

В. В. Липсон, С. М. Десенко<sup>а</sup>, М. Г. Широбокова, В. В. Бородина

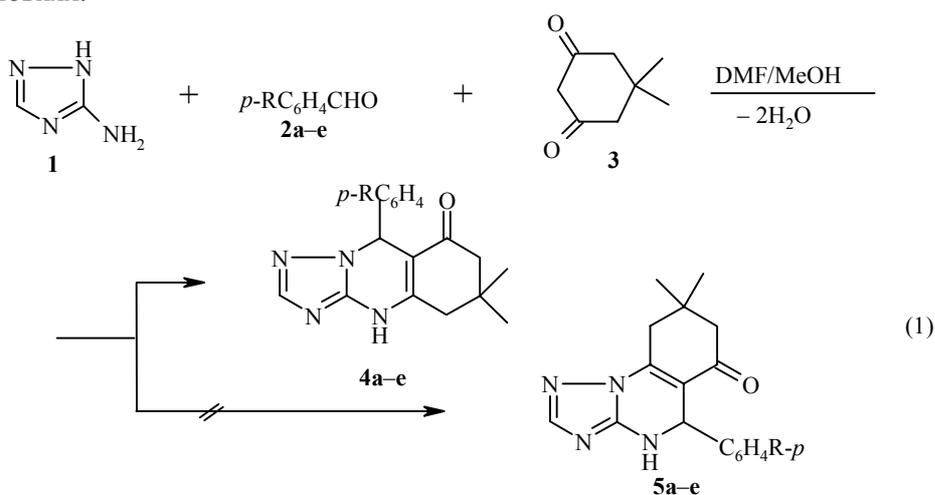
**СИНТЕЗ 9-АРИЛ-6,6-ДИМЕТИЛ-5,6,7,9-ТЕТРАГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[5,1-*b*]ХИНАЗОЛИН-8(4Н)-ОНОВ**

Изучены реакции 3-амино-1,2,4-триазола с арилиденпроизводными димедона и их потенциальными синтетическими эквивалентами, приводящие к образованию 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]-хиназолин-8(4Н)-онов. Установлена направленность гетероциклизации, проанализированы возможные механизмы формирования пиримидинового гетероцикла.

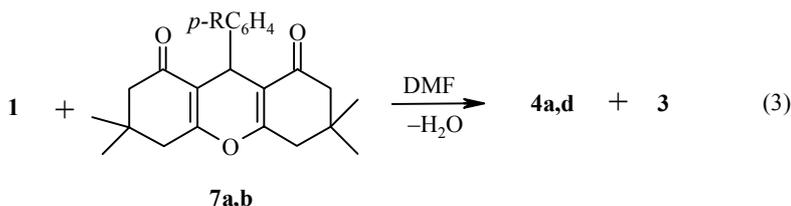
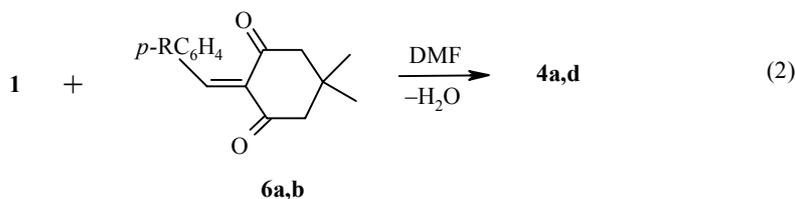
**Ключевые слова:** 3-амино-1,2,4-триазол, арилиденпроизводные димедона, частично гидрированные хиназолиновые системы, циклоконденсация.

Конденсированные гетероциклические системы с частично или полностью восстановленным пиримидиновым циклом представляют интерес, поскольку к ним относятся вещества с ценными фармакологическими свойствами: эффективные коронарные вазодилататоры [1, 2], антагонисты кальциевых каналов [3, 4].

Ранее мы рассмотрели способы получения ди- и тетрагидроазолопиримидинов, основанные на взаимодействии  $\alpha$ -аминоазолов с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами, гидрохлоридами оснований Манниха, арилиденпроизводными кислоты Мельдрума и эфирами замещенных коричных кислот [5–8]. Стремясь расширить круг реагентов, используемых в синтезе частично гидрированных азолопиримидинов, мы в настоящей работе исследовали конденсацию 3-амино-1,2,4-триазола (**1**) с *n*-замещенными бензальдегидами **2a–e** и 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (димедоном **3**) в различных условиях.



**2, 4, 5** a R = H, b R = MeO, c R = NMe<sub>2</sub>, d R = Cl, e R = NO<sub>2</sub>



6, 7 a R = H, b R = Cl

В результате кипячения эквимольных количеств амина **1**, замещенного бенzalдегида **2a–e** и димедона **3** в ДМФА или метаноле образуются соответствующие 9-арил-6,6-диметил-5,6,7,9-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он **4a–e**. Аналогичные результаты получили при проведении конденсации между амином **1** и арилиденпроизводными димедона **6a,b** или ксантендионами **7a,b**. В последнем случае процесс образования продуктов **4a,d** сопровождается выбросом молекулы димедона **3**.

Строение соединений **4a–e** подтверждено методами ИК (табл. 1), ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2) и масс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений **4a,d** зарегистрированы пики молекулярных ионов с  $m/z$  294 и 329 соответственно. ИК спектры всех продуктов **4a–e** однотипны: в них присутствуют интенсивная полоса поглощения карбонильной группы при 1652–1644 и широкая полоса в области 3350–2650  $\text{cm}^{-1}$ , являющаяся результатом наложения полос, характерных для ассоциированной группы NH, метильных и метиленовых групп.

В рассматриваемой реакции возможно образование изомерных трициклических систем **4a–e** и **5a–e**. Ответ на вопрос о региоселективности циклоконденсации дает анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . В них представлены сигналы протонов ароматического кольца, синглеты групп  $\text{CH}_3$ , системы АВ двух метиленовых групп, синглеты метиновых протонов триазольного и дигидропиримидинового циклов и уширенный синглет иминогруппы (табл. 2). Ранее [9, 10] для родственных систем (дигидроазолопиримидинов, аннелированных карбоциклом) мы выявили существенную зависимость положения сигнала протона группы NH от типа дигидропиримидинового фрагмента. При этом в спектрах аналогов соединений **4** – 5,6,7,9-тетрагидро-4H-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолинов, он проявляется в области 9.5–10.5 м. д. (в ДМСО- $d_6$ ), тогда как в случае изомерных структур типа **5** они лежат в области значительно (на 2–3 м. д.) более сильного поля [9, 10].

Исходя из этого, положение сигнала протона группы NH полученных веществ (11.1–11.3 м. д) свидетельствует в пользу реализации структур **4a–e**; его дополнительное слабopольное смещение следует связать с электроноэкценторным воздействием сопряженной карбонильной группы.

Таким образом, строение рассматриваемых веществ соответствует направленности взаимодействия, установленной ранее в реакциях между амином **1** и арилиденциклоалканами [9, 11]. При этом формирование пиримидинового кольца с участием арилиденпроизводных **6a,b** происходит за счет взаимодействия β-атома углерода енона с эндоциклическим атомом аминоазола, а карбонильной группы – с аминогруппой.

Димедон способен ко взаимодействию с бензальдегидами с образованием как арилиденпроизводных **6**, так и ксантенионов **7** [12, 13]. Для соединений **7**, в свою очередь, нельзя исключить возможность ретроконденсации. Поэтому, учитывая идентичность продуктов реакций (1) – (3), можно было бы предположить, что указанные процессы не носят независимый характер, а протекают через предварительное образование не-предельных дикетонов **6**. Действительно, исследование состава реакционной смеси при взаимодействии бензальдегида **2a** с димедоном **3** в ДМФА методом ТСХ позволило установить одновременное присутствие в ней как арилиденпроизводного **6a**, так и ксантениона **7a**. В то же время длительное кипячение в ДМФА соединения **7a** не приводило к появлению в растворе каких-либо новых веществ. Полученный результат позволяет утверждать, что реакция между амином **1** и ксантенионами **7a,b** протекает независимым путем, а не через предварительную деструкцию ксантенионов до арилиденпроизводных **6** и дикетона **3**.

По-видимому, в случае реакции (3) на первой стадии имеет место атака со стороны экзоциклической аминогруппы аминотриазола одного из электрофильных центров, находящихся в α-положении к мостиковому атому кислорода в соединениях **7**. В результате происходит раскрытие пиранового кольца и элиминирование молекулы димедона. Процесс формирования дигидропиримидинового цикла завершается взаимодействием иминогруппы аминоазола с β-углеродным электрофильным центром, что также приводит к продуктам строения **4**.

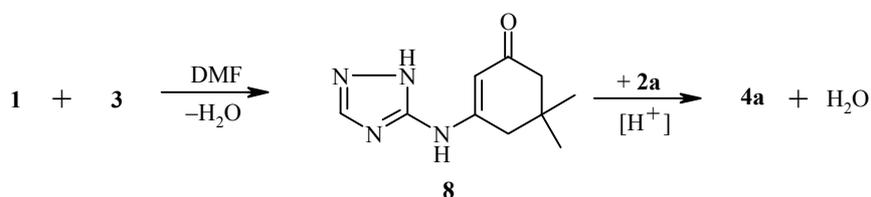
Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **4a–e**, **8**

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	ИК спектр (KBr), ν, см <sup>-1</sup>	Выход, %
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	19.2 19.1	248–250	3350–2600, 1648, 1576	76 (A), 71 (B), 48 (B)
<b>4b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	17.5 17.3	222–224	3300–2600, 1652, 1576	62
<b>4c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O	21.0 20.8	286–288	3350–2600, 1648, 1580	72
<b>4d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O	17.1 17.0	281–283	3350–2650, 1648, 1556	65 (A), 62 (B), 60 (B)
<b>4e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	19.9 20.7	284–285	3350–2650, 1644, 1576	59
<b>8</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	27.0 27.2	285–287	3300–2500, 1580, 1540	51

В реакции (1), вероятно, могут реализоваться оба механизма, так как в реакционной смеси одновременно присутствуют и арилиденпроизводное, и ксантендион. В то же время, не исключен путь, связанный с первоначальным образованием енаминокетона за счет взаимодействия атома С карбонила в димедоне **3** с аминогруппой амина **1**, подобно тому, как это происходит в реакциях димедона **3** с ароматическими аминами [14].

Для проверки возможности реализации реакции (1) через последовательное взаимодействие аминотриазола **1** с дикетоном **3** и альдегидами **2a–e** мы исследовали конденсацию дикетона **3** с аминотриазолом **1**. Оказалось, что при кипячении эквимолярных количеств исходных веществ в ДМФА образуется продукт **8**, строение которого установлено спектральными методами (табл. 1). По данным масс-спектрометрии, для соединения **8**  $M^+ 206$ . Следовательно, при взаимодействии амина с дикетоном выделяется молекула воды. В спектре ЯМР  $^1H$  рассматриваемого продукта (см. экспериментальная часть) представлены синглеты двух групп NH и метинового протона енонового фрагмента, свидетельствующие в пользу структуры **8**.



Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР  $^1H$  соединений **4a–e**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)						
	NH (1H, c)	2-H (1H, c)	H <sub>Ar</sub>	9-CH (1H, c)	5-, 7-H <sub>A</sub> (1H, д)*	5-, 7-H <sub>B</sub> (1H, д)*	gem-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (3H, c и 3H, c)
<b>4a</b>	11.10	7.73	7.11–7.40 (5H, м)	6.20	2.50 и 2.06	2.54 и 2.15	0.90 и 1.10
<b>4b**</b>	11.10	7.67	6.95 (4H, д, д)	6.16	2.49 и 2.04	2.54 и 2.22	0.98 и 1.05
<b>4c***</b>	11.02	7.64	6.85 (4H, д, д)	6.08	2.47 и 2.06	2.54 и 2.23	0.99 и 1.05
<b>4d</b>	11.20	7.71	7.31 (4H, д, д)	6.22	2.50 и 2.09	2.54 и 2.22	0.96 и 1.04
<b>4e</b>	11.31	7.74	7.85 (4H, д, д)	6.38	2.50 и 2.09	2.56 и 2.23	0.96 и 1.05

\*  $J_{AB}$  – для соединений **4a–e** составляют –15.8––16.2 Гц.

\*\* В спектре также присутствует сигнал при 3.70 м. д. (3H, c, OCH<sub>3</sub>).

\*\*\* В спектре также присутствует сигнал при 2.80 м. д. (6H, c, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Для выяснения возможности циклоконденсации полученного енаминокетона **8** с бензальдегидом его кипятили с бензальдегидом **2a** в нитробензоле, в ДМФА без катализатора и в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Продукт **4a** был выделен только из реакционной смеси, в которой присутствовал катализатор. Таким образом, реализация механизма получения соединений **4** через предварительное образование енаминокетона **8** в условиях реакции (1) представляется маловероятной.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord M-82, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Varian 300 (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры электронного удара получали на спектрометре Finnigan SSQ 710 при непосредственном вводе образца в ионный источник. Состав реакционных смесей и чистоту полученных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон–хлороформ, 1:1, и хлороформ–метанол, 9:1.

**6,6-Диметил-9-фенил-5,6,7,9-тетрагидро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4H)-он (4a).** А. Смесь 0.14 г (1 ммоль) димедона **3**, 0.11 г (1 ммоль) бензальдегида **2a** и 0.08 г (1 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 30 мин. К охлажденной реакционной массе добавляют 5 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.22 г продукта **4a**, который перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-пропанол, 1:2.

**Соединения 4b–e** получают аналогично, используя соответствующий замещенный бензальдегид.

Б. Смесь 0.23 г (1 ммоль) 2-бензилиден-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (**6a**) [12] и 0.08 г (1 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 30 мин. К охлажденной реакционной массе добавляют 5 мл 2-пропанола, осадок продукта **4a** отделяют фильтрованием. Выход 0.21 г.

**Соединение 4d** получают аналогично из 2-(4-хлорфенилиден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (**6b**) [12].

В. Смесь 0.35 г (1 ммоль) 3,3,6,6-тетраметил-9-фенил-3,4,5,6,7,9-гексагидрооксантен-1,8(2H)-диона (**7a**) [13] и 0.08 г (1 ммоль) амина **1** в 1 мл ДМФА кипятят 30 мин. Обработывают аналогично методу Б и выделяют 0.14 г соединения **4a**. Фильтрат экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат сульфатом натрия, который затем отфильтровывают, фильтрат упаривают. Из маслянистого остатка с помощью метанола выделяют 0.13 г димедона **3**. Т. пл. 150–151 °С (т. пл. 150 °С [15]).

**Соединение 4d** получают аналогично из 3,3,6,6-тетраметил-9-(4-хлорфенил)-3,4,5,6,7,9-гексагидрооксантен-1,8(2H)-диона (**7b**) [13].

**5,5-Диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-5-иламино)-2-циклогексен-1-он (8).** Смесь 0.1 г (1 ммоль) амина **1** и 0.14 г (1 ммоль) димедона **3** в 1 мл ДМФА (или нитробензола) кипятят 1 ч 30 мин. Реакционную массу охлаждают, добавляют 5 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.11 г соединения **8**, которое перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-пропанол, 1:2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.61 (1H, с, 3-NH); 9.60 (1H, с, NH в Het); 8.39 (1H, с, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ); 6.44 (1H, с, 2-H); 2.05 (2H, 4- и 6- $\text{H}_A$ ); 2.54 (2H, с, 4- и 6- $\text{H}_B$ ); 11.01 (6H, с, *gem*-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>).

**Циклоконденсация 5,5-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-5-иламино)-2-циклогексен-1-она (8) с бензальдегидом.** Смесь 0.21 г (1 ммоль) енаминокетона **8** и 0.11 г (1 ммоль) бензальдегида **2a** в 1 мл ДМФА кипятят в течение 1 ч в присутствии каталитических количеств HCl. Охлаждают, отделяют 0.2 г продукта **4a**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Alajarin, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, C. Sunkel, J. Fau, P. Statkov, J. Sanz, *Tetrahedron Asymmetry*, **4**, 617 (1993).
2. Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata, Jpn. Pat. 61227584; *Chem. Abstr.*, **106**, 176416 (1987).

3. F. Bossert, W. Vater, *Med. Res. Rev.*, **9**, 291 (1989).
4. D. J. Trigle, D. A. Langs, R. A. Janis, *Med. Res. Rev.*, **9**, 123 (1989).
5. В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Б. Инсуасти, К. А. Потехин, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 523 (1987).
6. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, О. В. Шишкин, С. В. Линдеман, Ю. Т. Стручков, *ХГС*, 1539 (1991).
7. S. M. Desenko, V. V. Lipson, O. V. Shishkin, S. A. Komykhov, V. D. Orlov, E. E. Lakin, V. P. Kuznetsov, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 205 (1999).
8. В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Т. М. Карножицкая, М. Г. Широбокова, *ХГС*, 664 (1999).
9. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада, *ХГС*, 999 (1990).
10. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский, О. В. Шишкин, *ХГС*, 481 (1993).
11. С. М. Десенко, Х. Эстрада, В. Д. Орлов, О. А. Пономарев, *ХГС*, 105 (1991).
12. P. Margaretha, O. E. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **101**, 824 (1970).
13. А. С. Роска, М. К. Клявиньш, А. Х. Зицманис, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, 91 (1988).
14. A. Strakovs, M. Vorona, M. Petrova, *Latv. Kīmijas. Žurn.*, No. 4, 50 (1997).
15. *Свойства органических соединений*. Справочник. Под ред. А. А. Потехина, Химия, Ленинград, 1984, 420.

Украинский НИИ фармакологии  
эндокринных заболеваний, Харьков 61002  
e-mail: [desenko@klsp.kharkov.ua](mailto:desenko@klsp.kharkov.ua)

Поступило в редакцию 15.03.2001  
После доработки 06.09.2001

<sup>a</sup>Харьковский национальный университет  
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина  
e-mail: [organic@xray.isc.kharkov.com](mailto:organic@xray.isc.kharkov.com)