

УДК 547.779.07

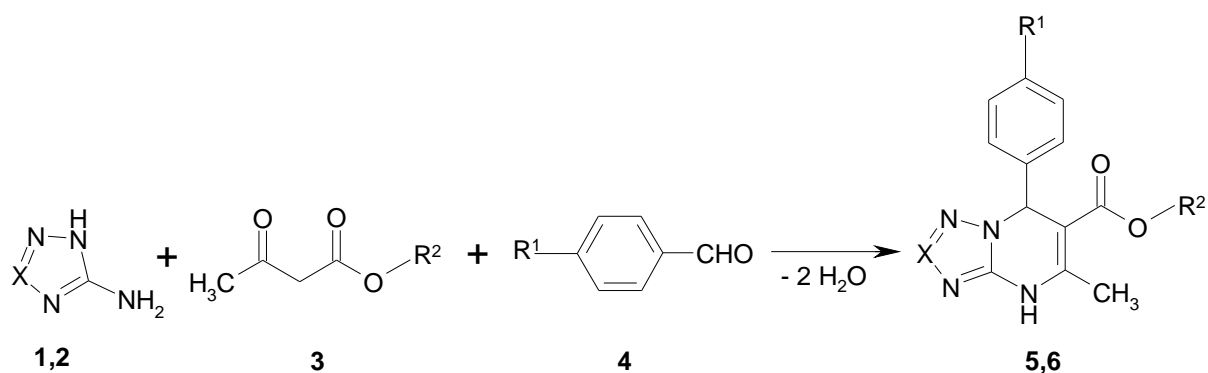
ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ АМИНОАЗОЛОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ И β -КЕТОЭФИРАМИ

© 2003 С.М. Десенко, Е.С. Гладков, С.Н. Сирко, Б.Б. Ханецкий

Трехкомпонентной циклоконденсацией 3-амино-1,2,4-триазола либо 5-аминотетразола с ароматическими альдегидами и β -кетозэфирами получены замещенные алкил 5-метил-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов и 5-метил-7-фенил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов. Строение полученных соединений доказано методом спектроскопии ПМР.

Известно, что в ряду производных азолопиримидинкарбоновых кислот найдены вещества, которые проявили разнообразные виды физиологической активности [1-3]. Единственным ранее известным синтетическим подходом к синтезу подобных соединений является взаимодействие ариленпроизводных ацетоуксусной кислоты с аминоазолами. Однако этот метод имеет недостатки, в их числе довольно низкие выходы исходных ариленпроизводных, связанные со значительным вкладом побочных реакций при их синтезе. В качестве альтернативного синтетического подхода к дигидроазолопиримидиновым системам, нами было изучено непосредственное взаимодействие аминоазолов с синтетическими предшественниками ариленпроизводных эфиров ацетоуксусной кислоты - эфирами ацетоуксусной кислоты и ароматическими альдегидами. Оказалось, что реакция 3-амино-1,2,4-триазола, либо 5-аминотетразола с ароматическими альдегидами и β -кетозэфирами приводит к образованию арилзамещенных 5-метил-4,7-дигидротетразоло- и 5-метил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов.

Синтез дигидропроизводных 5 и 6 был осуществлен кипячением эквимольных количеств 3-амино-1,2,4-триазола (1) либо 5-аминотетразола (2), соответствующего ароматического альдегида (4) и этилового либо циклогексилового эфира ацетоуксусной кислоты (3) в диметилформамиде. При этом наибольшие выходы наблюдаются для соединений с $R^1=H$, наименьшие - для нитропроизводных ($R^1=NO_2$). В случае синтеза соединений 6д и 6к снижение выхода сопровождалось образованием смолистых трудно идентифицируемых продуктов. Повышение времени реакции не приводило к увеличению выходов веществ. Характеристики полученных соединений приведены в таблицах 1 и 2.



1, 5: X = N, Y = CH; 2, 6: X = N, Y = N

5,6: а,е R¹=H, б,ж R¹=Br, в,з R¹=CH₃, г,и R¹=OCH₃, д,к R¹=NO₂5а-д, 6а-д: R²=C₂H₅, 5е-к, 6е-к: R²=cyclo-C₆H₁₁

Таблица 1. Характеристики соединений 5а-к и 6а-к

Соединение	R ¹	R ²	<u>Найдено N, %</u> Вычислено N, %	T _{пл} , °C	Выход, %
5а	H	C ₂ H ₅	<u>19.69</u> 19.71	201-202	67
5б	Br	C ₂ H ₅	<u>15.42</u> 15.43	215-216	70
5в	CH ₃	C ₂ H ₅	<u>18.79</u> 18.78	234-235	40
5г	OCH ₃	C ₂ H ₅	<u>17.82</u> 17.80	227-230	50
5д	NO ₂	C ₂ H ₅	<u>21.27</u> 21.30	242-245	50
5е	H	C ₆ H ₁₁	<u>16.56</u> 16.56	229-231	60
5ж	Br	C ₆ H ₁₁	<u>13.43</u> 13.44	250-251	50
5з	CH ₃	C ₆ H ₁₁	<u>15.90</u> 15.88	249-250	60
5и	OCH ₃	C ₆ H ₁₁	<u>15.21</u> 15.23	254-256	70
5к	NO ₂	C ₆ H ₁₁	<u>18.24</u> 18.24	230-233	50
6а	H	C ₂ H ₅	<u>24.55</u> 24.56	206-208	45
6б	Br	C ₂ H ₅	<u>21.94</u> 21.92	235-237	40
6в	CH ₃	C ₂ H ₅	<u>23.40</u> 23.41	210	60
6г	OCH ₃	C ₂ H ₅	<u>22.21</u> 22.18	200-201	40
6д	NO ₂	C ₂ H ₅	<u>25.44</u> 25.45	215	30
6е	H	C ₆ H ₁₁	<u>20.63</u> 20.63	230-231	70
6ж	Br	C ₆ H ₁₁	<u>16.74</u> 16.72	245-246	50
6з	CH ₃	C ₆ H ₁₁	<u>19.82</u> 19.81	198-200	30
6и	OCH ₃	C ₆ H ₁₁	<u>18.96</u> 18.98	183-184	30
6к	NO ₂	C ₆ H ₁₁	<u>21.86</u> 21.85	201-203	30

Спектры ПМР полученных веществ (табл.2) содержат сигналы протонов ароматического заместителя, заместителей R¹ и R², метильной группы, протона иминогруппы, метинового протона и протона триазольного цикла (для соединений 5) и подтверждают строение полученных соединений. Отметим, что положение сигнала метинового протона дигидропиримидинового изменяется симбатно электронному характеру заместителя R¹, а сигнал NH-протона наблюдается в области, характерной именно для 4,7-дигидроазолопиримидиновых систем (10,7-11,3 м.д.[4]).

Таким образом, нами разработан новый общий метод синтеза производных 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло- и 4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты, повышающий синтетическую доступность производных дигидроазолопиримидинкарбоновых кислот.

Таблица 2. Химические сдвиги, δ , м.д. протонов соединений 5а-к и 6а-к

Соединение	NH (1H, с)	2-H (1H, с)	Ароматические протоны (м)	6-H (1H, с)	Алифатические протоны	CH ₃ (3H, с)
5а	10.75	7.62	7.05 - 7.40 (5H)	6.25	1.02 (т, 3H, CH ₃); 3.93 (кв, 2H, CH ₂)	2.38
5б	10.7	7.61	7.16 - 7.48 (4H)	6.26	1.05 (т, 3H, CH ₃); 3.96 (кв, 2H, CH ₂)	2.41
5в	10.7	7.60	7.05 - 7.18 (4H)	6.20	1.04 (т, 3H, CH ₃); 3.95 (кв, 2H, CH ₂)	2.22; 2.39
5г	10.7	7.54	6.84 - 7.18 (4H)	6.38	1.02 (т, 3H, CH ₃); 3.90 (кв, 2H, CH ₂)	2.34; 3.75
5д	10.8	7.65	7.50 - 8.16 (4H)	6.42	1.03 (т, 3H, CH ₃); 3.95 (кв, 2H, CH ₂)	2.43
5е	10.75	7.61	7.08 - 7.42 (5H)	6.25	0.95-1.80 (м, 10H); 4.55 (1H)	2.42
5ж	10.7	7.61	7.18 - 7.48 (4H)	6.25	0.90-1.80 (м, 10H); 4.59 (1H)	2.42
5з	10.6	7.58	7.08 - 7.18 (4H)	6.22	0.95-1.80 (м, 10H); 4.60 (1H)	2.23; 2.41
5и	10.6	7.59	6.83 - 7.13 (4H)	6.21	0.90-1.80 (м, 10H); 4.58 (1H)	2.41; 3.69
5к	10.8	7.64	7.52 - 8.16 (4H)	6.41	0.90-1.80 (м, 10H); 4.58 (1H)	2.44
6а	11.2	-	7.15 - 7.45 (5H)	6.64	1.00 (т, 3H, CH ₃); 3.95 (кв, 2H, CH ₂)	2.45
6б	11.2	-	7.26 - 7.52 (4H)	6.65	1.03 (т, 3H, CH ₃); 3.96 (кв, 2H, CH ₂)	2.45
6в	11.2	-	7.05 - 7.25 (4H)	6.59	1.02 (т, 3H, CH ₃); 3.93 (кв, 2H, CH ₂)	2.23
6г	11.2	-	6.87; 7.20 (4H)	6.59	1.03 (т, 3H, CH ₃); 3.95 (кв, 2H, CH ₂)	2.43; 3.71
6д	11.4	-	7.62 - 8.18 (4H)	6.82	1.00 (т, 3H, CH ₃); 3.92 (кв, 2H, CH ₂)	2.46
6е	11.25	-	7.15 - 7.52 (5H)	6.64	0.85-1.80 (м, 10H); 4.55 (1H)	2.45
6ж	11.2	-	7.28 - 7.53 (4H)	6.65	0.90-1.80 (м, 10H); 4.60 (1H)	2.46
6з	11.1	-	7.13 - 7.18 (4H)	6.60	0.90-1.80 (м, 10H); 4.60 (1H)	2.24; 2.46
6и	11.15	-	6.87 - 7.22 (4H)	6.59	0.95-1.70 (м, 10H); 4.58 (1H)	2.45; 3.70
6к	11.3	-	7.63; 8.19 (4H)	6.82	0.90-1.80 (м, 10H); 4.59 (1H)	2.48

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны в ДМСО-D₆ на спектрометре Varian Mercury VX-200, внутренний стандарт - ТМС. Индивидуальность соединений контролировалась методом ВЭЖХ на приборе Bischoff, колонка 4.1 x 150 мм., сорбент - Prontosil C-18 (5 мкм), градиентное элюирование ацетонитрил-вода.

4,7-Дигидро-6-карбэтокси-5-метил-7-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин (5а).

Смесь 0.84 г. (0.01 моль) 3-амино-1,2,4-триазола (1), 1.06 г. (0.01 моль) бензальдегида и 1.30 г. (0.01 моль) этилацетилацетата в 5 мл. диметилформамида кипятят в течении 5-10 минут, охлаждают и смешивают с 15 мл. ацетона. Отфильтровывают 1.90 г. (67%) соединения 5а с $T_{пл} = 201-202^{\circ}\text{C}$ (из метанол-ДМФА).

Аналогично из соответствующих ароматических альдегидов и эфиров были получены соединения 5б-5к.

4,7-Дигидро-6-карбэтокси-5-метил-7-фенилтетразоло[1,5-а]пиримидин (6а).

Смесь 0.85 г. (0.01 моль) 5-аминотетразола (2), 1.06 г. (0.01 моль) бензальдегида и 1.30 г. (0.01 моль) этилацетилацетата в 5 мл. диметилформамида кипятят в течении 10-15 минут, охлаждают и смешивают с 15 мл. ацетона. Отфильтровывают 1.28 (45%) соединения 6а с $T_{пл} = 206-208^{\circ}\text{C}$ (из метанол-ДМФА).

Аналогично из соответствующих ароматических альдегидов и эфиров были получены соединения 6б-6к.

Литература:

1. Alajarin, R., Vaquero, J.J., Alvarez-Builla, J., Sunkel, C. Bio-med. Chem. 1994, 2, P. 323-331
2. Tsuda Nobunao, Mishina Tadashi, Obata Minoru, Araki Kazuhiko, Inui Atsushi. Preparation of triazolopyrimidines as vasodilators and cardiotonics. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1988), 11 pp. JP 63101383
3. Tsuda Yoshinao, Mishina Tadashi, Obata Minoru, Araki Kazuhiko, Inui Jun, Nakamura Tadao. Preparation of azolopyrimidines as cardiovascular agents. Eur. Pat. Appl. (1987), 130 pp. EP 217142
4. Десенко С.М. Дигидроазолопиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия. Химия гетероцикл. соед. 1995. 2. С. 147-159.

Поступила в редакцию 18 октября 2003 г.

Kharkov University Bulletin. 2003. №596. Chemical Series. Issue 10(33). Desenko S.M., Gladkov E.S., Sirko S.N., Khanetskiy B.B. Ternary condensation of aminoazoles with aromatic aldehydes and β -ketoesters.

The alkylsubstituted 5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxylates and 5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-6-carboxylates were obtained by ternary cyclocondensation of 3-amino-1,2,4-triazole and 5-aminotetrazole with aromatic aldehydes and β -ketoesters. Structure of the compounds obtained was confirmed by NMR-spectroscopy.

Ref. 2, tabl. 2.