые валентные (ω) и торсионные (τ) углы в молекуле соединения **3b**

Угол	ω , град.	Угол	τ , град.
N(5)–C(2)–C(3)	105.3(3)	C(2)–N(5)–C(1)–N(1)	8.4(7)
N(5)–C(2)–C(6)	110.4(4)	C(4)–N(1)–C(1)–N(5)	–17.7(7)
O(1)–C(4)–N(1)	109.7(4)	C(1)–N(5)–C(2)–C(3)	–25.2(6)
O(1)–C(4)–C(3)	112.3(4)	C(1)–N(5)–C(2)–C(6)	–143.3(5)
N(1)–C(4)–C(5)	107.6(4)	N(5)–C(2)–C(3)–C(4)	50.9(5)
C(5)–C(4)–C(3)	109.4(4)	C(1)–N(1)–C(4)–O(1)	–80.1(5)
C(7)–C(6)–C(2)	122.8(4)	C(1)–N(1)–C(4)–C(5)	160.4(4)
C(11)–C(6)–C(2)	117.9(5)	C(1)–N(1)–C(4)–C(3)	42.5(6)
		C(2)–C(3)–C(4)–N(1)	–62.0(5)
		C(3)–C(4)–C(5)–F(1)	51.6(6)
		N(5)–C(2)–C(6)–C(7)	43.9(7)

По данным рентгеноструктурного исследования, тетрагидроцикл молекулы **3b** находится в конформации искаженное *полукресло*. Атомы C₍₃₎ и C₍₄₎ отклоняются от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на –0.49 и 0.25 Å соответственно.

Фенильный заместитель при атоме C₍₂₎ находится в экваториальном положении (торсионный угол C₍₁₎–N₍₅₎–C₍₂₎–C₍₆₎ –143.3(5)°) и повернут относительно связи N₍₅₎–C₍₂₎ на 43.9(7)° (торсионный угол N₍₅₎–C₍₂₎–C₍₆₎–C₍₇₎). Гидроксильная группа при атоме C₍₄₎ занимает аксиальное положение, а трифторметильный заместитель – экваториальное (торсионные углы C₍₁₎–N₍₁₎–C₍₄₎–O₍₁₎ –80.1(5)°, C₍₁₎–N₍₁₎–C₍₄₎–C₍₅₎ 160.4(4)°).

Длины связей в тетразольном фрагменте близки длинам связей в родственных соединениях [3–5]. Связи N₍₅₎–C₍₂₎ 1.495(6) Å и C₍₂₎–C₍₆₎ 1.537(7) Å несколько удлинены по сравнению с их средними значениями 1.469 и 1.513 Å, соответственно [6], что, вероятно, можно объяснить некоторой стерической напряженностью в этом фрагменте, на что указывает укороченный контакт 3a–H...C₍₇₎ 2.82 Å при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [7].

В кристалле также обнаружены укороченные внутримолекулярные контакты 3a–H...F₍₁₎ 2.50 Å, H_(1N)...F₍₃₎ 2.45 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.56 Å) и укороченный межмолекулярный контакт H₍₂₎...N₍₃₎ (x–1, y, z) 2.56 Å (2.66 Å).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы 5-гидрокси-7-фенил-5-трифторметил-4,5,6,7-тетрагидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина **3b** моноклинные, C₁₁H₁₀N₅OF₃, при 20 °C $a = 6.429(2)$, $b = 7.334(2)$, $c = 26.94(1)$ Å, $\beta = 95.07(3)^\circ$, $V = 1265.2(7)$ Å³, $M_r = 285.24$, $Z = 4$, пространственная группа $P2(1)/c$, $d_{\text{выч}} = 1.498$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.132$ мм^{–1}, $F(000) = 584$.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2194 отражений (2011 независимых, $R_{\text{int}} = 0.154$) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK $_{\alpha}$, графитовый монохроматор, $2\theta/\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX97 [8]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экр}} (n = 1.5 \text{ для гидроксильной группы и } n = 1.2 \text{ для остальных атомов водорода})$. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.23$ по 2011 отражениям ($R_1 = 0.075$ по 808 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.882$). Окончательные координаты атомов приведены в табл. 3.

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе Varian Mercury-200 (200 МГц) в ДМСO-d $_6$ (внутренний стандарт ТМС). ИК спектры получены в таблетках КВг на спектрометре Specord IR-75. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент метанол.

5-Гидрокси-5-трифторметил-7-фенил-4,5,6,7-тетрагидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин (3b). Смесь 0.85 г (10 ммоль) 5-аминотетразола **1b** и 2.0 г (10 ммоль) 4,4,4-трифторметил-1-фенилпроп-1-ен-3-она **2** в 25 мл метанола перемешивают 2 сут при 25 °С. Раствор упаривают до объема 10 мл и после охлаждения отфильтровывают 2.05 г (72%) соединения **3b** с т. пл. 163–164 °С (из метанола).

Аналогично получают соединения **3a** и **3c**.

5-Трифторметил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин (4b). А. Раствор 1.45 г (5 ммоль) **3b** и 0.1 г *n*-толуолсульфокислоты в 20 мл метанола кипятят в течение 2 ч. Раствор упаривают до объема 10 мл и отфильтровывают 1.25 г (86%) соединения **4b** с т. пл. 219–220 °С (из метанола).

Б. Смесь 0.85 г (10 ммоль) 5-аминотетразола **1b** и 2.0 г (10 ммоль) 4,4,4-трифторметил-1-фенилпроп-1-ен-3-она **2** в 25 мл метанола кипятят в течение 10 ч. Раствор упаривают до объема 10 мл и отфильтровывают 2.5 г (90%) соединения **4b**.

Аналогично получают соединения **4a** и **4c**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, Е. С. Баленкова, *Успехи химии*, **68**, 483 (1999).
2. С. М. Десенко, *ХГС*, 147 (1995).
3. G. Hajos, A. Messmer, A. Neszmelyi, L. Parkanyi, *J. Org. Chem.*, **49**, 3199 (1984).
4. M. M. Goodman, J. L. Atwood, R. Carlin, W. Hunter, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.*, **41**, 2860 (1976).
5. J. Zabrocki, G. D. Smith, J. B. Dunbar Junior, H. Lijima, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5875 (1988).
6. H. B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure correlation*, **2**, VCH, Weinheim, 741 (1994).
7. Н. С. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
8. G. M. Sheldrick, *SHELX97*. PC Version. A system of computer programs for the crystal structure solution and refinement. Rev. 2 (1998).

НТК Институт монокристаллов,
Харьков 61001, Украина
e-mail: desenko@isc.kharkov.com

Поступило в редакцию 02.10.2001

^aМосковский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: Nen@acylium.chem.msu.ru