

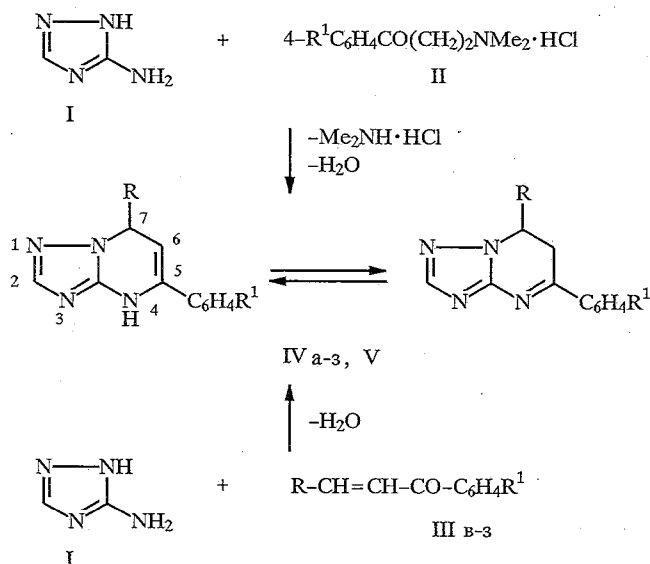
С. М. Десенко, В. Д. Орлов, О. В. Шишкин,
К. Э. Барыкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков

ИМИН-ЕНАМИННАЯ ТАУТОМЕРИЯ ДИГИДРОАЗОЛОПИРИМИДИНОВ

5*. СТЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ТАУТОМЕРНОЕ РАВНОВЕСИЕ В РЯДУ ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

Реакцией 3-амино-1,2,4-триазола с β -диметиламинопропиофенонами либо непредельными кетонами получены 5,7-дизамещенные 4,7(6,7)-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины. Показано, что увеличение объема заместителя в положении 7 бицикла приводит к относительной стабилизации енаминной таутомерной формы синтезированных соединений. Рентгеноструктурным исследованием 7-*трет*-бутил-5-(4-метоксифенил)-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина установлено, что введение в дигидропиримидиновый цикл *трет*-бутильной группы приводит к его существенной непланарности.

Продолжая исследование влияния структурных факторов на положение имин-енаминного таутомерного равновесия в ряду дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, мы изучили производные этого бицикла, содержащие в положении 7 заместители различного объема. Целевые соединения IVа—з получены взаимодействием 3-амино-1,2,4-триазола (I) с гидрохлоридами β -диметиламинопропиофенонов IIа,б либо непредельными кетонами IIIв—з по методике, аналогичной приведенной в работе [2].



II—IV а, б, R = H; в, г R = CH₃; д, е R = (CH₃)₃C; ж, з R = C₆H₅; а, в, д, ж R¹ = H;
б, г, е, з R¹ = CH₃O; V R = 4-CH₃C₆H₄, R¹ = H

* Сообщение 4 см. [1].

Характеристики соединений IV б, г—е, з^{*1}

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	ИК спектр (КВт), см^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{C}}$	УФ спектр, $\lambda_{\text{max, нм}}$ ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	Выход, %
IVб	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$	162...164	1652	279 (5,5) ^{*2} , 325 (3,9) ^{*2}	70
Пг	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$	149	1658	278 (4,5)	65
IVд	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4$	176...177	1652	281 (2,7)	62
IVе	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	170...172	1666	284 (5,4)	68
IVз	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$	205	1668	282 (5,2)	70

*1 Соединения IVа, в, ж, V охарактеризованы в работах [2,3].

*2 В связи с неизвестным таутомерным составом определение ϵ затруднено. Приведены значения $[D_{\text{max}}/l \cdot (\text{C}^{\text{A}} + \text{C}^{\text{B}})] \cdot 10^{-3}$.

Полученные соединения IVб,г—е,з идентифицированы спектральными методами (табл. 1); соединения IVа,в,ж описаны ранее [2, 3]. ИК спектры синтезированных соединений содержат интенсивные полосы $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ в области 1652...1668 см^{-1} , что указывает на их 4,7-дигидроструктуру в твердой фазе. Электронные спектры поглощения растворов соединений IVг—е,з аналогичны спектрам других 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов (в том числе и соединений IVа,в,ж) [2, 3]. Они характеризуются наличием малоинтенсивной полосы поглощения в области 279...284 нм; отсутствие более длинноволнового поглощения указывает в соответствии с данными работ [1, 4] на отсутствие и в растворах иминной формы Б. Спектр соединения IVб отличается от спектров остальных синтезированных веществ присутствием дополнительной полосы с λ_{max} 325 нм, которую, вероятно, следует отнести к поглощению его иминной таутомерной формы.

Однозначную информацию о таутомерном составе соединений IV в растворах в CDCl_3 , DMCO-D_3 и CF_3COOD дали их спектры ПМР (табл. 2). Дигидроформы Б имеют в положении 6 бицикла на один атом водорода больше, чем таутомеры А, в связи с чем их спектры существенно отличаются в области резонанса алифатических протонов; сопоставление интегральных интенсивностей соответствующих групп сигналов позволяет устанавливать таутомерный состав растворов изучаемых соединений (табл. 3). Отметим, что в растворах в CF_3COOD сигналы протонов 6-Н не проявляются из-за их дейтериеобмена. В этом случае образование смесей таутомерных форм проявляется в наличии двойного набора сигналов протонов 2-Н, 7-Н и заместителей (при $\text{R} = \text{CH}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ или $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$). Отнесение сигналов к резонансу протонов того или иного таутомера сделано на основании положения и интегральной интенсивности протона 7-Н, который в дигидроформах А, вследствие своего аллильного характера, резонирует на 0,4...0,6 м. д. в более слабых полях, чем соответствующий протон таутомера Б (табл. 2).

Анализ данных табл. 3 позволяет отметить закономерный рост равновесной концентрации таутомеров Б при введении в арильный заместитель метоксигруппы. Аналогичное явление наблюдалось нами и ранее [2]; его следует связать с эффектами сопряжения электронодонорного заместителя R^1 с азометиновой группой и триазольным ядром, проявлению которых способствует иминное таутомерное строение дигидроазолопиримидинов.

При одинаковом заместителе R^1 наблюдается понижение концентрации таутомера А в ряду $\text{R} = \text{H}$, CH_3 , $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, C_6H_5 . В предыдущей работе [1] при анализе таутомерного состава производных IV, отличающихся заместителем $\text{R} = \text{Ar}$, установлено, что с усилением его электронодонорного

Таблица 2

Спектры ПМР таутомеров А и Б соединений IVa—3*

Соединение	Растворитель	Таутомер	Химические сдвиги, δ , м.д. (КССВ, J, Гц)				
			2-Н (1H, c)	6-Н	7-Н	NH (1H, c)	CH ₃ (3H, c)
IVa	CDCl ₃	А	7,62	4,95 (1H, т, 3,2)	4,89 (2H, д)	9,8	—
		Б	7,86	3,28 (2H, т, 8,2)	4,34 (2H, т)		
IVб	CDCl ₃	А	7,83	6H + 7H: 4,87 (3H, уш. c)		9,5	3,80
		Б	7,99	3,23 (2H, т, 8,2)	4,31 (2H, т)	—	3,85
	DMCO-D ₆	А	7,72	5,05 (1H, т, 3,2)	4,85 (1H, д)	9,6	3,77
		Б	7,90	3,59 (2H, т, 8,2)	4,33 (2H, т)	—	3,85
	CF ₃ COOD	А	8,30	—	5,16 (2H, c)	—	3,94
		Б	8,43	—	4,60 (2H, c)	—	3,97
IVв	CDCl ₃	А	7,70	4,90 (1H, д, 3,3)	5,10 (1H, м)	9,7	1,50 (д, 6,3)
		Б	7,90	H _A : 2,89 (1H, д, д) H _B : 3,40 (1H, д, д) J _{AB} = -17,6	H _X : 4,42 (1H, м) J _{AX} = 8,4 J _{BX} = 7,1	—	1,46 (д, 6,4)
IVг	CDCl ₃	А	7,83	4,81 (1H, д, 3,2)	5,13 (1H, м)	9,6	1,55; 3,78
		Б	8,00	H _A : 2,88 (1H, д, д) H _B : 3,33 (1H, д, д) J _{AB} = -17,4	H _X : 4,48 (1H, м) J _{AX} = 8,6 J _{BX} = 7,0	—	1,51 (д, 6,2) 3,81
	DMCO-D ₆	А	7,65	4,99 (1H, д, 3,0)	5,11 (1H, м)	9,6	1,49 (д, 6,4) 3,77
		Б	7,85	3,20 (2H, д, 6,9)	4,58 (1H, м)	—	1,46 (д, 6,4) 3,85
	CF ₃ COOD	А	8,35	—	5,38 (1H, кв)	—	1,74 (д, 6,5) 3,94
		Б	8,42	—	4,77 (1H, кв)	—	1,71 (д, 6,6) 3,96
IVд	CDCl ₃	А	7,80	5,06 (1H, д, 4,6)	4,81 (1H, д)	9,9	1,00 (9H)
	DMCO-D ₆	А	7,65	5,07 (1H, д, 4,0)	4,78 (1H, д)	9,7	0,93 (9H)
	CF ₃ COOD	А	8,41	5,56 (1H, д, 4,6)	5,13 (1H, д)	—	1,21 (9H)
		Б	8,55	—	4,78 (1H, c)	—	1,15 (9H)
IVе	CDCl ₃	А	7,85	4,95 (1H, д, 4,6)	4,79 (1H, д)	9,9	1,01 (9H) 3,85
		Б	8,15	H _A : 3,01 (1H, д, д) H _B : 3,64 (1H, д, д) J _{AB} = -17,8	H _X : 4,31 (1H, д, д) J _{AX} = 9,0 J _{BX} = 1,6	—	0,95 (9H) 3,89
	DMCO-D ₆	А	7,65	4,97 (1H, д, 4,6)	4,75 (1H, д)	9,7	0,92 (9H) 3,77
	CF ₃ COOD	А	8,45	—	5,03 (1H, c)	—	1,12 (9H) 4,02
		Б	8,55	—	4,66 (1H, c)	—	1,08 (9H) 4,04
IVж	CDCl ₃	А	7,59	4,88 (1H, д, 3,5)	5,98 (1H, д)	10,4	—
	CF ₃ COOD	А	8,34	—	6,29 (1H, c)	—	—
		Б	8,58	—	5,88 (1H, c)	—	—
IVз	CDCl ₃	А	7,47	4,80 (1H, д, 3,3)	5,95 (1H, д)	10,6	3,61
		Б	7,72	H _A : 3,28 (1H, д, д) H _B : 3,35 (1H, д, д) J _{AB} = -17,4	H _X : 5,40 (1H, д, д) J _{AX} = 6,0 J _{BX} = 7,8	—	3,64
	DMCO-D ₆	А	7,62	5,10 (1H, д, 3,6)	6,16 (1H, д)	9,9	3,76
	CF ₃ COOD	А	8,30	—	6,30 (1H, c)	—	3,95
		Б	8,52	—	5,78 (1H, c)	—	3,98

* Спектры соединений IVa, в в DMCO-D₆, CF₃COOD и соединения IVж в DMCO-D₆ приведены в работах [2,3]; ароматические протоны веществ IVa—з резонируют в области 6,8...8,4 м.д.

Содержание таутомера А (%) в растворах соединений IV а—з

Растворитель	R ¹	R			
		H	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅
CDCl ₃	H	80	80	100	100
DMCO-D ₆		85*	100*	100	100*
CF ₃ COOD		50*	55*	90	85
CDCl ₃	OCH ₃	35	35	70	65
DMCO-D ₆		60	90	100	100
CF ₃ COOD		10	10	35	40

* По данным [2, 3].

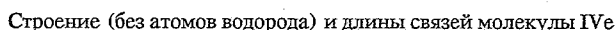
характера наблюдается лишь слабо выраженная тенденция к смещению равновесия в сторону форм Б. Исходя из этого изменение равновесного состава в ряду соединений IVа—з не может быть объяснено исключительно электронными эффектами заместителя R. На наш взгляд, определяющую роль в наблюдаемом явлении играют стерические эффекты (в случае R = CH₃, возможно, частично компенсируемые электронными). Причину относительной стабилизации дигидроформ А при введении объемных заместителей R, по-видимому, следует искать в различиях в особенностях конформационного поведения 4,7- и 6,7-дигидропроизводных 1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидинов.

В работе [5] на основе данных по молекулярным структурам иминных таутомерных форм дигидроазолопиримидинов мы показали, что пространственное строение их дигидропиримидинового фрагмента мало чувствительно к вводимым заместителям. В то же время литературные данные по 1,4-дигидроароматическим системам позволяют предположить, что для дигидроформ А может быть характерна высокая конформационная лабильность, позволяющая объемным заместителям занимать более благоприятное, чем в форме Б, положение. Для проверки этого предположения мы провели рентгеноструктурное исследование соединения IVе и результаты сопоставили с данными, полученными ранее [2] для соединений IVа и V.

Триазольный цикл в молекуле IVе плоский. Длины связей (рисунок) и валентные углы (табл. 4) близки к наблюдаемым в молекулах других соединений данного ряда — 5-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидина (IVа) [3] и 5-фенил-7-(4-метилфенил)-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидина (V) [2].

Сравнение пространственного строения дигидроцикла в соединениях IVе и IVа, V показывает, что изменение объема заместителя при атоме С(5) приводит к изменению только степени складчатости частично гидрированного кольца, оставляя его конформацию неизменной. Такая депланизация дигидропиримидинового цикла позволяет избежать появления неблагоприятных невалентных взаимодействий даже при введении такой объемной группы, как *трет*-бутильная.

В соединении IVе дигидропиримидиновый цикл существует в конформации неравномерно уплотненной ванны (табл. 4). Параметры складчатости [6] равны $S = 0,34$, $\theta = 64,3^\circ$, $\psi = 9,8^\circ$. Отклонения атомов N(4) и C(5) от плоскости N(2)C(2)C(3)C(4) (0,12(1) и 0,30(1) Å) указывает на большую уплотненность азотсодержащего фрагмента дигидроцикла. Это объясняется сопряжением неподеленной электронной пары атома N(4) с



В кристалле молекулы IVe (как и IVa, V [2, 3]) образуют centrosимметричные димеры за счет водородных связей $N_{(4)}-H...N_{(3')}$ (1,98(1) Å, угол $N-H...N$ 171,6(6)°).

1361

Таблица 4

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) и атомов водорода ($\times 10^3$)
молекулы IVe

Атом	x	y	z	Атом	x	y	z
O(1)	-3260(4)	-5232(3)	-6429(3)	H(1)	184(1)	375(1)	143(1)
N(1)	2572(4)	3322(3)	-330(3)	H(4)	193(1)	27(1)	-423(1)
N(2)	2269(4)	2080(3)	-1257(3)	H(4N)	30(1)	-71(1)	-122(1)
N(3)	1024(4)	1747(3)	315(3)	H(5)	281(1)	249(1)	-284(1)
N(4)	822(4)	-110(3)	-1622(3)	H(7)	-231(1)	-173(1)	-292(1)
C(1)	1802(5)	3036(3)	560(3)	H(8)	-417(1)	-378(1)	-451(1)
C(2)	1358(4)	1181(3)	-856(3)	H(10)	10(1)	-417(1)	-651(1)
C(3)	983(4)	-423(3)	-2911(3)	H(11)	193(1)	-212(1)	-491(1)
C(4)	1979(4)	459(3)	-3298(3)	H(13A)	750(1)	131(1)	-309(1)
C(5)	3108(4)	1768(3)	-2406(3)	H(13B)	547(1)	164(1)	-395(1)
C(6)	-58(4)	-1711(3)	-3794(3)	H(13C)	547(1)	21(1)	-370(1)
C(7)	-1846(5)	-2234(3)	-3678(3)	H(14A)	726(1)	89(1)	-97(1)
C(8)	-2855(5)	-3402(3)	-4548(3)	H(14B)	553(1)	125(1)	-30(1)
C(9)	-2131(5)	-4104(3)	-5597(3)	H(14C)	520(1)	-10(1)	-159(1)
C(10)	-331(5)	-3628(3)	-5707(3)	H(15A)	786(1)	323(1)	-120(1)
C(11)	661(4)	-2456(3)	-4822(3)	H(15B)	600(1)	374(1)	-207(1)
C(12)	5319(4)	1751(3)	-2048(3)	H(15C)	605(1)	369(1)	-58(1)
C(13)	5988(5)	1169(4)	-3298(4)	H(16A)	-127(1)	-616(1)	-730(1)
C(14)	5814(5)	890(4)	-1165(3)	H(16B)	-375(1)	-667(1)	-821(1)
C(15)	6353(5)	3182(4)	-1407(4)	H(16C)	-270(1)	-536(1)	-817(1)
C(16)	-2653(6)	-5921(4)	-7567(4)				

Таблица 5

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

Угол	ω	Угол	τ
N(2)—N(1)—C(1)	100,9(3)	N(2)—C(2)—N(4)—C(3)	-9,6(4)
N(1)—N(2)—C(2)	109,7(3)	C(2)—N(4)—C(3)—C(4)	-12,7(4)
C(2)—N(2)—C(5)	125,3(2)	N(4)—C(3)—C(4)—C(5)	4,9(5)
C(1)—N(3)—C(2)	101,1(3)	C(3)—C(4)—C(5)—N(2)	-21,8(4)
C(2)—N(4)—C(3)	118,1(3)	C(4)—C(5)—N(2)—C(2)	25,5(4)
N(1)—C(1)—N(3)	117,3(3)	C(5)—N(2)—C(2)—N(4)	-11,9(5)
N(2)—C(2)—N(3)	111,0(3)	C(2)—N(2)—C(5)—C(12)	-99,8(3)
N(2)—C(2)—N(4)	121,0(3)	C(2)—N(2)—C(5)—H(5)	139,6(5)
N(4)—C(3)—C(4)	120,1(2)	N(2)—C(5)—C(12)—C(13)	169,6(3)
N(4)—C(3)—C(6)	116,5(3)	N(2)—C(5)—C(12)—C(14)	49,9(3)
C(3)—C(4)—C(5)	124,5(3)	N(2)—C(5)—C(12)—C(15)	-72,8(4)
N(2)—C(5)—C(4)	105,1(3)	C(4)—C(3)—C(6)—C(7)	-141,8(4)
N(2)—C(5)—C(12)	112,3(2)	C(2)—N(4)—C(3)—C(6)	-164,5(3)
C(4)—C(5)—C(12)	114,6(3)		

ИК спектры измерены на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr. Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Specord M-40 в этаноле с концентрацией веществ $(2...4) \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР сняты на приборе Gemini-200 в DMSO-D₆, CDCl₃ и CF₃COOD, внутренний эталон — ТМС. Ход реакций и чистоту образующихся веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—метанол, 10 : 1.

Содержание азота в полученных веществах соответствует вычисленному.

5-(4-Метоксифенил)-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин (IVб). Раствор 1,1 г (5 ммоль) гидрохлорида *n*-метокси- β -диметиламинопропиофенона и 0,42 г (5 ммоль) 3-амино-1,2,4-триазола в 0,5 мл ДМФА кипятят 1 ч, охлаждают, смешивают с 5 мл пропанола-2 и отфильтровывают 0,8 г (70%) соединения IVб с $T_{пл}$ 149° (из пропанола-2).

Аналогично получают соединения IVг—е,з. Синтез веществ IVа,в,ж описан ранее [2, 3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Комыхов С. А. // ХГС. — 1993 — № 10. — С. 1353.
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. Орлов В. Д., Десенко С. М., Потехин К. А., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 229.
4. Орлов В. Д., Десенко С. М., Пивненко Н. С. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1489.
5. Липсон В. В. // Дис. ... канд. хим. наук. — Харьков, 1992. — 148 с.
6. Зефиоров Н. С., Дашевская Е. Е., Пальолин В. А. // ДАН. — 1987. — Т. 292. — С. 1380.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077
Институт элементоорганических соединений
РАН, Москва 117813

Поступило в редакцию 01.10.93