



ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1685, 1763(C=O), 1587–1595(Ar).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,39–3,43 (д+д), 2,98 (CH_2 , с), 4,21–4,24 (CH , м), 5,81–5,84 (д), 7,16–8,09 (Ar, 14H, м).

4-бензоил -1-бензил-5-(2-хлорфенил) пирролидин-2-он (2f)

Получен по методике, указанной выше.

Выход 0,62 г (70%). $T_{\text{пл}} = 162–164^\circ\text{C}$.

Вычислено, %: С 73,94; Н 5,14; N 3,59; Cl 9,11.

Найдено, %: С 73,82; Н 5,43; N 3,11; Cl 9,42 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NClO}_2$.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1684, 1766 (C=O), 1596(Ar).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,75–2,76 (д+д); 2,97 (CH_2 , с), 3,81–3,86 (CH , м), 6,56–6,58 (CH , 1H), 6,91–8,04 (Ar, 11H, м).

4-(4-метилбензоил)-5-фенил-3,4-дигидропиррол-2-она (3)

Получен по методике, указанной выше.

Выход 0,40 г (51%). $T_{\text{пл}} = 127–129^\circ\text{C}$.

Вычислено, %: С 77,98; Н 5,62; N 5,05.

Найдено, %: С 78,32; Н 6,00; N 5,41.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1684, 1754 (C=O), 1596 (Ar).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,74–2,77 (CH, 1H, с), 3,32–3,41 (CH_2 , 2H, д.д.), 2,40 (CH_3 , 3H, с), 7,01–7,92 (Ar, 9H, м).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 13-03-00318).

Список литературы

1. Седавкина В. А., Морозова Н. А., Егорова А. Ю., Остроумов И. Г. Синтез и реакции 5-алкил-3Н-тиолен-2-онов и 5-алкил-3Н-фуран-2-онов по метиленовой группе гетероцикла // ХГС. 1987. № 4. С. 451–454.

УДК 547.796.1+547.791.9

СИНТЕЗ ЧАСТИЧНО НАСЫЩЕННЫХ ТЕТРАЗОЛОЦИКЛАНПИРИМИДИНОВ ОКИСЛЕНИЕМ ИХ ИЗОЛОГОВ

А. А. Матикенова, О. В. Лукашова, А. П. Кривенько

Саратовский государственный университет
E-mail: asel.matikenova@yandex.ru

При окислении тетразолдигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами $\text{C}_6\text{--C}_8$, хромовым ангидридом в растворе уксусной кислоты при 80°C образуются исключительно продукты ароматизации пиримидинового фрагмента – тетразолцикланпиримидины. Приведена вероятная схема реакций.

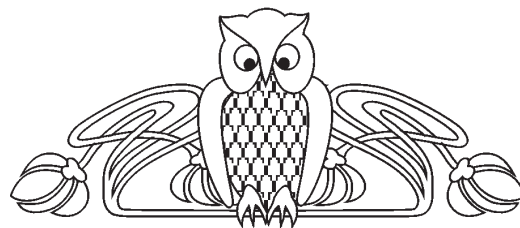
Ключевые слова: тетразолцикланпиримидины, окисление, конформации, окислители.

Synthesis of Partially Saturated Tetrazolocyclopyrimidines their Oxidation Izologues

А. А. Matikenova, O. V. Lukashova, A. P. Kriven'ko

In the oxidation tetrazolodihydropyrimidines, annulated carbocycles $\text{C}_6\text{--C}_8$, chromic anhydride in acetic acid solution at 80°C formed exclusively flavoring products pyrimidine moiety – tetrazolocyclopyrimidines. Shows the probable reaction scheme.

Key words: tetrazolocyclopyrimidines, oxidation, conformation, oxidizers.



Соединения, сочетающие в своей структуре тетразолный и пиримидиновый фрагменты, обладают широким спектром биологической активности [1–5]. В последние годы внимание исследователей привлекают азолоцикланпиримидины различной степени насыщенности в связи с возможностью изучения влияния размера алицикла, степени насыщенности, конформационных особенностей на их реакцию способность, фармакологическую активность и проявление иных практически полезных свойств.

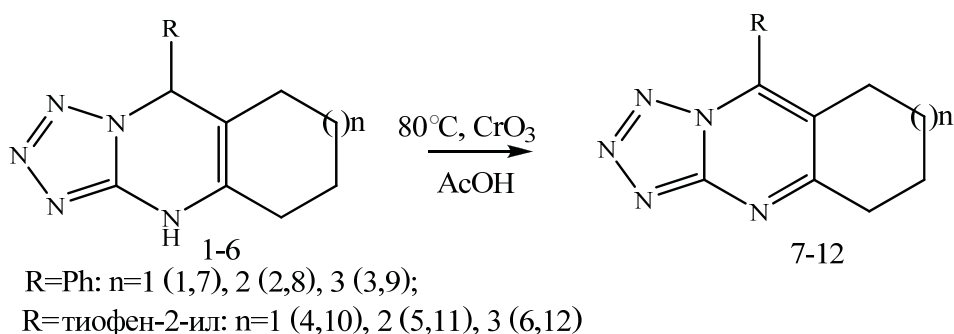
Недавно нами сообщалось о превращениях тетразолдигидропиримидинов, аннелированных карбоциклами $\text{C}_6\text{--C}_8$ под действием различных окислителей (элементарная сера 170°C ; NaNO_2 в CH_3COOH) [6]. При этом были получены продукты дегидрирования пиримидинового, циклогексанового колец. Однако применение в



качестве дегидрирующего агента элементной серы требовало использования высокой температуры (170°C) и десятикратного избытка серы, что осложняло выделение и очистку продуктов реакции. Недостатком применения NaNO_2 в CH_3COOH явилось значительное осмоление реакционной смеси за счет присутствия образующейся *in situ* азотистой кислоты и побочных реакций (нитрозирование NH-группы).

В продолжение этих исследований мы применили наиболее часто используемый окислитель – хромовый ангидрид в растворе ледяной

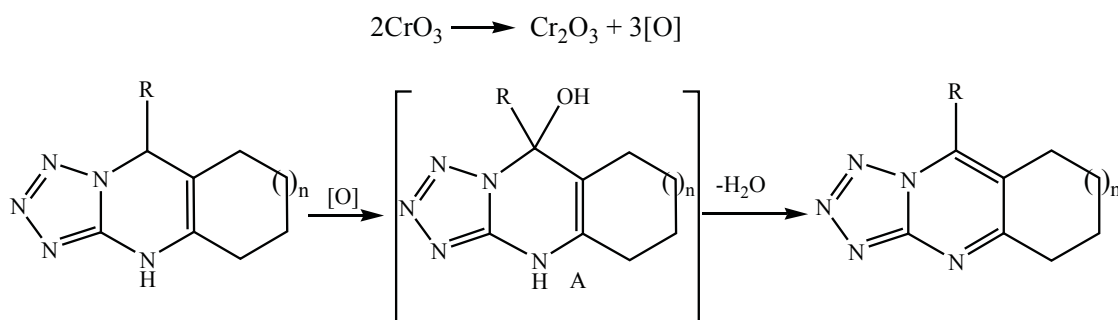
уксусной кислоты, действие которого заключается в выделении активного кислорода. Реакции проводились при выдерживании в течение часа эквимольных соотношений реагентов при 80°C. Субстратами служили фенил-, тиенилзамещенные тетраолоцикланоимидинолы **1-6**, отличающиеся размером алицикла (C_6 - C_8). В выбранных условиях независимо от размера алицикла и природы заместителя (фенил, тиофен-2-ил) реакция протекала однозначно с участием дигидроимидинолового кольца и образованием тетраолоцикланоимидинолов **7-12**.



Окрашивание реакционной смеси в зеленый цвет за счет образования Cr_2O_3 указывает на окончание реакции.

Физические константы и спектральные характеристики (ЯМР ^1H , ^{13}C) синтезированных веществ совпадали с полученными при использовании иных окислителей [6].

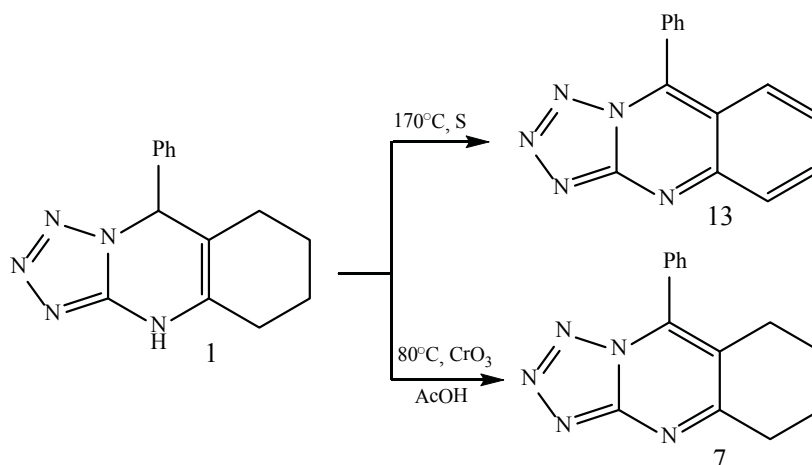
Вероятная схема окисления включает действие активного кислорода на наиболее окисленный метиновый атом углерода имидинолового цикла с образованием карбинола А и последующую дегидратацию, вызванную возникновением ароматического имидинолового цикла, стабилизированного сопряжением.



Следует отметить, что окисление 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина (**1**) протекает с участием гетеро- и алицикла с образованием полностью ароматизованной системы **13** под действием серы [7] и избирательно, как установлено нами, с участием имидинолового фрагмента под действием CrO_3 . Вероятно, мягкие условия реакции в последнем случае (80°C) позволяют остановить процесс на промежуточной стадии

с сохранением алициклического фрагмента.

При окислении тетраолодигидроимидинолов, аннелированных карбоциклами C_7 , C_8 , независимо от природы окислителя (S , CrO_3) ароматизация подвергается исключительно дигидроимидиноловоe кольцо. Вероятно, дегидрирование алициклического фрагмента в этом случае затруднено из-за конформационных особенностей алицикла, препятствующих образованию связи $\text{C}=\text{C}$, сопряжению.



Примером являются данные, полученные ранее [8] по геометрии родственно построенных азолоцикланоимидинов. Согласно данным

РСА 11-(2-фурил)циклоокта-[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]-4,11-дигидропиримидин содержит разупорядоченное восьмичленное кольцо (рис. 1).

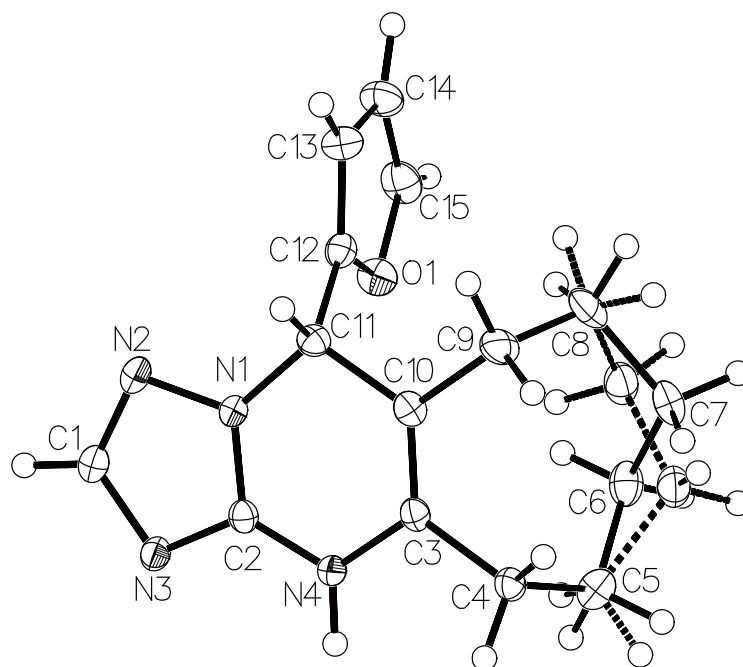


Рис. 1. Структура молекулы 11-(2-фурил)циклоокта-[d][1,2,4]триазоло[1,5-а]-4,11-дигидропиримидина, по данным РСА (нумерация автономна)

В то время как молекула аналогично построенной системы, содержащей приконденсированный циклогексановый фрагмент – 9-(2-фурил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-а]хиназолин, имеет жесткое трициклическое строение, фрагмент циклогексанового кольца в области двойной связи почти выплосчен – торсионный угол $C(3)-C(2)-C(7)-C(6)$ составляет $1.25(16)^\circ$, что предопределяет формирование устойчивого бензольного кольца (рис. 2).

С целью выявления направления возможной биологической активности полученных нами соединений осуществлен виртуальный скрининг с помощью программы PASS.

Результаты виртуального скрининга полученных нами соединений показали наибольшую активность фенилзамещенных систем **7-9** в лечении печени как противоопухолевые средства с вероятностью 95–85%. Вероятность аналогичного действия тиенилзамещенных тетразолоцикланоимидинов **10-12** составила лишь 52%.

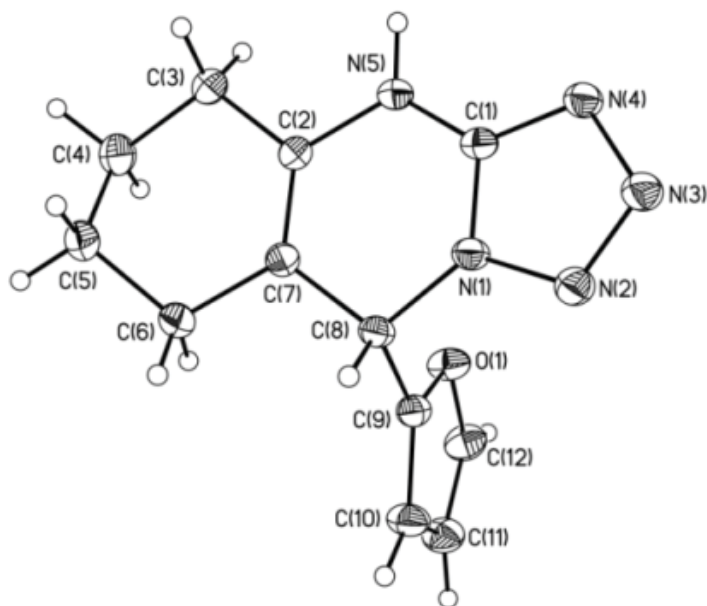


Рис. 2. Структура молекулы 9-(2-фурил)-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина, по данным РСА (нумерация автономна)

Иным направлением возможного практического использования полученных веществ является их гербицидное действие. Так, в отношении зеленых микроводорослей *Dunaliella salina* Теод 9-фенил-5,6,7,8-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин (8) показал достаточно высокую активность (МИК 12,5 мкг/мл), но несколько уступал препарату сравнения *глифосату* (МИК 1,5 мкг/мл) [9].

Таким образом, окисление тетраолоциклопиримидинов независимо от размера алицикла и природы окислителя протекает как ароматизация гетерокольца. Исключение составляет дегидрирование под действием элементарной серы не только гетероциклического, но и циклогексанового колец 9-фенил-4,5,6,7,8,9-гексагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолина, чему способствуют его конформационные особенности.

Список литературы

1. Пакулите О. В., Матвеева А. А., Бурыгин Б. Л. Изучение антимикробной активности три(тетра)азолохинолинов с линейно связанными нитрогетарильными заместителями // Молодые ученые – здравоохранению : 73-я студ. межрегион. науч.-практ. конф. Саратов, 2012. С. 336–337.
2. Гарагуля А. Д. Противомикробная активность нитропроизводных азоло[1,5-*a*]пиримидина и азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиона // Хим.-фарм. журн. 1990. № 1. С. 39–40.

3. Chernyshev V. M., Khoroshkin D. A., Sokolov A. N. Synthesis, structure and some reactions of 4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-4'H-spiro[cyclohexane-1,9'-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazolines] // J. Heterocycl. Chem. 2008. Vol. 45. P. 1419–1428.
4. Панова О. С. Синтез, свойства и биологическая активность алкил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов и их производных : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь, 2009. 24 с.
5. Липсон В. В., Широбокова М. Г., Каножицкая Т. М. Частично гидрированные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и их биологическая активность // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. М., 2001. С. 187.
6. Матвеева А. А., Борисова Н. О., Поплевина Н. В., Кривенько А. П. Трехкомпонентный синтез тетраолопиримидинов, аннелированных карбоциклами C6-C8 // ХГС. 2012. № 12. С. 2000–2002.
7. Матвеева А. А., Решетов П. В., Кривенько А. П. Кристаллическая структура 9-(фуран-2-ил)-4,5,6,7,8,9-гексагидро[1,2,3,4] тетраоло[1,5-*b*]-хиназолина // Журн. структурной химии. 2013. № 3. С. 588–590.
8. Матикенова А. А., Кривенько А. П. Превращения азолоциклопиримидинов под действием окислителей // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2014. Т. 14, вып. 1. С. 29–32.
9. Лукашова О. В., Матикенова А. А., Бурыгин Г. Л., Кривенько А. П. Альгицидная активность тетраолохинолинов по отношению к микроводоросли *Dunaliella Salina* Теод. // Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения : межвуз. сб. науч. тр. Вып. 16. Саратов, 2014. С. 35–37.