



ХИМИЯ

УДК 547.796.1

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕКСАГИДРОТЕТРАЗОЛО[5,1-*b*]ХИНАЗОЛИНОВ

Т. В. Гулай, А. А. Матвеева, А. Г. Голиков, А. П. Кривенько

Саратовский государственный университет
E-mail: tania912@mail.ru

Приведены данные по получению замещенных гексагидротетразолохиназолинов на основе кросс-сопряженных диеноновых производных циклогексана и 5-амино-1,2,3,4-тетразола. Обсуждены вопросы по регионаправленности реакций и строению полученных веществ.

Ключевые слова: диилиденциклогексаноны, гетероциклизация, тетразолохиназолины, 5-амино-1,2,3,4-тетразол.

Synthesis of Substituted Hexahydropyridopyridin[5,1-*b*] quinazolines

T. V. Gulaj, A. A. Matveeva, A. G. Golikov, A. P. Kriven'ko

The new data is cited on synthesis of substituted hexahydropyridopyridin[5,1-*b*] quinazolines based on cross-conjugated dienonic derivatives of cyclohexane and 5-amino-1,2,3,4-tetrazole. Discussed questions a regiodirectionality of reaction and structure new compounds.

Key words: diilidencyclohexanones, heterocyclization, tetrazoloquinazolines, 5-amino-1,2,3,4-tetrazole.

Синтез новых представителей ряда три(тетр)азолохиназолинов и разработка эффективных способов их получения обусловлены, прежде всего, их выраженной биологической активностью [1].

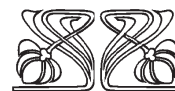
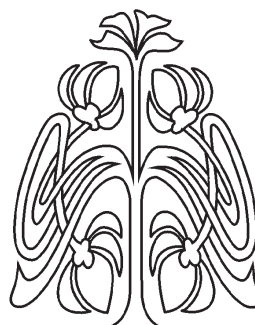
Ранее нами было показано, что взаимодействие 2,6-диилиденциклогексанонов с 3-амино-1,2,4-триазолом приводит к образованию изомерных триазолохиназолинов с различным типом сочленения колец (угловое и линейное) [2], что требует разделения изомерных смесей для изучения биологической активности индивидуальных соединений.

В продолжение этих исследований с целью синтеза тетразолохиназолинов, выявления влияния нуклеофильной силы реагента на направление реакций нами изучено взаимодействие диилиденциклогексанонов с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом. Полагаем, что использование менее нуклеофильного по сравнению с 3-амино-1,2,4-триазолом реагента позволит провести реакцию в одном из возможных направлений.

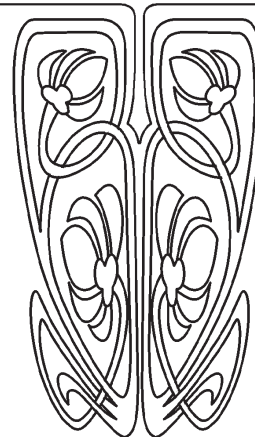
Субстратами служили диеноновые производные циклогексана с одинаковыми (Ph, 4-OMeC₆H₄) **1**, **2** и различными (Ph, 3-NO₂C₆H₄ и гетарил, Ph) **3–5** периферическими заместителями.

Реакции осуществлялись в тех же условиях, что и реакции с аминотриазолом (кипячение реагентов в растворе диметилформаида).

Особенностью этих реакций явилось образование только изомеров линейного строения **6–10**. Диенон **3**, содержащий концевые фенильный и 3-нитрофенильный заместители, при взаимодействии с аминотетразолом образует региоизомерные тетразолохиназолины **8** и **8a** в равном соотношении. Такой результат можно объяснить геометрией молекулы. Замещающие группы находятся под углом от-



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ

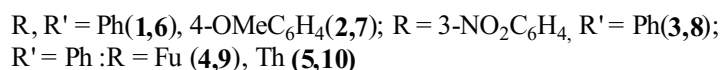
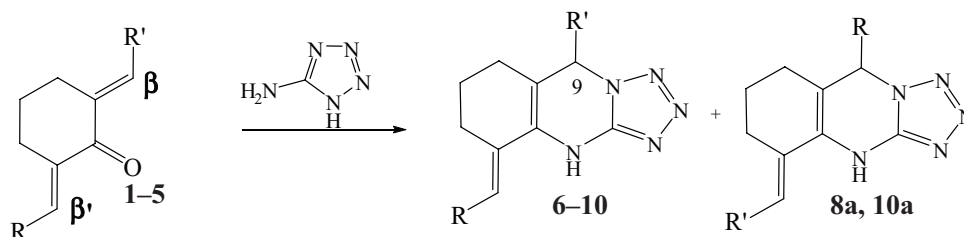




носителем плоскости экзоциклической двойной связи, что приводит к неполному сопряжению, нивелированию зарядов на β и β' реакционных центрах субстрата.

Региоспецифичность реакций фурил- и тиенилзамещенных диенонов **4,5** можно объяснить также с позиций их геометрии [3]. Гетарильные фрагменты находятся в плоскости связей $C=C-C=O$, а фенильный заместитель – под

углом, что предопределяет направление атаки нуклеофила именно с этой стороны (по β -атому) и приводит к формированию 5-фуруриден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолина **9** и 5-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолина **10**. 5-Бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-тиенилиден тетразоло [5,1-*b*]хиназолин **10a** зарегистрирован спектрально в следовых количествах.



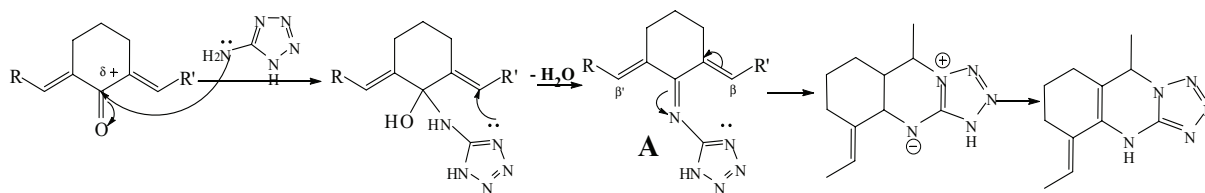
Строение синтезированных соединений установлено на основе спектров ЯМР ¹H с привлечением ранее полученных нами спектральных данных для триазолохиназолинов [2].

Ключевыми сигналами для линейно построенных триазолохиназолинов является синглетный сигнал протонов H⁹ (5.76–6.13) и NH (9.39–10.02) [3]. Для тетразолохиназолинов **6–10** в спектрах отмечены аналогичные сигналы при 6.02–6.61 м.д. (H⁹) и 9.99–10.25 м.д. (NH), смещенные в слабое поле за счет большего электроноакцепторного влияния тетразольного цикла.

Региоизомерные бензилиден- и 3-нитробензилидензамещенные тетразолохиназолины **8** и **8a** характеризуются наличием двух H⁹ (6.11 м.д. и

6.22 м.д.) и двух NH (9.51 м.д. и 10.25 м.д.) протонов. Их соотношение практически равно и установлено по интегральной интенсивности сигналов протонов H⁹.

Таким образом, 5-амино-1,2,3,4-тетразол, в отличие от 3-амино-1,2,4-триазола как более слабый нуклеофильный реагент (из-за наличия дополнительного электроноакцепторного атома азота в цикле), позволяет проводить реакцию в одном из возможных направлений (1,2- или 1,4-присоединение) как нуклеофильное 1,2-присоединение NH₂-группы по наиболее электроноакцепторному атому углерода карбонильной функции, что в итоге приводит к азакилизации с образованием линейно построенных систем:



В случае диенона **3** (R=3-NO₂C₆H₄, R' = Ph) азакилизация интермедиата **A** равновероятна как с участием β -, так и β' -углеродных атомов.

Ранее нами было показано, что диенон **5**, содержащий тиенильный и фенильный заместители, близкие по ароматичности с 3-амино-1,2,4-триазолом, реагирует с образованием 4-х изомеров (2-линейного и 2-углового строения) как результат нуклеофильного 1,2- и 1,4-присоединения [2].

В нашем случае наблюдается, как указывалось, лишь 1,2-присоединение с образова-

нием 5-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолина **10**.

Таким образом, при взаимодействии дилиденциклогексанонов с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом получены ранее неизвестные гексагидротетразолохиназолины, перспективные для дальнейшего изучения их биологической активности; при этом реализуется одно из возможных направлений реакции (1,2-присоединение по карбонильной группе) с образованием линейно построенных систем.



5-бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*] хиназолин (6). Раствор 0,5 г (1,8 ммоль) дибензилиденциклогексанона, 0,15 г (1,8 ммоль) 5-амино-1,2,3,4-тетразола и 0,5 мл ДМФА кипятили 2 ч, охлаждали, заливали дистиллированной водой и отфильтровывали выпавшие кристаллы. Выход 0,49 г (80%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 210–212 °С. Найдено, %: С 73,88; Н 5,61; N 20,50. $C_{21}H_{19}N_5$. Вычислено, %: С 74,10; Н 5,30; N 20,50. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.(DMSO- d_6): 9,99 (1H, с, NH); 7,06 (1H, с, Ph-CH=); 6,30 (1H, с, H-9); 2,64–2,68 (2H, м, H-6); 1,56–1,67 (2H, м, H-7); 2,07–2,11 (2H, м, H-8); 7,24–7,42 (м, ароматические протоны).

5-(4-метоксибензилметилден)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-(4-метоксибензил)-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (7). Синтезирован аналогично. Выход 82%, т.пл. 226–228 °С. Найдено, %: С 68,30; Н 6,21; N 18,19. $C_{23}H_{23}N_5O_2$. Вычислено, %: С 68,80; Н 5,70; N 18,45. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (CDCl $_3$): 10,25 (1H, с, NH); 6,02 (1H, с, H-9); 2,78–2,82 (2H, м, H-6); 1,96–2,03 (2H, м, H-7); 2,63–2,66 (2H, м, H-8); 6,87–7,46 (м, 1H, Ph-CH= + ароматические протоны).

5-бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-(3-нитрофенил) тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (8); 5-(3-нитрофенилметилден)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло [5,1-*b*]хиназолин (8а). Синтезированы аналогично. Выход 72%, т.пл. 225–230 °С. Найдено, %: С 64,73; Н 4,88; N 22,07. $C_{21}H_{17}N_6O_2$. Вычислено, %: С 65,27; Н 4,70; N 21,75. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (CDCl $_3$): 10,25 (1H, с, NH); 6,11 (1H, с, H-9) для соединения 8; 9,51 (1H, с, NH); 6,22 (1H, с, H-9) для соединения 8а; 2,68–2,76 (2H, м, H-6); 1,56–1,75 (2H, м, H-7); 2,03–2,15 (2H, м, H-8).

5-фурфурилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*] хиназолин (9). Синтезирован аналогично. Выход 68%, т.пл. 220–222 °С.

Найдено, %: С 68,87; Н 5,17; N 21,13. $C_{19}H_{16}N_5O$. Вычислено, %: С 69,17; Н 5,37; N 20,86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.(DMSO- d_6): 10,00 (1H, с, NH); 6,30 (1H, с, H-9); 2,80–2,89 (2H, м, H-6); 1,61–1,73 (2H, м, H-7); 2,06–2,10 (2H, м, H-8).

5-тиенилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-фенилтетразоло[5,1-*b*]хиназолин (10); 5-бензилиден-4,5,6,7,8,9-гексагидро-9-тиенилиден тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (10а). Синтезированы аналогично. Выход 83%, т.пл. 205–210 °С. Найдено, %: С 64,70; Н 4,93; N 20,16. $C_{19}H_{17}N_5S$. Вычислено, %: С 64,46; Н 5,04; N 19,69. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): 10,00 (1H, с, NH); 6,31 (1H, с, H-9) для соединения 10; 10,21 (1H, с, NH); 6,65 (1H, с, H-9) для соединения 10а; 2,69–2,85 (2H, м, H-6); 1,64–1,74 (2H, м, H-7); 2,07–2,11 (2H, м, H-8).

Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре Varian 400 МГц в CDCl $_3$ и DMSO- d_6 (внутренний стандарт ТМС).

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254; элюент гексан – диизопропиловый эфир – хлороформ (3:1:1), проявитель – пары йода, УФ-излучение, вода.

Список литературы

1. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. Azaheterocycles based on α,β -Unsaturated carbonyls. Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. 210 p.
2. Варшаломидзе И. Э., Голиков А. Г., Кривенько А. П. Первый пример взаимодействия несимметричных диеноновых производных циклогексанона с 3-амино-1,2,4-триазолом. Образование изомерных октагидротриазолохиназолинов // ХГС. 2009. № 8. С. 1269–1271.
3. Вацадзе С. З., Голиков А. Г., Кривенько А. П., Зык Н. В. Химия кросс-сопряженных диенонов // Успехи химии. 2008. Т. 8, № 77. С. 721–729.