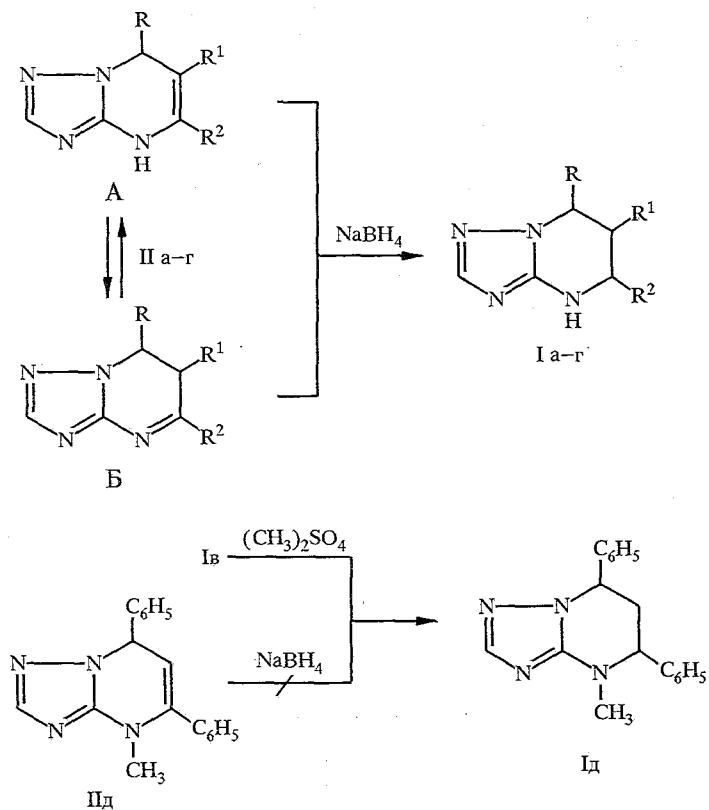


С. М. Десенко, О. В. Шишкин, В. Д. Орлов, В. В. Липсон,
С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

Восстановлением дигидроазолопиримидинов боргидридом натрия получены замещенные 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины. На основании рентгеноструктурных данных, спектроскопии ПМР и расчетов методом молекулярной механики проанализированы особенности пространственной структуры полученных соединений.

Целью данной работы явилось исследование замещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, различающихся степенью стерической нагруженности тетрагидропиримидинового ядра. Основные объекты исследования — соединения Ia—г — получены восстановлением синтезированных ранее дигидропроизводных IIa—г [1, 2] боргидридом натрия. Следует отметить, что дигидротриазолопиримидин IIд в этих условиях не восстанавливался. Вероятно, это связано с тем, что восстановление его аналогов IIa—в протекает через предварительный переход в иминную таутомерную форму Б, невозможный для соединения IIд.



I, II a R = CH₃, R¹ = H, R² = Ph; б R = Ph, R¹ = H, R² = CH₃; в R = R² = Ph, R¹ = H;
г R = R² = Ph, R¹ = CH₃

Спектры ПМР соединений Ia—д

Соединение	Химические сдвиги протонов, δ , м. д.					КССВ (J), Гц				
	2-Н	5-Н	6-Н	7-Н	СН ₃	J_{56A}	J_{56B}	J_{B6A6}	J_{6A7}	J_{6B7}
Ia	8,20	4,86	2,60 (A) 2,19 (B)	4,58	1,73	3,0	11,6	-14,4	4,0	10,8
Iб	8,45	3,69	2,39 1,83	5,32	1,23	3,1	9,7	-14,1	4,8	11,0
Iв	8,35	5,12	2,82 (A) 2,67 (B)	5,61	—	3,5	10,5	-14,0	4,5	11,0
Iг	8,11	5,13	2,44	5,67	0,57	2,4	—	—	4,0	—
Id	8,34	4,97	2,79	5,56	2,70	7,1	7,1	—	7,5	7,5

Целевой синтез 4-метил-5,7-дифенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло-[1,5-*a*]пиримидина Id был осуществлен алкилированием соединения Ib диметилсульфатом. Присоединение группы СН₃ именно по атому N(4), а не по N(1) или N(3) доказано с помощью рентгеноструктурного анализа.

Наличие в молекулах соединений Ia—г двух и более хиральных центров ставит вопрос о стереоселективности процессов их образования. Ответ на этот вопрос дает анализ их спектров ПМР (табл. 1). Каждый спектр (в том числе и не очищенных кристаллизацией образцов) характеризует индивидуальный изомер. Во всех спектрах легко идентифицируются сигналы метиновых и метиленовых протонов тетрагидропиримидинового цикла. В случае соединений Ia и Ib сигналы протонов 7-Н и 5-Н соответственно дополнительно расщеплены за счет взаимодействия с группой СН₃ и смещены в более сильное поле по сравнению с сигналами второго метинового протона, что делает однозначным их отнесение. Отнесение указанных сигналов для тетрагидротриазолопиримидинов Ib—д основано на сопоставлении спектров последних с сигналами их аналогов Ia,б.

Из значений КССВ метиновых протонов соединений Ia—в (см. табл. 1) следует, что они оба имеют ориентацию, близкую к аксиальной (величины одной из вицинальных КССВ этих протонов лежат в пределах 9,7...11,0 Гц, что типично для J_{aa} [3]). Таким образом, тетрагидропроизводным Ia—в следует приписать *цис*-структуру (это согласуется также с данными РСА соединения Id), причем в преобладающих конформерах заместители в положениях 5 и 7 бицикла имеют экваториальную ориентацию. Диэкваториальный конформер является наиболее стабильным и по данным расчетов методом молекулярной механики (табл. 2). Получено также удовлетворительное согласие между вычисленными по уравнению Карплуса вицинальными КССВ и найденными экспериментально в случае экваториальной ориентации заместителей в соединениях Ia—в.

Несколько сложнее решение вопроса о пространственном строении тризамещенного тетрагидротриазолопиримидина Iг, для которого возможны 4 изомерные структуры (*цис-цис*, *цис-транс*, *транс-цис* и *транс-транс*). Величины J_{56} и J_{67} (см. табл. 1) в равной степени соответствуют константам типа J_{ee} и J_{ae} [3]. Таким образом, исходя из констант спин-спинового взаимодействия для соединения Iг можно исключить только существование *eee*-конформера *транс-транс*-изомера. Тем не менее, ряд косвенных данных, проведенных ниже, позволяет считать для производного Iг наиболее вероятной *цис-цис*-структуру, причем в преобладающей конформации заместители R, R¹ и R² имеют *еае*-ориентацию. Так, условия синтеза соединения Iг идентичны условиям получения соединений Ia—в, поэтому логично предположить, что в нем также имеет место *цис*-конфигурация заместителей R и R² (при диэкваториальной либо диаксиальной их

Таблица 2

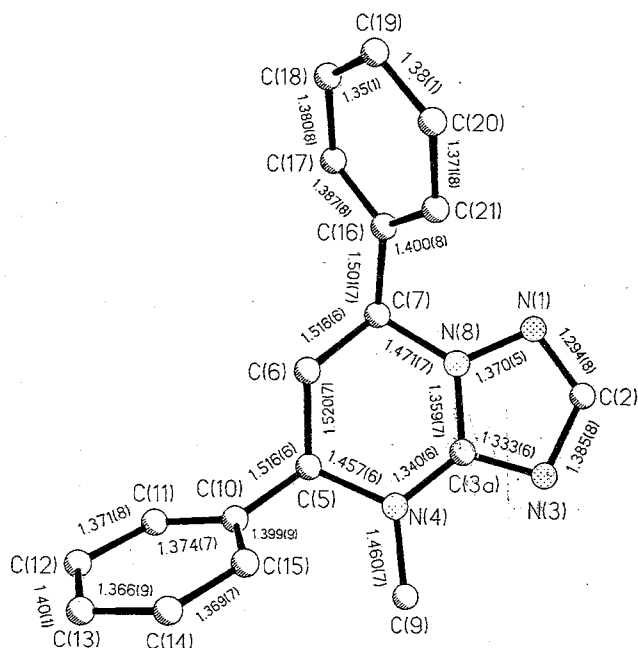
Относительные стерические энергии, конформационные характеристики тетрагидропиримидинового кольца и рассчитанные КССВ в соединениях Ia—г

Соединение	Конформер	$\Delta E_{стер.}$ ккал/ моль	Параметры складчатости тетрагидроцикла			Вычисленные КССВ (J), Гц			
			s	θ	ψ	J_{56A}	J_{56B}	J_{76A}	J_{76B}
Ia	aa	1,96	0,65	54,7	0,8	1,7	5,4	1,6	5,7
	ee	0,00	0,71	55,8	3,4	3,0	11,8	3,3	11,8
	ae	0,56	0,68	55,3	0,1	3,3	11,8	1,7	5,4
	ea	0,85	0,72	54,9	1,5	3,0	11,8	1,9	4,8
Iб	aa	2,00	0,65	54,7	0,1	3,3	3,3	3,6	3,0
	ee	0,00	0,71	55,8	3,4	3,0	11,8	3,3	11,8
	ae	0,77	0,69	56,2	4,3	1,9	5,0	3,3	11,8
	ea	0,91	0,68	54,6	4,9	2,8	11,8	1,6	5,6
Iв	aa	3,14	0,68	54,1	11,1	2,1	4,9	1,6	5,8
	ee	0,00	0,72	55,9	2,5	3,0	11,8	3,1	11,8
	ae	2,17	0,74	55,9	4,4	2,3	4,5	2,4	11,8
	ea	2,35	0,72	54,1	0,5	2,5	11,8	5,0	1,9
Iг	aaa	2,27	0,67	54,9	10,2	1,3	—	1,0	—
	aae	2,31	0,74	56,8	8,7	1,7	—	2,8	—
	eea	0,00	0,66	54,8	4,7	—	5,2	—	11,3
	eee	0,68	0,72	56,5	3,6	—	11,5	—	11,3
	aea	5,00	0,64	53,8	14,1	—	4,5	—	5,5
	ae e	1,62	0,57	56,0	2,2	—	11,1	—	6,0
	ea a	0,01	0,66	56,4	4,7	11,3	—	5,2	—
	ea e	0,88	0,71	56,4	3,8	3,3	—	3,0	—

ориентации). Далее химические сдвиги протонов 5-Н и 7-Н при переходе от Iв к Iг практически не изменяются. Это говорит в пользу сохранения в Iг диаксиальной ориентации этих протонов (в частности, изменение ориентации протона 7-Н связано с заметным изменением его положения относительно триазольного цикла и должно было бы существенно отразиться на характере его анизотропного экранирования этим циклом, а следовательно, и на величине химического сдвига 7-Н). Наконец, сигнал протонов группы CH_3 соединения Iг находится в аномально сильном поле (0,57 м. д., см. табл. 1). Единственной причиной этого явления может быть анизотропное экранирование группы CH_3 соответствующим образом ориентированными заместителями $R = R^2 = C_6H_5$. Как следует из расчетов возможных равновесных конформаций методом молекулярной механики, такое расположение может быть достигнуто лишь в *ea e*-конформере *цис-цис*-изомера соединения Iг.

Заметно отличается от спектров соединений Ia—в и спектр ПМР N-метильного замещенного Iд, в котором наблюдается усреднение вицинальных констант (J_{56A} и J_{56B} , J_{6A7} и J_{6B7}), кроме того, протоны метиленовой группы становятся магнитно-эквивалентными. Учитывая, что алкилирование Iв не может привести к переходу его молекулы из *цис*- в *транс*-изомерный ряд, наблюдаемые спектральные особенности следует связать с изменением конформационного состава при переходе от Iв к Iд. Вероятнее всего, в случае N-метилзамещенного Iд имеет место конформационное равновесие $aa \rightleftharpoons ee$ с близкими концентрациями обоих конформеров.

Пространственное строение соединения Iд было установлено его рентгеноструктурным исследованием (см. табл. 3, 4 и рисунок).



Строение молекулы Id (без атомов водорода) с длинами связей (Å)

Тетрагидропиримидиновое кольцо имеет конформацию искаженного полукресла (параметры складчатости [4] : $S = 0,72$, $\psi = 7,6^\circ$, $\theta = 61,3^\circ$). Отклонения атомов C(5) и C(6) от среднеквадратичной плоскости N(8), C(3a), N(4), C(7) составляют $-0,24$ (1) и $0,40$ (1) Å соответственно. Атом азота N(4) иминогруппы имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов $349,5$ (4)°). Однако длина связи C(3a)—N(4) $1,340$ (7) Å, близкая к длине аналогичной связи в 3-амино-1,2,4-триazole ($1,342$ Å [5]), указывает на сопряжение неподеленной электронной пары атома N(4) и π -системы триазольного цикла. Оба фенильных заместителя имеют экваториальную ориентацию [торсионные углы C(3a)N(4)C(5)C(9) $171,2$ (4)°, C(3a)N(4)C(5)H(5) 66 (1)°, C(3a)N(8)C(7)C(16) $167,4$ (4)°, C(3a)N(8)C(7)H(7) 65 , (1)°]. В молекуле имеются укороченные внутримолекулярные контакты: C(17)...N(8) $2,93$ (1) Å, H(17)...N(8) $2,60$ (1) Å, H(5)...C(17) $2,57$ (1) Å (суммы ван-дер-ваальсовых радиусов $3,21$, $2,66$ и $2,87$ Å соответственно [6]), что свидетельствует об определенных стерических затруднениях.

Таблица 3

Некоторые валентные (ω) и торсионные (τ) углы в молекуле Id

Угол	ω	Угол	τ
N(8)—N(1)—C(2)	101,4(4)	N(8)—C(3a)—N(4)—C(5)	16,0(8)
N(1)—N(8)—C(3a)	111,4(4)	C(3a)—N(4)—C(5)—C(6)	-38,2(8)
C(3a)—N(8)—C(7)	124,7(4)	N(4)—C(5)—C(6)—C(7)	54,8(6)
C(2)—N(3)—C(3a)	102,7(5)	C(5)—C(6)—C(7)—N(8)	-44,5(6)
C(3a)—N(4)—C(5)	116,8(5)	C(6)—C(7)—N(8)—C(3a)	20,6(7)
N(1)—C(2)—N(3)	116,2(4)	C(7)—N(8)—C(3a)—N(4)	-7,0(8)
N(8)—C(3a)—N(3)	108,2(4)	C(5)—C(6)—C(7)—H(7)	68(1)
N(8)—C(3a)—N(4)	124,2(4)	C(5)—C(6)—C(7)—C(16)	-168,3(4)
N(4)—C(5)—C(6)	109,5(4)	N(4)—C(5)—C(9)—C(10)	36,8(7)
C(5)—C(6)—C(7)	115,2(4)	C(6)—C(5)—C(9)—C(10)	91,1(6)
N(8)—C(7)—C(6)	106,9(4)		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлов В. Д., Десенко С. М., Потехин К. А., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 229.
2. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В., Шишкин О. В., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1539.
3. Жунке А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии. — М.: Мир, 1974. — С. 84.
4. Zefirov N. S., Palyulin V. A., Dashevskaya E. E. // J. Phys. Org. Chem. — 1990. — Vol. 3. — P. 147.
5. Старова Г. Л., Франк-Каменецкий О. В., Макарский В. В., Лопырев В. Л. // Кристаллография. — 1978. — Т. 23. — С. 849.
6. Зефиоров Ю. В., Зоркий П. М. // Успехи химии. — 1989. — Т. 58. — С. 713.
7. Стрельцов В. А., Заводник В. Е. // Кристаллография. — 1989. — Т. 34. — С. 1369.
8. Sheldrick G. M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev.4.2. — 1992.
9. Lipkowitz K. B., Naylor A. M., Melchior W. B. // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 2297.
10. Десенко С. М., Орлов В. Д., Липсон В. В. // ХГС. — 1990. — № 12. — С. 1638.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077

Поступило в редакцию 11.05.94

Институт элементорганических
соединений РАН, Москва 117813