



УДК:547.796.1+547.791.9

ПРЕВРАЩЕНИЯ АЗОЛОЦИКЛАНДИГИДРОПИРИМИДИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ОКИСЛИТЕЛЕЙ

А. А. Матикенова, А. П. Кривенько

Саратовский государственный университет
E-mail: asel.matikenova@mail.ru



Выявлены направления окисления азолоцикланодигидропиримидинов в зависимости от строения субстрата (размер алициклического фрагмента, наличие илденевого фрагмента) под действием различных окислителей.

Ключевые слова: триазолоцикланодигидропиримидины, тетраазолоцикланодигидропиримидины, окисление.

Transformations of Azolocyclopyrimidines from Oxidant

A. A. Matikenova, A. P. Kriven'ko

Main concepts of the azolocyclopyrimidines oxidation, under the influence of different oxidants, dependence on the substrate structure (alicyclic fragment size, ylidene fragment presence) are explored.

Key words: threeazolocyclopyrimidines, tetraazolocyclopyrimidines, oxidation.

Внимание исследователей к химии частично гидрированных азаетероциклов (в особенности пиримидина и его азолоаннелированных производных) обусловлен исключительной ролью, которую эти соединения играют в физиологии живых организмов.

Так, гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолины являются дигидрогетероаналогами известных фармацевтических препаратов – бронхо- и вазодилататоров бумепидила и трапедила [1].

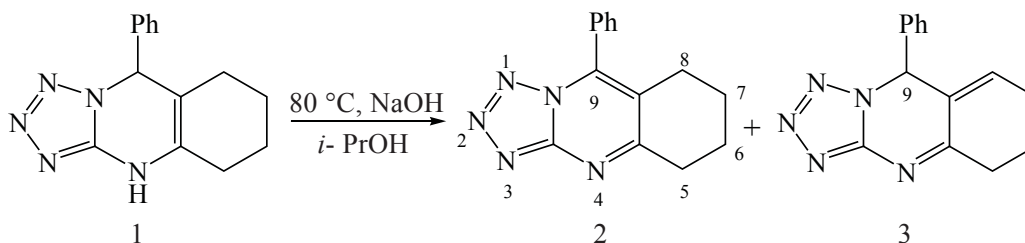
Ранее нами были синтезированы циклоноазолопиримидины на основе реакций α , β -непредельных кетонов – моно-, диеноновых производных алициклических кетонов – с

С-амино-1,2,4-триазолом и С-аминотетразолом, а также трехкомпонентной конденсацией (кетон – альдегид – аминазол) [2,3].

Среди полученных гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолинов выявлены соединения, проявляющие антимикробную активность в отношении штамма *Esherichia coli*, превышающую активность препаратов сравнения [4].

С целью изучения влияния степени насыщенности на биоактивность нами впервые изучено дегидрирование азоло[5,1-*b*]цикланодигидропиримидинов 1,4,7 [2, 3], отличающихся типом азольного фрагмента (три-, тетразольный), размером алицикла (C_6 - C_8), наличием или отсутствием илденевого заместителя. Среди обилия дегидрирующих агентов были выбраны сера, гидроксид натрия в растворе 2-пропанола и нитрит натрия в уксусной кислоте, которые ранее успешно использовались для дегидрирования родственно построенных гидроазалохиназолинов [5, 6].

При кипячении 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (1) в 10%-ном растворе NaOH в 2-пропаноле нами получена смесь двух продуктов окисления с участием гетерокольца – изомеров 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина (2) и 9-фенилтетразоло[5,1-*b*]-5,6,7,9-тетрагидрохиназолина (3) с суммарным выходом 70%.



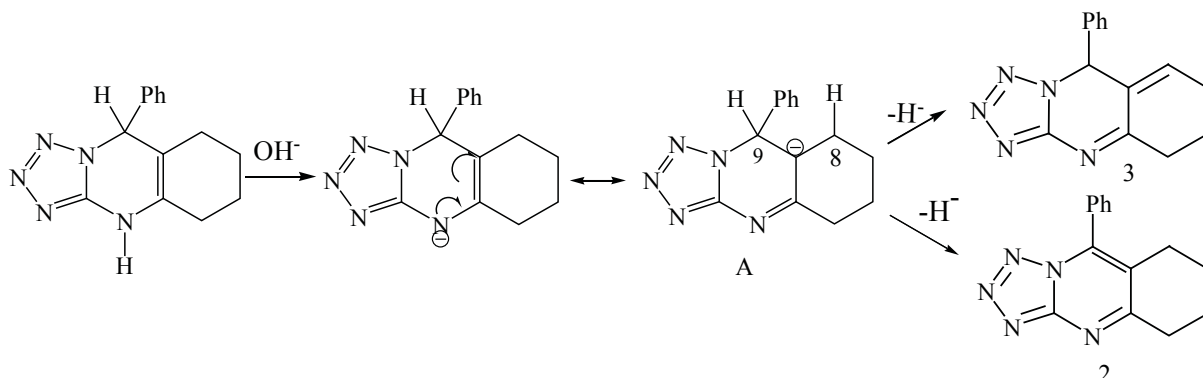
В ЯМР 1H спектре смеси последних отсутствует сигнал протона NH (9.74 м.д.), сохраняется синглет протона Н-9 (5.96 м.д.), но гораздо меньшей интенсивности по сравнению с интенсивностью сигнала протона Н-9 в исходном соединении 1. В ЯМР ^{13}C спектре наблюдается удвоение сигналов sp^3 -гибридных атомов углеро-

да C_5 (23.21 м.д.), C_6 (25.45 м.д.), C_7 (27.30 м.д.), проявляющихся одинаково для изомеров 2,3; присутствуют сигнал атома C_8 при 28.13 м.д. (для соединения 2), и атома C_9 – при 48.72 м.д. (для соединения 3). В области слабых полей наблюдаются сигналы sp^2 -гибридных атомов углерода C_{3a} (143.54 м.д.), C_{4a} (138.02 м.д.), C_9 (120.35 м.д.)



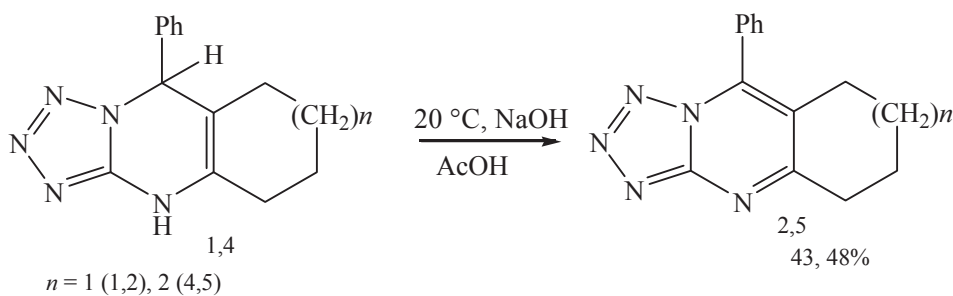
для соединения 2, и сигналы C_{3a} (142.67 м.д.), C_{4a} (133.52 м.д.), C_8 (114.86 м.д.) для соединения 3.

Схему образования изомерных тетрагидротетразолохиназолинов 2 и 3 можно представить



На примере тетразолексагидрохиназолина 1 и его гомолога 10-фенил[1,2,4]тетразоло[5,1-b]циклогепта[d]-4,10-дигидропиримидина (4) при использовании в качестве окислителя $NaNO_2$ в ледяной уксусной кислоте наблюдалось селективное окисление пиримидинового ядра. Реакция проводилась в мягких условиях при выдерживании исходных веществ

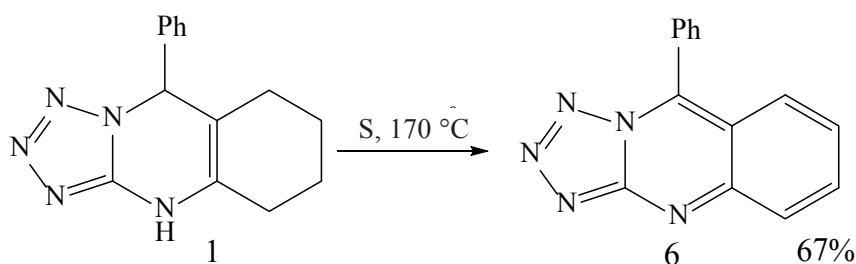
в ледяной уксусной кислоте 4 ч при комнатной температуре и соотношении субстрат : $NaNO_2 = 1 : 2$, что, вероятно, обусловило её селективность. При этом были получены 9-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,3,4]тетразоло[5,1-b]хиназолин (2), 10-фенил[1,2,4]тетразоло[5,1-b]циклогепта[d]пиримидин (5) с выходами 43, 48% соответственно.



В спектрах ЯМР 1H отсутствуют ключевые сигналы протонов Н-9 (5.96 м.д.) и Н-10 (6.02 м.д.), характерные для исходных циклодигидропиримидинов 1,4; наблюдается смещение сигналов алифатических протонов Н-5, Н-8 и Н-9 в слабое поле (3.02–3.46 м.д.). Спектральные характеристики индивидуального соединения 2 подтвердили правильность сделанных нами отнесений в спектре этого соединения в смеси изомеров 2 и 3, полученных при ис-

пользовании в качестве окислителя щелочного раствора $NaOH$ в 2-пропанол.

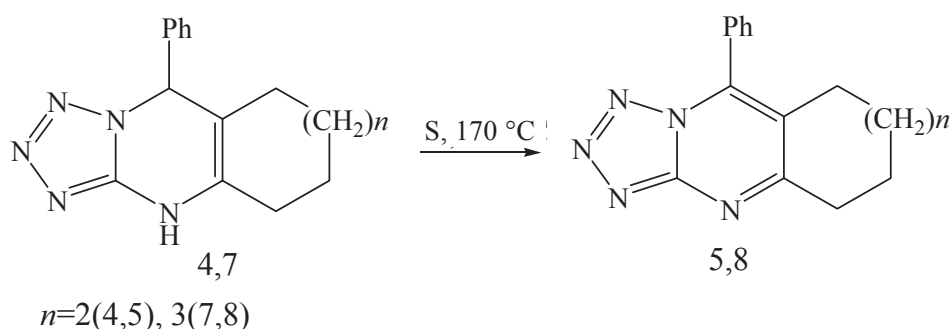
Использование в качестве дегидрирующего реагента серы (на примере тетразолехиназолина 1 и жесткие условия реакций – плавление реагирующих веществ в соотношении субстрат : реагент 1:10 при 170 °С привели к исчерпывающему дегидрированию гетеро- и алициклов с образованием ароматической системы 9-фенилтетразоло[5,1-b]хиназолина (6) с выходом 67%.





В отличие от бесцветных кристаллов исходного соединения 1, кристаллы продукта окисления 6 имеют оранжевый цвет (из-за протяженной хромофорной цепи сопряжения) и плавятся при более низкой температуре (126–127 °С для соединения 6 и 221–224 °С для соединения 1), вероятно, из-за отсутствия МВС.

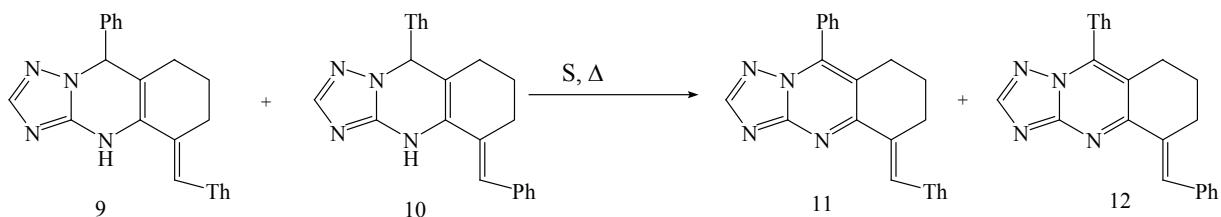
В спектре ЯМР ¹Н соединения 6 наблюдаются мультиплеты ароматических протонов (7.97–7.02 м.д.), отсутствуют сигналы метиленовых протонов, протонов Н-9 и NH. В спектре ЯМР ¹³С наблюдаются сигналы только ароматических sp²-гибридных атомов углерода (123.06–137.12 м.д.).



В спектрах ЯМР ¹Н индивидуальных продуктов 5,8 отсутствуют ключевые сигналы протонов Н-10 (6.02 м.д.) и Н-11(6.08 м.д.), характерные для исходных тетразоло[5,1-*b*]цикланодигидропиримидинов 4,7, наблюдается смещение сигналов алифатических протонов в слабое поле (1.25–2.89 м.д. для соединения 5 и 1.20–2.83 м.д. для соединения 8). Такое же направление реакции сохраняется и при окислении под действием серы изомерных триазолохиназолинов 9,10, содержащих в алицикле стабилизирующий илденный фрагмент.

В отличие от тетразолахиназолина 1 его гомологи с большим размером аннелированного карбоцикла (C₇, C₈) 10-фенилтетразоло[5,1-*b*]циклогепта[*d*]-4,10-дигидропиримидин (4) и 11-фенилтетразоло[5,1-*b*]циклоокта[*d*]-4,11-дигидропиримидин (7) под действием серы претерпевают избирательное окисление пиримидинового цикла, с образованием 10-фенилтетразоло[5,1-*b*]циклогепта[*d*]пиримидина (5) и 11-фенилтетразоло[5,1-*b*]циклоокта[*d*]пиримидина (8). Направление реакции обусловлено конформационными особенностями циклогептанового (циклооктанового) фрагментов и невозможностью ароматизации.

Так, при окислении в тех же условиях смеси изомеров 9-фенил-5-тиенилметилден[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (9) и 9-тиенил-5-фенилметилден[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]4,5,6,7,8,9-гексагидрохиназолина (10), полученных нами ранее [2], были выделены бордовые кристаллы продуктов ароматизации пиримидинового кольца – 5-тиенилден-9-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина (11), 5-бензилиден-9-тиенил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4] триазоло[5,1-*b*]хиназолина (12) с суммарным выходом 87%.

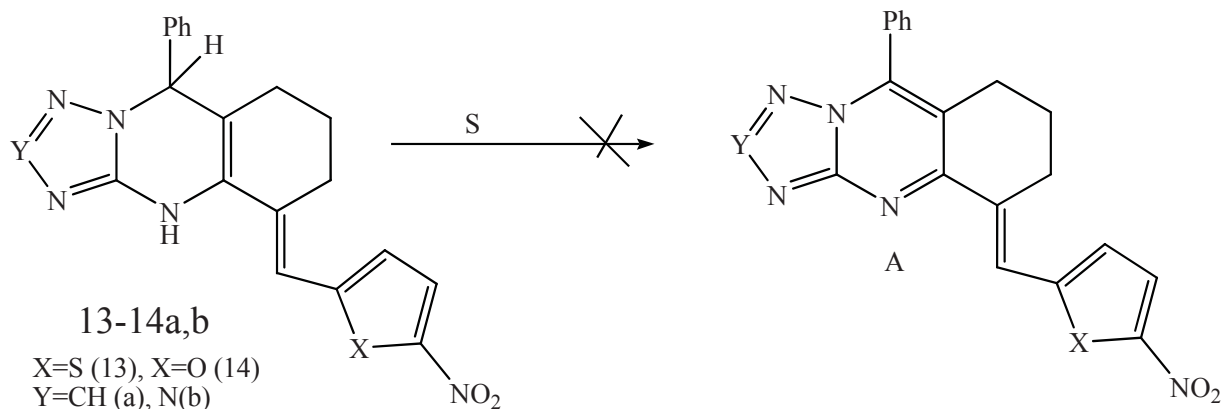


В ЯМР ¹Н спектре последних отсутствуют синглеты протонов NH (10,91–8,21 м.д.), Н⁹ (6,16–5,64 м.д.), присутствуют сигналы протонов алициклического фрагмента (1,83–3,05 м.д.).

Особенно значимым представлялось дегидрирование нитрогетарилзамещенных гидроазинохиназолинов, проявляющих антимикробную активность в отношении штамма *Esherichia coli*,

превышающую активность препаратов сравнения [4].

Однако при окислении нитрогетарилзамещенных три(тетр)азолохиназолинов 13-14а,в в тех же условиях, вместо ожидаемого продукта ароматизации А наблюдалась декструкция, обусловленная, вероятно, сильным электроноакцепторным влиянием заместителя.



Таким образом, на направление окисления тетр(три)азолоцикландигидропиримидинов оказывает влияние размер алициклического фрагмента, наличие илиденового заместителя в субстрате, природа окислителя. Тетразологексагидрохиназолины при термическом воздействии серы претерпевают исчерпывающее окисление пиримидинового и алициклического фрагментов. Увеличение размера алицикла (C_7 , C_8) или введение илиденового заместителя в циклогексановое кольцо способствует избирательному окислению пиримидинового цикла. В этом же направлении протекает окисление тетразолоциклогекса(циклогепта)пиримидинов при использовании в качестве окислителя нитрита натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре.

Список литературы

1. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон, Рындина Е. В., Чувурич А. В., Кириченко А. А., Горбенко Н. И. Синтез и фармакологическая активность N-пиримидинилсукцинаминовых кислот и сукцинимидов // Хим. фарм. журн. 1994. Т. 28, № 3. С. 19.
2. Пакулите О. В., Варшаломидзе И. Э., Кривенько А. П. Изомерные гексагидротриазолохиназолины и их реакции // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : сб. науч. тр. конф. молодых ученых. Саратов, 2010. С. 105.
3. Матвеева А. А., Борисова Н. О., Поплевина Н. В., Кривенько А. П. Трехкомпонентный синтез тетразолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C6-C8 // ХГС. 2012. № 12. С. 200.
4. Пакулите О. В., Матвеева А. А., Бурьгин Г. Л. Изучение антимикробной активности три(тетр)азолохиназолинов с линейно связанными нитрогетарильными заместителями // Химия биологически активных веществ : межвуз. сб. науч. тр. Всерос. школы-конф. молодых ученых, аспирантов и студентов с междунар. участием. Саратов, 2012. С. 109–110.
5. Липсон В. В., Десенко С. М., Игнатенко И. В., Шишкин О. В., Шишкина С. В. Синтез и химические превращения частично гидрированных [1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолинов // Изв. АН. Сер. хим. 2006. № 2. С. 335–340.
6. Пакулите О. В., Варшаломидзе И. Э., Кривенько А. П. Изомерные гексагидротриазолохиназолины и их реакции // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : межвуз. сб. науч. тр. VII Всерос. интеракт. (с междунар. участием) конф. молодых ученых. Саратов, 2010. С. 105–106.