

СИНТЕЗ (*E*)-5-АРИЛВИНИЛ-7-МЕТИЛТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн^{а,*}, А. Н. Прудникова^а, А. А. Курбатова^а, М. В. Дмитриев^б

^а Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
^б Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 12 февраля 2021 г.

После доработки 12 февраля 2021 г.

Принято к печати 24 февраля 2021 г.

Трехкомпонентная реакция тетразол-5-амина с ароматическими альдегидами и ацетилацетоном в отсутствие растворителя и катализатора при 150–160°C протекает с образованием (*E*)-5-арилвинил-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидинов. В качестве побочного продукта реакции образуется 5,7-диметилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин.

Ключевые слова: мультикомпонентные реакции, 5-аминотетразол, ацетилацетон, тетразоло[1,5-*a*]пиримидин

DOI: 10.31857/S0044460X21040077

Мультикомпонентные реакции широко используются для синтеза органических соединений [1–5] различной степени сложности с целью дальнейшего исследования их биологической активности. К перспективным и малоизученным гетероциклическим соединениям, получаемым посредством мультикомпонентных реакций, относятся производные тетразоло[1,5-*a*]пиримидина [6, 7]. Соединения данного ряда обладают противомикробной [8], противоопухолевой [9], гипогликемической [10], противовирусной активностью [11].

Ранее были получены различные 7-арилзамещенные 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-(5)6-карбоксилаты с помощью трехкомпонентной реакции тетразол-5-амина с ароматическими альдегидами и 1,3-дикарбонильным соединением – эфиром ароил(гетероил)пировиноградной или ацетоуксусной кислоты [12, 13]. Реакцию проводили при нагревании смеси исходных реагентов до 160°C в отсутствие растворителя и катализатора. В данных условиях реакция протекала региоселективно с высокими выходами.

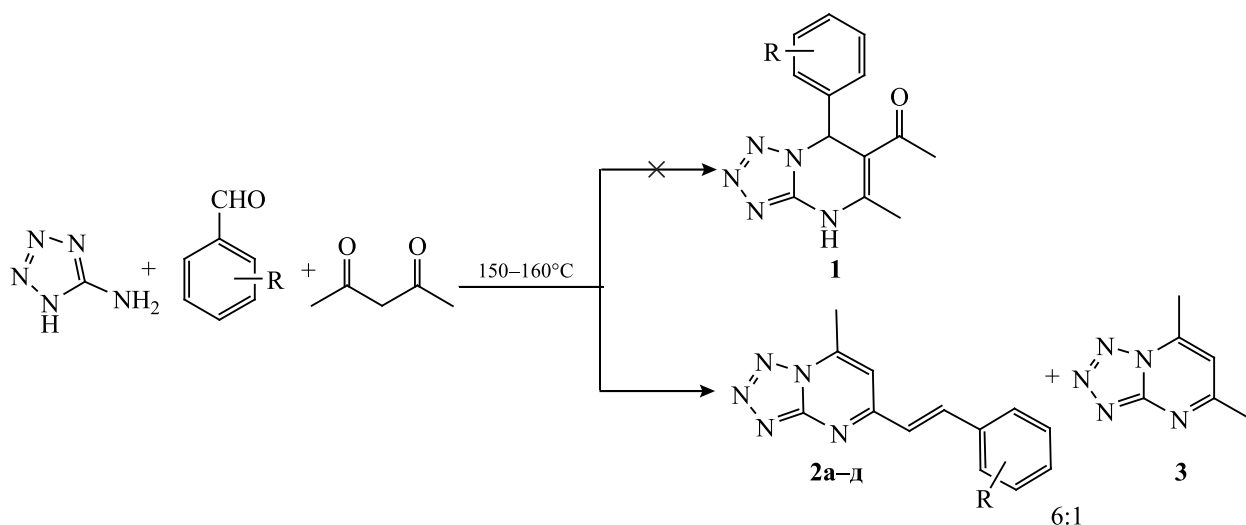
В продолжение исследований в качестве 1,3-дикарбонильного компонента мы включи-

ли в реакцию ацетилацетон и обнаружили, что реакция протекает иначе, чем изученные ранее. При выдерживании эквимольных количеств смеси ацетилацетона, ароматического альдегида и тетразол-5-амина в отсутствие растворителя и катализатора при 150–160°C вместо ожидаемых 7-арил-6-ацетил-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов **1** образуется смесь (*E*)-5-арилвинил-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидинов **2а–д** и 5,7-диметилтетразоло[1,5-*a*]пиримидина **3** в соотношении 6:1, по данным ЯМР ¹H (схема 1).

Соединения **2а–д** – желтые кристаллические вещества, плохо растворимые в этаноле, диоксане, ацетонитриле, при нагревании хорошо растворимы в уксусной кислоте, нерастворимы в воде и гексане.

В ИК спектрах соединений **2а–д** и **3** присутствуют полосы поглощения средней интенсивности в области 1616–1624 см⁻¹, характерные для валентных колебаний связей C=C и C=N. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2а–д** наблюдаются характерные сигналы протонов метильной группы в виде синглета при 2.91–2.94 м. д., протона метиновой группы гетероцикла в виде синглета при 7.69–

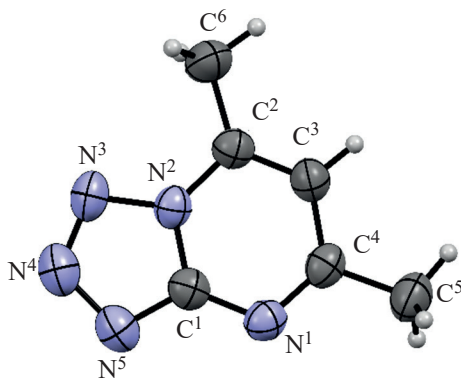
Схема 1.



7.75 м. д., двух олефиновых протонов в виде дублетов при 7.30–7.57 и 8.02–8.28 м. д (J 16.0 Гц), а также протонов ароматического кольца и связанных с ним групп.

В масс-спектрах соединений **2в, г** присутствуют характерные пики молекулярных ионов с m/z 304 $[M - H]^-$ и 266 $[M - H]^-$ соответственно.

Соединение **3** – белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в уксусной кислоте, хлороформе, ацетоне, плохо растворимое в этаноле и нерастворимое в воде. В его спектре ЯМР 1H присутствуют сигналы протонов двух метильных групп в виде синглетов при 2.68 и 2.87 м. д., а также сигнал метинового протона в виде мультиплета при 7.36 м. д.

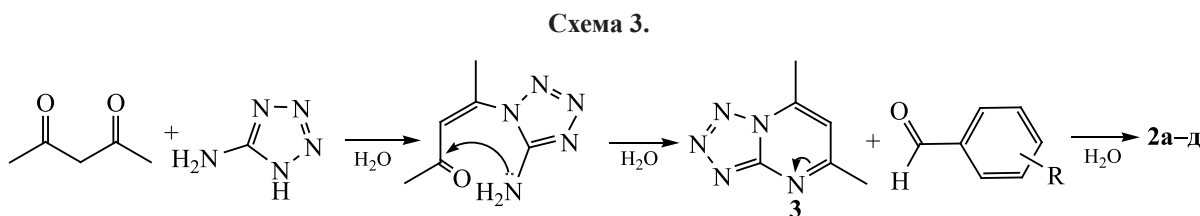
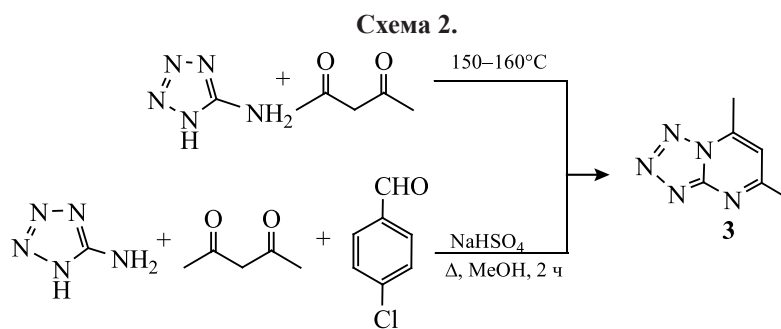
Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле.

Для подтверждения предполагаемой структуры и установления пространственного строения соединений **2а–д** были предприняты попытки получить методом медленной кристаллизацией монокристалл, однако пригодный для РСА образец получить не удалось. При кристаллизации из уксусной кислоты получен монокристалл соединения **3** (см. рисунок).

Соединение **3** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Бициклическая система тетразолопиримидина плоская в пределах 0.02 Å. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные значения, за исключением несколько искаженного угла $C^3C^2C^6$ 127.9(2)°. Подобное отклонение валентного угла от 120°, приводящее к смещению метильной группы C^6H_3 в сторону тетразольного цикла, характерно и для других алкилзамещенных тетразолопиримидинов [14, 15].

При проведении трехкомпонентной реакции в более мягких условиях в присутствии натрия гидросульфата в метаноле по ранее описанной методике [16] был выделен только 5,6-диметилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин **3**, который образуется также при непосредственном сплавлении 5-аминотетразола с ацетилацетоном (схема 2).

По-видимому, в реакции между ацетилацетоном, ароматическим альдегидом и тетразол-5-



амином на первой стадии происходит присоединение тетразоло-5-амин к ацетилацетону с последующей циклизацией и образованием промежуточного соединения **3** (схема 3). Соединение **3** имеет в своей структуре реакционноспособную метильную группу, и при ее взаимодействии с ароматическим альдегидом происходит конденсация с образованием (E)-5-(2-арилэтенил)-7-метилтетразоло[1,5-a]пиримидинов **2а-д**. Стереоселективность реакции обусловлена большей устойчивостью E-изомеров по сравнению с Z-изомерами. Низкий выход (5–22%) соединений **2**, вероятно, связан с протеканием в данных условиях побочных реакций.

Таким образом, использование ацетилацетона в трехкомпонентной реакции со смесью ароматического альдегида и тетразоло-5-амин приводит к образованию (E)-5-(2-арилэтенил)-7-метилтетразоло[1,5-a]пиримидинов и 5,7-диметилтетразоло[1,5-a]пиримидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре Bruker AVANCE III HD 400 в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class методом ультра-ВЭЖХ-МС (колонка Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока – 0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo

TQD). Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления измеряли на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения **3** выполняли на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [17]. Сингония кристалла (C₆H₇N₅, M 149.17) моноклинная, пространственная группа P2₁/c, a 8.064(3), b 12.456(6), c 7.074(3) Å; β 91.03(4)°, V 710.4(5) Å³, Z 4, d_{выч} 1.395 г/см³; μ 0.096 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [18] и уточнена полноматричным МНК по F² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [19] с графическим интерфейсом OLEX2 [20]. При уточнении атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0550 [для 1052 отражений с I > 2σ(I)], wR₂ 0.1766 (для всех 1670 независимых отражений), S 1.026. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2058640 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

(E)-7-Метил-5-[(2-хлорфенил)винил]тетразоло[1,5-a]пиримидин (2а). Смесь 0.01 моль (1 мл) ацетилацетона, 0.01 (1.1 мл) моль 2-хлорбензальдегида, 0.01 моль (1.03 г) моногидрата

тетразол-5-амина выдерживали при 150–160°C до прекращения выделения газа. Образовавшуюся массу охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали этанолом. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 0.33 г (12%), т. пл. 192–194°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2954 ($\text{C}_{\text{Алк}}\text{-H}$), 1616 ($\text{C}=\text{C}$), 1462 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.92 с (3H, CH_3), 7.45–8.02 м (4H_{Ar}), 7.52 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц), 7.72 с (1H, C^6H) 8.28 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц). Найдено, %: C 57.44; H 3.66; N 25.68. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$. Вычислено, %: C 57.42; H 3.68; N 25.76. *M* 256.04.

Соединения **2б**–**д** получали аналогично.

(E)-7-Метил-5-[(4-хлорфенил)винил]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (2б). Выход 0.42 г (15%), т. пл. 216–218°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2932 ($\text{C}_{\text{Алк}}\text{-H}$), 1624 ($\text{C}=\text{C}$), 1462 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.93 с (3H, CH_3), 7.48 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц), 7.55 с (2H_{Ar}), 7.84 д (2H_{Ar}), 8.07 с (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц). Найдено, %: C 57.51; H 3.62; N 25.74. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$. Вычислено, %: C 57.42; H 3.68; N 25.76. *M* 256.04

(E)-5-[(2,4-Дихлорфенил)винил]-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин (2в). Выход 0.67 г (22%), т. пл. 200–202°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2924 ($\text{C}_{\text{Алк}}\text{-H}$), 1620 ($\text{C}=\text{C}$), 1462 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.94 с (3H, CH_3), 7.57 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц), 7.58 д (1H_{Ar} , $J = 2.2$ Гц), 7.77 д (1H_{Ar} , $J = 2.2$ Гц), 8.07 д (1H_{Ar} , $J = 8.4$ Гц), 8.24 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 (100) [$M - \text{H}$] $^-$. Найдено, %: C 50.98; H 2.87; N 22.84. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5$. Вычислено, %: C 50.96; H 2.94; N 22.86. *M* 305.02.

(E)-7-Метил-5-[(4-метоксифенил)винил]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин (2г). Выход 0.15 г (6%), т. пл. 204–206°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2916 ($\text{C}_{\text{Алк}}\text{-H}$), 1624 ($\text{C}=\text{C}$), 1462 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.91 с (3H, CH_3), 3.81 с (3H, CH_3O), 7.05–7.76 м (4H_{Ar}), 7.30 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц), 8.04 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 (95) [$M - \text{H}$] $^-$. Найдено, %: C 62.96; H 4.79; N 26.28. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 62.85; H 4.86; N 26.29. *M* 267.11

(E)-5-[(3,4-Диметоксифенил)винил]-7-метилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин (2д). Выход 0.13 г (5%), т. пл. 198–200°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} :

2912 ($\text{C}_{\text{Алк}}\text{-H}$), 1612 ($\text{C}=\text{C}$), 1377 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.91 с (3H, CH_3), 3.84 с (3H, CH_3O), 3.87 с (3H, CH_3O), 7.06–7.44 м (3H_{Ar}), 7.36 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц), 8.02 д (1H, $\text{CH}_A=\text{CH}_B$, $J = 16.0$ Гц). Найдено, %: C 60.48; H 5.64; N 23.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.54; H 5.61; N 23.54. *M* 297.12

5,7-Диметилтетразоло[1,5-*a*]пиримидин **3. а**.

Смесь 0.01 моль (1 мл) ацетилацетона, 0.01 моль (1.03 г) моногидрата тетразол-5-амина выдерживали 2 мин при 150–160°C до затвердевания реакционной массы. Остаток охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали этанолом. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола. Выход 80%.

б. К раствору 0.01 моль (1 мл) ацетилацетона, 0.01 моль (1.1 мл) 2-хлорбензальдегида, 0.01 моль (1.03 г) моногидрата тетразол-5-амина в 15 мл метанола добавляли 0.001 моль (0.12 г) NaHSO_4 . Полученную смесь кипятили 2 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили при комнатной температуре и перекристаллизовывали из этанола. Выход 77%, т. пл. 150–152°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1624 ($\text{C}=\text{C}$), 1531 ($\text{C}=\text{N}$), 1377 ($\text{C}-\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.68 и 2.87 с (6H, CH_3), 7.36 м (1H, CH). Найдено, %: C 48.25; H 4.71; N 46.89. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5$. Вычислено, %: C 48.27; H 4.69; N 46.93. *M* 149.07.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Миронов М.А. // Рос. хим. ж. 2009. Т. 53. Вып. 5. С. 116.
2. Ruijter E., Orru R.V.A. // Drug Discov Today Technol. 2013. Vol. 10. P. e15. doi 10.1016/j.ddtec.2012.10.012
3. Cioc R.C., Ruijter E., Orru R.V.A. // Green Chem. 2014. Vol. 16. P. 2958. doi 10.1039/C4GC00013G
4. Malinakova H.C. // Rep Org Chem. Vol. 5. 2015. P. 75. doi 10.2147/ROC.S65115
5. Heravi M.M., Zadsirjan V., Dehghani M., Ahmadi T. // Tetrahedron. 2018. Vol. 74. P. 3391. doi 10.1016/j.tet.2018.04.076
6. Neochoritis C.G., Zhao T., Dömling A. // Chem. Rev. 2019. Vol. 119. P. 1970. doi 10.1021/acs.chemrev.8b00564

7. Dolzhenko A.V. // *Heterocycles*. 2017. Vol. 94. N 10. P. 1819. doi 10.3987/REV-17-867
8. Scapin E., Frizzo C.P., Rodrigues L.V., Zimmer G.C., Vaucher R.A., Sagrillo M.R., Giongo J.L., Afonso C.A.M., Rijo, P., Zanatta N.B. // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26. P. 640. doi 10.1007/s00044-017-1783-3
9. Dougherty A., Guo H., Westby G., Liu Y., Simsek E., Guo J., Mehta A., Norton P., Gu B., Block T., Cuconati A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. Vol. 51. P. 4427. doi 10.1128/AAC.00541-07
10. Popova E.A., Protas A.V., Trifonov R.E. // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. P. 1856. doi 10.2174/1871520617666170327143148
11. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Мишунин В.В., Котегов В.П. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 2. С. 258; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Mishunin V.V., Kotegov V.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 2. P. 286. doi 10.1134/S1070363216020134
12. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Цыплякова Е.П., Розова Е.А. // *ЖОрХ*. 2003. Т. 39. Вып. 5. С. 797; Gein V.L., Gein L.F., Tsyplyakova E.P., Rozova E.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. N 5. P. 753. doi 10.1023/A:1026002522354
13. Гейн В.Л., Замараева Т.М. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 1. С. 160; Gein V.L., Zamaraeva T.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* Vol. 86. N 1. P. 196. doi 10.1134/S1070363216010321
14. Russ T., Bats J.W., Ried W. // *CSD Commun. (Private Communication)*. 1992. CSD 54666.
15. Scapin E., Salbego P.R.S., Bender C.R., Meyer A.R., Pagliari A.B., Orlando T., Zimmer G.C., Frizzo C.P., Bonaccorso H.G., Zanatta N., Martins M.A.P. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2017. Vol. 13. P. 2396. doi 10.3762/bjoc.13.237
16. Гейн В.Л., Горгопина Е.В., Замараева Т.М., Дмитриев М.В. // *ЖОрХ*. 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1639; Gein V.L., Gorgopina E.V., Zamaraeva T.M., Dmitriev M.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 11. P. 1675. doi 10.1134/S1070428017110100
17. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
18. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of (E)- 5-Arylvinyll-7-methyl-tetrazolo[1,5-a]pyrimidines

V. L. Gein^{a,*}, A. N. Prudnikova^a, A. A. Kurbatova^a, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 12, 2021; revised February 12, 2021; accepted February 24, 2021

A three-component reaction of 5-aminotetrazole with aromatic aldehydes and acetylacetone under solvent- and catalyst-free conditions at a temperature of 150–160°C proceeds with the formation of (E)-5-arylvinyll-7-methyltetrazolo[1,5-a]pyrimidines. 5,7-Dimethyltetrazolo[1,5-a]pyrimidine is formed as a side-product of the reaction.

Keywords: multicomponent reactions, 5-aminotetrazole, acetylacetone, tetrazolo[1,5-a]pyrimidine