

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ВЫСШЕМУ ОБРАЗОВАНИЮ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ НЕФТИ И ГАЗА ИМЕНИ И.М.ГУБКИНА

---

На правах рукописи  
УДК 542.91:547.85:547.512:547.92

ОЛЕГ ЛЕОНИДОВИЧ ЕЛИСЕЕВ

ГИДРОУРАНЫ КАК НОВЫЕ РЕАГЕНТЫ  
В СИНТЕЗЕ АЗОЛО(1,5-а)ПИРИМИДИНОВ

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва - 1994

Работа выполнена в Институте органической химии Российской Академии Наук и Государственной академии нефти и газа.

Научные руководители: доктор химических наук, профессор  
Р.А. КАРАХАНОВ  
кандидат химических наук  
М.М. ВАРТАНЯН

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
В.В. ЕРШОВ  
кандидат химических наук  
А.А. ГЛАЗКОВ

Ведущая организация: Уфимский государственный нефтяной  
технологический университет

Защита диссертации состоится 11 октября 1994 г. в 10  
часов на заседании Специализированного Совета Д 053.27.11 при  
Государственной академии нефти и газа имени И.М. Губкина по  
адресу: 117917 ГСП-1, Москва В-295, Ленинский проспект, 65.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке академии.

Автореферат разослан 9 октября 1994 г.

Ученый секретарь  
Специализированного Совета,  
кандидат технических наук



Л.В. ИВАНОВА

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность темы.

Функциональнозамещенные гидрофураны широко используются в органическом синтезе. На их основе разработаны методы получения разнообразных карбо- и гетероциклов: пирролов, циклопентенонов, пиридинов, тиофенов, пиразолов, пиридазинов, тропинов. Соединения гидрофуранового ряда применяются в синтезе лекарственных препаратов, средств защиты растений, биологически активных веществ, дефолиантов. Ценность фурановых синтонов не в последнюю очередь определяется их доступностью из дешевых реагентов - фурфурола и продуктов его переработки.

### Цель работы.

Разработка новых методов синтеза  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -формилтетрагидрофуранов, изучение их взаимодействия с аминазолами и синтез 6-функциональнозамещенных азоло[1,5-а]пиримидинов.

### Научная новизна и практическая ценность работы.

Изучена реакция гидроформилирования  $\alpha$ -замещенных 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуранов и 2-метокси-1,6-диоксапиро[4,4]нон-3-енов на комплексных родиевых катализаторах. На ее основе разработан препаративный метод синтеза  $\beta$ -формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов их спироциклических аналогов 2-метокси-3-формил-1,6-диоксапиро[4,4]нонанов. Исследовано взаимодействие полученных альдегидов с аминазолами.

Предложены два новых метода синтеза 6-функциональнозамещенных азоло[1,5-а]пиримидинов:

-- конденсация  $\beta$ -формил-2,5-диалокситетрагидрофуранов с аминазолами

-- взаимодействие гем-диацетилциклопропана с 3-амино-1,2,4-триазолом.

Предложена схема протекания последней реакции. Полученные результаты представляются весьма как благодаря пополнению синтетических методов, так и в связи с большой практической значимостью функциональнoзамещенных азоло[1,5-а]пиримидинов.

#### Публикации и апробация работы.

Результаты работы докладывались на VI Сессии на химическим реактивам (Баку-Уфа, 5-9 октября 1993г.). Основное содержание работы изложено в 6 публикациях.

#### Объем и структура работы.

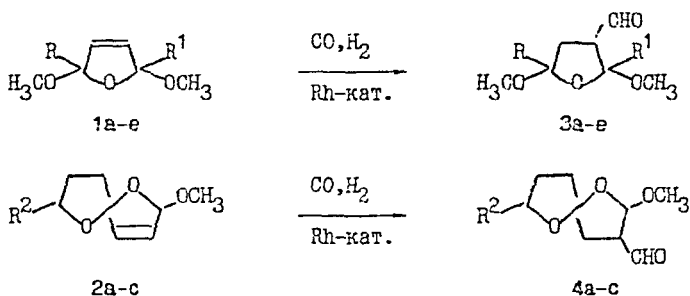
Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов, приложения и списка цитированной литературы. Материал содержит 12 таблиц и 3 рисунка. Список литературы включает 174 наименования. В первой главе обобщены литературные данные по применению гидрофурановых соединений в синтезе гетероциклов. Главы 2-4 содержат обсуждение собственных результатов. В заключительной главе приведены методики проведения эксперимента и характеристики полученных соединений.

## I. ГИДРОФОРМИЛИРОВАНИЕ

 $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ 2,5-ДИАЛКОКСИ-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ.

Гидроформилирование дигидрофуранов, катализируемое комплексами переходных металлов, является удобным методом синтеза альдегидов тетрагидрофуранового ряда.

Нами изучено гидроформилирование  $\alpha$ -замещенных 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуранов 1 и их спироциклических аналогов - 7-замещенных 2-метокси-1,6-диоксаспиро[4,4]нон-3-енов 2 в присутствии гомогенных родиевых катализаторов:



1,3 а:  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; б:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; с:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ;

д:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; е:  $\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$

2,4 а:  $\text{R}^2=\text{H}$ ; б:  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ; с:  $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$

Установлено, что в результате реакции селективно образуются  $\beta$ -формил-2,5-диалкокситетрагидрофураны 3а-е и 4а-с соответственно. С целью нахождения оптимальных условий синтеза альдегидов 3,4 было изучено влияние параметров процесса, а также природы катализатора на выход целевых продуктов (Таблица I,2).

Результаты опытов по гидроформилированию 1а в присутствии

Таблица 1. Влияние концентрации катализатора, температуры и давления на ГФ 1а в бензоле. Катализатор:  $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh})_3$ . Время реакции 3 часа.

| Rh:субстрат | t, °C | P, МПа | Выход За, % (ГЖЖ) |
|-------------|-------|--------|-------------------|
| 1:400       | 80    | 10     | 95                |
|             | 60    | 10     | 94                |
|             | 80    | 6      | 85                |
| 1:550       | 80    | 10     | 95                |
|             | 60    | 10     | 82                |
|             | 80    | 6      | 77                |
| 1:700       | 80    | 10     | 95                |
|             | 60    | 10     | 66                |
|             | 80    | 6      | 57                |
| 1:850       | 80    | 10     | 50                |
|             | 120   | 10     | 51                |
|             | 80    | 12     | 53                |

Таблица 2. Влияние модифицирующих добавок на ГФ 1а в бензоле. Катализатор:  $\text{Rhacac}(\text{CO})_2 + \text{L}$ , t=80°C, P=10 МПа. Rh:субстрат=1:700. Время реакции 3 часа.

| L:Rh | Выход За, % (ГЖЖ)  |                       |   |
|------|--------------------|-----------------------|---|
|      | L=PPh <sub>3</sub> | L=P(OPh) <sub>3</sub> | L=Ph <sub>2</sub> PCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> PPh <sub>2</sub> |
| 2    | 28                 | 17                    | 12  |
| 4    | 60                 | 45                    | 36  |
| 6    | 94                 | 52                    | 49  |
| 10   | 95                 | 54                    | 50  |

$\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_3$  показывают, что максимальные выходы  $\text{3a}$  - 95% - достигаются при температуре  $80^\circ\text{C}$  и давлении синтез-газа ( $\text{CO}:\text{H}_2=1:1$ ) 10 МПа. Уменьшение концентрации катализатора ниже определенного предела приводит к резкому снижению выхода. Поэтому целесообразно вести реакцию при соотношении  $\text{Rh}:\text{субстрат}=1:700$ .

Изучено гидроформилирование  $\text{1a}$  в присутствии катализатора  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ , модифицированного фосфорорганическими лигандами (L). Эксперименты проводились в условиях, найденных оптимальными для  $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_3$ . Выходы альдегида  $\text{3a}$  увеличивается пропорционально концентрации модифицирующей компоненты до некоторого предела при соотношении  $\text{L}:\text{Rh}=6:1$ . Дальнейшее увеличение концентрации L несущественно увеличивает выход. Наиболее эффективным модификатором оказался трифенилфосфин. Результаты для других испытанных модификаторов оказались существенно хуже.

Таким образом, найдены оптимальные условия гидроформилирования  $\text{1a}$  в присутствии каталитической системы  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2+\text{PPh}_3$ : температура  $80^\circ\text{C}$ , начальное давление 10 МПа, соотношение  $\text{Rh}:\text{PPh}_3=1:6$ .

В этих условиях мы осуществили препаративные синтезы альдегидов  $\text{3a-d}$ ,  $\text{4}$  и выделили их с выходами 75-91%.

В ИК-спектрах этих соединений присутствует сильная полоса поглощения в области  $1730\text{ см}^{-1}$ , отвечающая формильной группе, и широкая полоса в области  $3500\text{ см}^{-1}$ . Последняя обусловлена, очевидно, гидроксильной группой в димере, образующемся в результате альдольной автоконденсации:

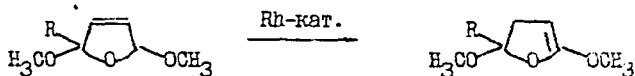


В спектре соединения 3d, кроме того, имеется сильная полоса поглощения карбонила сложнойэфирной группы  $1750\text{ см}^{-1}$ , а спектре 4с - полоса поглощения фенильной группы  $1615\text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ПМР альдегидов 3, 4 в слабом поле присутствуют сигналы протона формильной группы при 9.5–9.8 м д. Характерными являются также сигналы ацетального протона с ХС 3.3–3.6 м д. Сигнал протона, находящегося в геминальном положении к формильной группе, проявляется при 3.3–3.4 м д.

Физико-химические характеристики  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов 3 и их спироциклических аналогов 4 приведены в таблице 3.

Региоселективность реакции гидроформилирования несимметричных 2,5-дигидрофуранов 1а-d, 2 объясняется, на наш взгляд, миграцией двойной связи в молекулах субстрата в присутствии родиевого комплекса, а также стерическими эффектами:



В результате предпочтительной становится атака каталитического комплекса по наиболее удаленному от четвертичного атома углерода положению кольца.

В соединении 1е миграция двойной связи невозможна, а



Таблица 3. Физико-химические и спектральные данные  $\beta$ -формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов 3, 4.

| Соединение | Выход % | т кип, °C /торр | $n_D^{20}$ | ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}, \text{KBV}$ | Спектр ПМР, $\text{CDCl}_3, \text{м д}$  |
|------------|---------|-----------------|------------|--|--|
| 3a         | 89      | 76-8/5          | 1.4490     | 1730<br>3500                                 | 9.6-9.8нс*(1H CHO), 5.25м (1H 5-CH), 3.3-3.6нс(6H OCH <sub>3</sub> ), 3.35м(1H 4-CH) 2.3-2.4м(2H 3-CH <sub>2</sub> ), 1.2-1.6нс(3H CH <sub>3</sub> )                             |
| 3b         | 82      | 105-10/2        | 1.4700     | 1730<br>3500                                 | 9.6-9.8нс(1H CHO), 5.25м (1H 5-CH), 3.6-3.8нс(2H CH <sub>2</sub> OH), 3.3-3.6нс(6H OCH <sub>3</sub> ), 3.4м(1H 4-CH), 2.7ут.с(1H OH), 2.3-2.4м(2H 3-CH <sub>2</sub> )            |
| 3c         | 68      | 90-3/2          | 1.4482     | 1730<br>3500                                 | 9.5-9.7нс(1H CHO), 5.3м (1H 5-CH), 3.2-3.7м(12H OCH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , 4-CH), 2.3-2.4м(2H 3-CH <sub>2</sub> )                                     |
| 3d         | 83      | 110-12/1        | 1.4530     | 1730<br>1750<br>3500                         | 9.5-9.7нс(1H CHO), 5.3м (1H 5-CH), 4.0-4.2м(2H CH <sub>2</sub> OAc), 3.3-3.6нс(6H OCH <sub>3</sub> ), 3.3м(1H 4-CH), 2.3-2.4м(2H 3-CH <sub>2</sub> ), 1.9с(Ac)                   |
| 3e         | 82      | 46-8/1          | 1.4400     | 1730<br>3500                                 | 9.6-9.8нс(1H CHO), 3.2-3.4нс(6H OCH <sub>3</sub> ), 3.3м(1H 3-CH), 2.2-2.3м(2H CH <sub>2</sub> ) 1.3-1.6нс(6H CH <sub>3</sub> )  |
| 4a         | 78      | 70-80/1         | 1.4621     | 1730<br>3500                                 | 9.6-9.8нс(1H CHO), 5.25м (1H 2-CH), 4.0м(2H 7-CH <sub>2</sub> ) 3.4-3.5нс(3H OCH <sub>3</sub> ), 3.2м (1H 3-CH), 2.4м(2H 4-CH <sub>2</sub> ) 1.9-2.1м(4H 8-, 9-CH <sub>2</sub> ) |
| 4b         | 91      | 72-75/1         | 1.4580     | 1730<br>3500                                 | 9.6-9.8нс(1H CHO), 5.26м (1H 2-CH), 3.9м(1H 7-CH) 3.4-3.5нс(3H OCH <sub>3</sub> ), 3.25м(1H 3-CH), 2.4м(2H 4-CH <sub>2</sub> ) 1.9-2.1м(4H 8-, 9-CH <sub>2</sub> )               |
| 4c         | 75      | -               | 1.5202     | 1615<br>1730<br>3500                         | 9.6-9.8нс(1H CHO), 7.3-7.4м(5H Ph), 5.1-5.3м(2H 2-CH), 3.4-3.5нс(3H OCH <sub>3</sub> ), 3.3м(1H 3-CH), 2.5м(2H 4-CH <sub>2</sub> ), 2.1-2.2м(4H 8-, 9-CH <sub>2</sub> )          |

\* - набор синглетов.

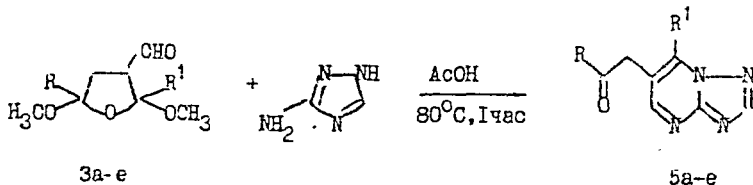
пространственные затруднения должны приводить к уменьшению скорости реакции, что и подтвердилось на опыте. В вышеприведенных условиях ( $\text{Rhacac}(\text{CO})_2 \cdot \text{Ie} = 1:700$ ,  $80^\circ\text{C}$ ,  $10\text{МПа}$ ) конверсия составила 65% за 4 часа. Для достижения хорошего выхода альдегида 3е потребовалось увеличить концентрацию катализатора до 1:300 или поднять температуру до  $120^\circ\text{C}$ .

## 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ $\beta$ -ФОРМИЛ-2,5-ДИМЕТОКСИТЕТРАГИДРОФУРАНОВ С АМИНОАЗОЛАМИ.

Синтезированные нами  $\beta$ -формилтетрагидрофураны 3,4 являются структурными аналогами 1,3-дикарбонильных соединений и вступают в характерные для последних реакции с нуклеофилами. Мы изучили взаимодействие 3,4 с аминазолами, приводящее к образованию конденсированных пириимидиновых структур.

### 2.1. Синтез 6-(2-оксопропил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пириимидинов.

При нагревании эквимольных количеств альдегидов 3 и 3-амино-1,2,4-триазола в ледяной уксусной кислоте образуется 6-(2-оксопропил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пириимидины 5, выделенные с выходами 50-62%:



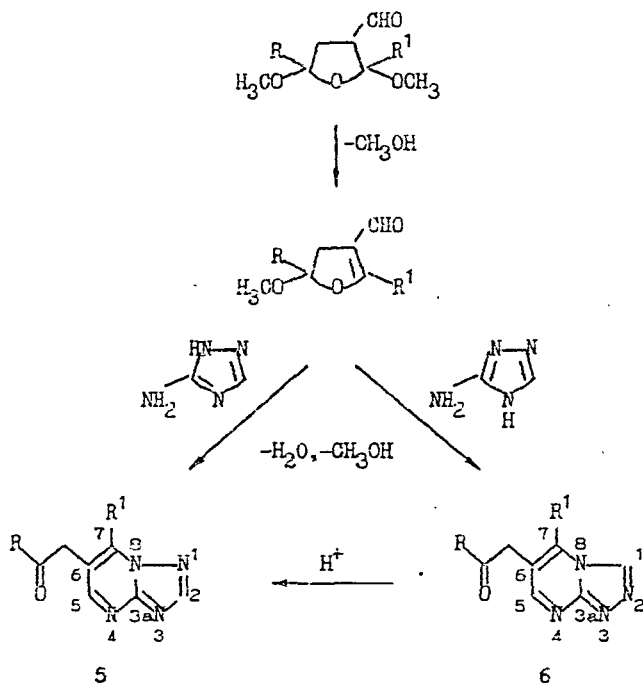
3,5 а:  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; б:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; с:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ;  
 д:  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; е:  $\text{R}=\text{R}^1=\text{CH}_3$

Полученные азаиндолизины представляют собой кристаллические бесцветные или слабоокрашенные вещества. В спектрах ПМР их растворов в  $\text{DMSCd}_6$  протон Н-2 проявляется в виде синглета при 8.58–8.60 м д. В спектрах соединений 5a–d сигналы в области 8.73–8.77 и 9.06–9.22 м д принадлежат протонам Н-5 и Н-7 соответственно и расщеплены в дублеты с КССВ  $^4J=2.3\text{--}2.4$  Гц. В спектре 5e протону Н-5 отвечает синглет с ХС 8.63 м д. Протоны метиленовой группы в  $\alpha$ -положении цепи заместителя дают в спектре синглет при 4.00–4.13 м д.

В ИК –спектрах соединений 5 присутствуют интенсивные полосы поглощения 1520–1550, 1630  $\text{см}^{-1}$ , обусловленные скелетными колебаниями азаиндолизинового цикла, а также полоса поглощения карбонильной группы 1720  $\text{см}^{-1}$ . В спектре спирта 5b имеется, кроме того, широкая полоса 3350  $\text{см}^{-1}$ , соответствующая ассоциированной гидроксильной группе, а в спектре ацетата 5d – интенсивная полоса 1740  $\text{см}^{-1}$ .

В масс-спектрах 5 найденные значения массовых чисел молекулярных ионов соответствуют рассчитанным. Пик молекулярного иона, как правило, является наиболее интенсивным в спектре, что характерно для 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов.

Схема реакции  $\beta$ -формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов 3 с 3-амино-1,2,4-триазолом представляется нам следующим образом. В кислой среде происходит отщепление молекулы метанола от циклического ацетала 3 и образуется соответствующий  $\beta$ -формилвиниловый эфир. Его конденсация с 2Н- и 4Н-формами 3-амино-1,2,4-триазола дает два изомерных азаиндолизина – 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин и 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидин соответственно. Известно, что последний в кислых средах склонен к изомеризации в [1,5-а]-изомер по типу перегруппировки Димрота.



Данные ПМР-спектроскопии не позволяют надежно идентифицировать изомеры, поскольку химические сдвиги соответствующих ароматических протонов различаются не более чем на 0.5 м д.

Доказательство структуры 5 получено нами на основе анализа спектров ЯМР высокого разрешения на ядрах  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ .

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  полученных соединений атому углерода С-2 принадлежит дублет с ХС 154.95-155.83 м д и КССВ  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  207.0-207.8 Гц. Величина ХС согласуется с данными, имеющимися в литературе для 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина. В альтернативной структуре 6 сигнал от вторичного атома углерода триазольного

Таблица 4. Спектры ПМР I,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидинов 5.  
Растворитель  $\text{DMCOd}_6$ .

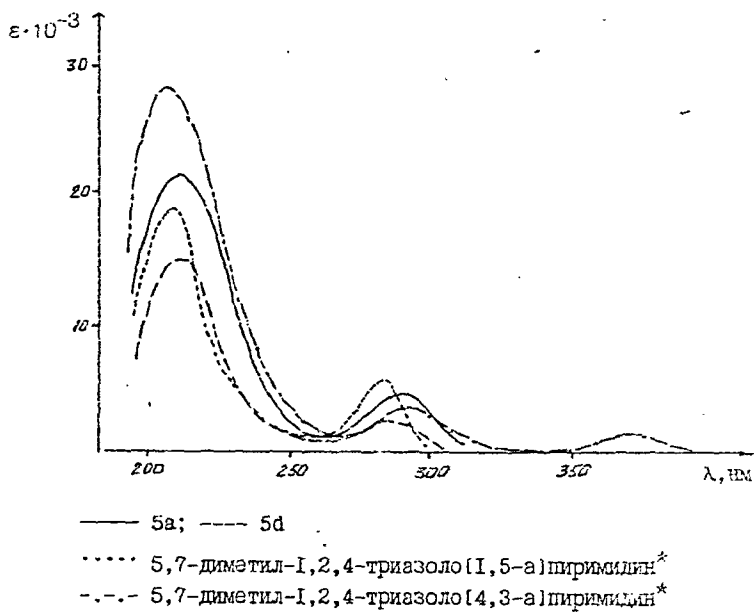
| Соединение | $\delta, \text{м.д.}, \text{J, Гц}$ |                  |                  |                          |                  |
|------------|-------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|            | H-2                                 | H-5              | H-7              | $\text{AgCH}_2\text{CO}$ | Другие протоны   |
| 5a         | 8.58<br>с                           | 8.73<br>д<br>2.4 | 9.18<br>д<br>2.4 | 4.03<br>с                | 2.28 с           |
| 5b         | 8.60<br>с                           | 8.77<br>д<br>2.3 | 9.12<br>д<br>2.3 | 4.02<br>с                | 4.28 с           |
| 5c         | 8.58<br>с                           | 8.74<br>д<br>2.4 | 9.06<br>д<br>2.4 | 4.00<br>с                | 3.44 с<br>4.11 с |
| 5d         | 8.60<br>с                           | 8.74<br>д<br>2.3 | 9.22<br>д<br>2.3 | 4.03<br>с                | 2.10 с<br>4.96 с |
| 5e         | 8.58<br>с                           | 8.63<br>с        | -                | 4.13<br>с                | 2.28 с<br>2.70 с |

цикла С-I лежал бы в области 134-135 м д.

Однозначный вывод, исключающий структуру [4,3-а]-изомера 6 для полученных соединений, можно сделать на основании спектров  $^{15}\text{N}$  их растворов в  $\text{DMCOd}_6$ . В наиболее слабом поле спектров соединений 5a-d расположены сигналы атомов азота N-1 и N-4 с ХС -105.60--105.90 и -104.10--105.5 м д соответственно. Сигнал от N-1 - дублет с геминальной КССВ  $^2\text{J}_{\text{N},\text{H}2} = 15.0-15.7$  Гц, а сигнал от N-4 - дублет с вицинальной КССВ  $^3\text{J}_{\text{N},\text{H}5} = 11.7-11.8$  Гц. В наиболее сильном поле расположены сигналы атомов N-3 и N-8 с ХС -150.10--150.50 и -154.30--154.80 м д соответственно. Эти сигналы имеют вид дублетов с КССВ  $^2\text{J}_{\text{N}3,\text{H}2} = 12.0-13.4$  и  $^3\text{J}_{\text{N}8,\text{H}2} = 5.4-6.4$  Гц соответственно. В альтернативной структуре 6 сигнал атома N-3 пиримидинового типа имел бы вид синглета, так как вицинальная КССВ

H-1, N-3 не превышает 1 Гц. В спектре соединения 5e сигнал атома N-8 дополнительно расщеплен в квартет с виртуальной КССВ  $^3J_{NB, CH} = 2.5$  Гц за счет дальнего взаимодействия с протонами метильной группы. Величина константы подтверждает местоположение заместителя в 7 положении цикла.

Электронные спектры соединений 5 содержат два максимума поглощения в областях 213-217 нм ( $\epsilon$  15000-23400) и 270-286 ( $\epsilon$  2660-6200). Такой спектр характерен для незамещенных и алкилзамещенных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов и служит дополнительным подтверждением правильности предложенной структуры.



\*А.Н.Кост, Р.С.Сагитуллин, Г.Т.Данагуля, ХГС 1976, 5,706.

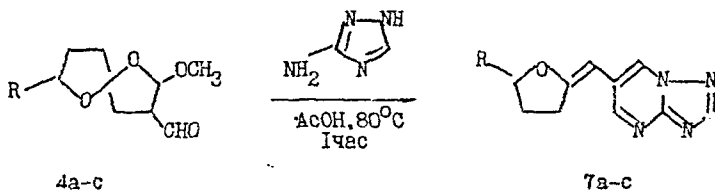
Рис.1. Электронные спектры поглощения азаиндолизинов.

Таблица 5. Спектры ЯМР  $^{15}\text{N}$  1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидинов 5. Растворитель  $\text{DMSCd}_6$ .

| Соединение | $\delta$ , м. д., $J_{\text{N,H}}$ , Гц |                                  |                                  |   |
|------------|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
|            | $N-1$<br>$^2J_{\text{N,H2}}$            | $N-3$<br>$^2J_{\text{N,H2}}$     | $N-4$<br>$^2J_{\text{N,H5}}$     | $N-8$<br>$^3J_{\text{N,H2}}$                    |
| 5a         | -105.62<br>$\frac{\delta}{15.7}$        | -150.11<br>$\frac{\delta}{12.7}$ | -104.14<br>$\frac{\delta}{11.8}$ | -154.33<br>$\frac{\delta}{5.4}$                 |
| 5b         | -105.89<br>$\frac{\delta}{15.7}$        | -150.47<br>$\frac{\delta}{13.4}$ | -104.46<br>$\frac{\delta}{11.8}$ | -154.31<br>$\frac{\delta}{6.1}$                 |
| 5c         | -105.74<br>$\frac{\delta}{15.6}$        | -150.25<br>$\frac{\delta}{12.8}$ | -104.32<br>$\frac{\delta}{11.7}$ | -154.78<br>$\frac{\delta}{6.4}$                 |
| 5d         | -105.76<br>$\frac{\delta}{15.0}$        | -150.30<br>$\frac{\delta}{12.0}$ | -104.26<br>$\frac{\delta}{11.7}$ | -154.30<br>$\frac{\delta}{5.8}$                 |
| 5e         | -111.69<br>$\frac{\delta}{16.1}$        | -149.77<br>$\frac{\delta}{13.0}$ | -109.17<br>$\frac{\delta}{11.4}$ | -151.23<br>$\frac{\delta \text{ кв}}{5.6, 2.5}$ |

2.2. Синтез 2-(1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидин-6-ил)-метилтетрагидрофуранов.

Мы обнаружили, что при взаимодействии 2-метокси-3-формил-3-формил-1,5-диоксапиро(4,4)нонанов 4 с 3-амино-1,2,4-триазолом в ледяной уксусной кислоте образуется с выходом 51-65% ранее неизвестные (E)-2-(1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидин-6-ил)-метилтетрагидрофураны 7:



R=H (a), CH<sub>3</sub> (b), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (c)

Строение полученных азаяндолизиновых производных метилентetraгидрофурана установлено на основании данных ПМР, ИК, электронной спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

ИК-спектры соединений 7 содержат полосы поглощения ароматического ядра 1500, 1620 см<sup>-1</sup>, а также сильную полосу 1670 см<sup>-1</sup>, обусловленную экзоциклической метиленовой связью.

В спектрах ПМР триплет с ХС 5.17-5.32 м д и КССВ <sup>4</sup>J=1.5 Гц принадлежит винильному протону. Мультиплетность сигнала обусловлена дальним ССВ через четыре связи с двумя метиленовыми протонами тетрагидрофуранового кольца. В свою очередь сигнал от этих протонов с ХС 2.81-2.92 м д расщеплен дублет триплетов с КССВ <sup>3</sup>J=7 Гц, <sup>4</sup>J=1.5 Гц. Величина дальней КССВ согласуется с транс-расположением заместителей при двойной связи, которое наилучшим образом приближает W-конфигурацию для дальнего взаимодействия.

В электронных спектрах 7 (Рис.2) имеются особенности, характерные для соединений, содержащих ароматическое ядро в сопряжении с ненасыщенными системами. Так, по сравнению со спектрами 5 (Рис.1), происходит выравнивание интенсивностей первой и второй подобно тому, как это происходит при переходе от



бензола к стиролу. Кроме того, появляется третья полоса с максимумом интенсивности при 337-340 нм ( $\epsilon$  1000-1130).

Таким образом, мы предлагаем препаративный метод получения метилтетрагидрофуранзамещенных 1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидинов.

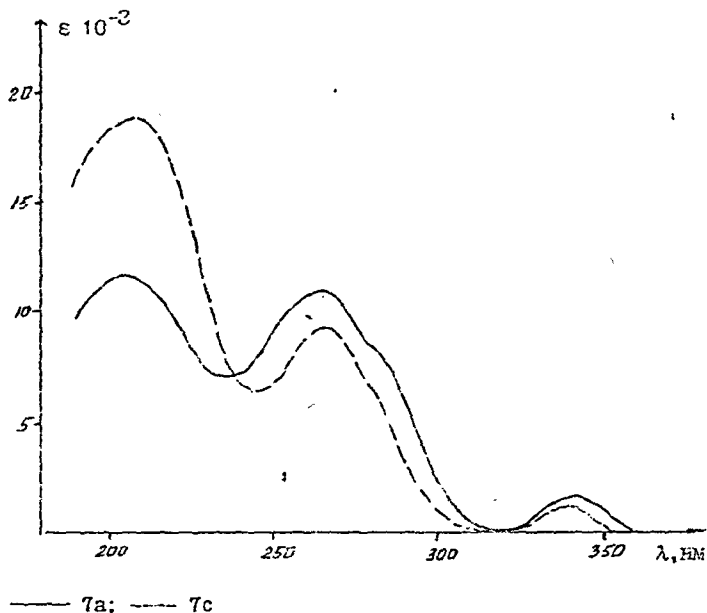
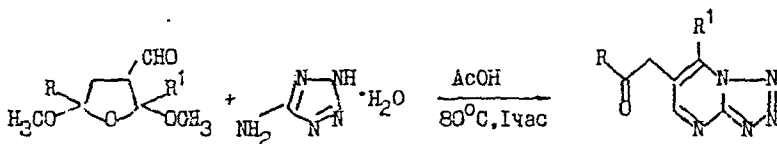


Рис.2. Электронные спектры 2-(1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидин-6-ил)-метилтетрагидрофуранов 7.

### 2.3. Синтез 6-(2-оксопропил)-тетразоло(1,5-а)пиримидинов.

Взаимодействие  $\beta$ -формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов 3 с 5-аминотетразолом протекает аналогично рассмотренным выше конденсациям. Нагреванием эквимолярных количеств исходных в

ледяной уксусной кислоте получены 6-(2-оксопропил)-тетразоло-[1,5-а]пиримидины 8 с выходами 51-59%:



3a-e

8a-e

3,8 а:  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$ ; б:  $R=CH_2OH$ ,  $R^1=H$ ; в:  $R=CH_2OCH_3$ ,  $R^1=H$ ;  
 д:  $R=CH_2OCOCH_3$ ,  $R^1=H$ ; е:  $R=R^1=CH_3$

Азаиндолизины 8 представляет собой слабоокрашенные кристаллические вещества.

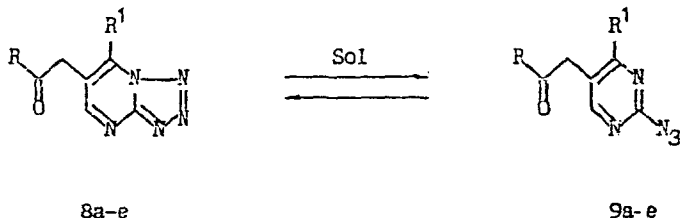
ИК-спектры этих соединений содержат интенсивные полосы поглощения в области  $1720\text{ см}^{-1}$ , соответствующие кетогруппе. Полосы средней интенсивности в областях  $1500$ ,  $1640\text{ см}^{-1}$  обусловлены скелетными колебаниями ароматического ядра. В спектре соединения 7b имеется, кроме того, широкая полоса в области  $3350\text{ см}^{-1}$ , соответствующая ассоциированной гидроксильной группе, а в спектре 5d - интенсивная полоса карбонила сложнотерпеноидной группы  $1740\text{ см}^{-1}$ .

В электронных спектрах азаиндолизинов 8 присутствуют три полосы поглощения:  $207-210$  ( $\epsilon$   $10300-17800$ ),  $247-250$  ( $\epsilon$   $10200-11800$ ), и  $278-280\text{ нм}$  ( $\epsilon$   $3600-4000$ ).

В масс-спектрах зафиксированы интенсивные пики молекулярных ионов и ионов ( $M^+-N_2$ ), характерные для тетразоло-[1,5-а]пиримидинов.

Спектры ГМР соединений 8, снятые в растворе  $DMCOd_6$ , в слабополюной области содержат сигналы ароматических протонов пиримидинового кольца. В спектрах 8a-d это дублеты с ХС  $8.99-9.05$ ,  $9.52-9.59\text{ м д}$  и КССВ  $^4J=2.3\text{ Гц}$ , соответствующие протонам Н-5 и

И-7. В спектре 8е протон Н-5 проявляется в виде синглета с ХС 8.90 м д. Наряду с этими сигналами, в области 8.50-8.54 м д зафиксирован синглет слабой интенсивности. Он принадлежит ароматическим протонам 2-азидо-5-(2-оксопропил)-пиримидинов 9, образующихся в растворе в результате обратимой перегруппировки:



Азид-тетразольная перегруппировка характерна для структур, содержащих конденсированный тетразольный цикл, и является частным случаем кольчато-цепной таутомерии. Равновесие азид - тетразол зависит от многих факторов <sup>2</sup> природы растворителя, температуры, характера заместителей в молекуле. В сильнополярных апротонных растворителях равновесие, по литературным данным, смещено почти целиком в сторону тетразола.

Соотношение интегральных интенсивностей сигналов ароматических протонов позволяет количественно оценить соотношение азид:тетразол. В нашем случае в  $\text{DMSCd}_6$  при комнатной температуре оно оказалось равным 7:33, что согласуется с данными других авторов. При разбавлении пробы дейтероацетоном относительная интенсивность сигнала при 8.5 м д увеличивалась, что говорит о смещении равновесия в сторону азида 9 при уменьшении полярности растворителя.

Выделенные из раствора в индивидуальном состоянии,

соединения существуют в тетразольной форме. Их ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле, не содержат полос поглощения в характерной для азидов области  $2100-2200 \text{ см}^{-1}$ .

Мы выполнили квантовохимические расчеты параметров молекул тетразола(1,5-а)пиримидина и 2-азидо-пиримидина методом MNDO:

Тетразоло(1,5-а)пиримидин:

$H=89.1 \text{ ккал/моль}$

$\mu=4.73 \text{ D}$

$I_p=10.42 \text{ эВ}$

2-Азидопиримидин:

$H=106.09 \text{ ккал/моль}$

$\mu=1.18 \text{ D}$

$I_p=9.47 \text{ эВ}$

Энтальпия образования тетразола существенно ниже, чем у азиды ( $89.21$  и  $106.09$  ккал/моль соответственно), что объясняет меньшую устойчивость последнего. Молекула тетразола значительно более полярна. Это приводит, очевидно, к смещению равновесия в сторону тетразола в полярных растворителях, объясняет стабилизирующее влияние электронодонорных заместителей на тетразольную форму.

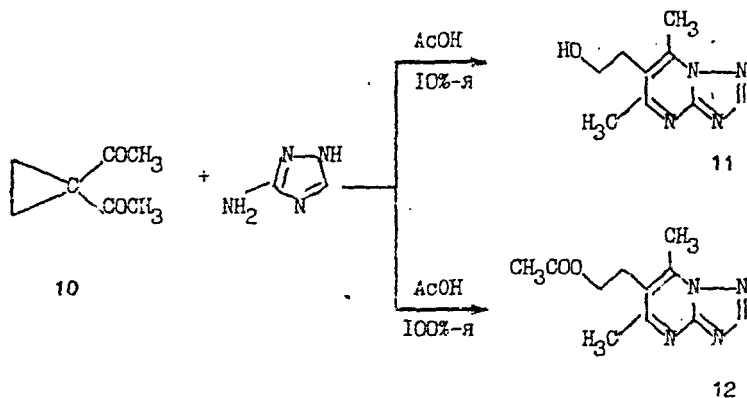
Другие параметры молекул – заряды на атомах, длины связей и углы между ними – приведены в рукописи диссертации.

3. СИНТЕЗ 6-(2-ОКСИЭТИЛ)- И 6-(2-АЦЕТОКСИЭТИЛ)-  
1,2,4-ТРИАЗОЛО(1,5-а)ПИРИМИДИНОВ.

Исследуя новые подходы к синтезу азаиндолизиннов, мы обнаружили, что 1,1-диацетилциклопропан  $10$  взаимодействует с 3-амино-1,2,4-триазолом в кислой среде с образованием 6-функциональнозамещенных 1,2,4-триазоло(1,5-а)пиримидинов  $12,11$ .

При двухчасовом кипячении исходных реагентов в  $10\%$  водной

уксусной кислоте образуется 5,7-диметил-6-(2-оксиэтил)-1,2,4-триазоло[5,а]пиримидин 11 с выходом 52%. В ледяной уксусной кислоте образуется 5,7-диметил-6-(2-ацетоксиэтил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин 12, выделенный с выходом 46%:

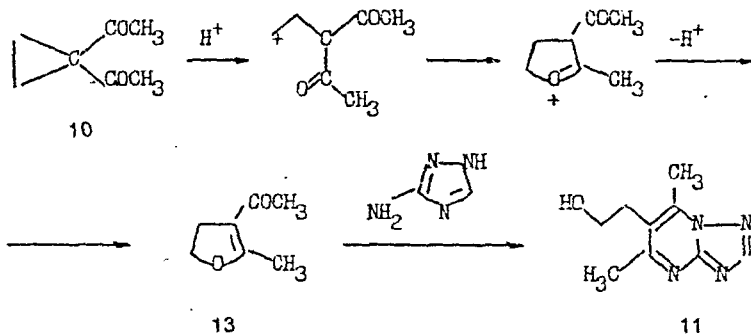


В спектрах ПМР полученных соединений в слабом поле присутствует синглет с ХС 8.3 м д, принадлежащий протону триазольного цикла. Синглеты в области 2.60-2.65 и 2.70-2.80 м д принадлежат протонам метильных групп при ароматическом ядре. Сигналы остальных протонов и их мультиплетность соответствуют предложенным формулам.

В ИК-спектре соединения 11 имеется широкая полоса поглощения в области  $3350 \text{ см}^{-1}$ , а в спектре соединения 12 - интенсивная полоса в области  $1740 \text{ см}^{-1}$ .

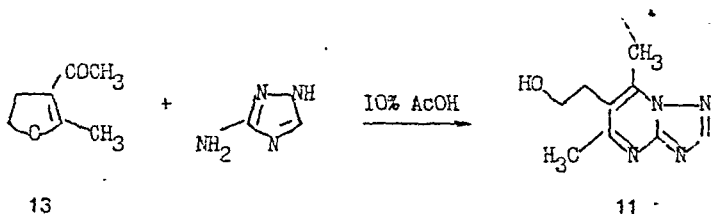
В масс-спектрах азаиндолизинов 11, 12 зафиксированы интенсивные пики молекулярных ионов.

Схема реакции 1,1-диацетилциклопропана с 3-амино-1,2,4-триазолом представляется нам следующим образом:



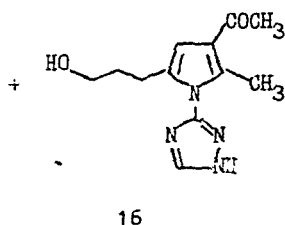
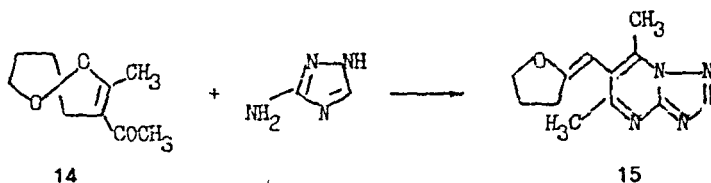
В присутствии кислоты происходит разрыв циклопропанового кольца и рециклизация в 2-метил-3-метил-4,5-дигидрофуран 13, который конденсируется с 3-амино-1,2,4-триазолом по известному механизму (3+3)-присоединения, образуя 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин.

С целью обоснования предложенной схемы мы провели встречный синтез соединения 11 конденсацией 2-метил-3-ацетил-4,5-дигидрофурана с 3-амино-1,2,4-триазолом:



Следует отметить, что аналогичная конденсация спироциклического аналога 13 2-метил-3-ацетил-1,6-диоксаспиро[4,4]нон-3-ена 14 с 3-амино-1,2,4-триазолом приводила к образованию двух продуктов: 6-((тетрагидрофуран-2-ил)-метил)-5,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-а]

пиримидина 15 и 1-триазолил-2-метил-3-ацетил-5-(3-оксипропил)-пиррола. 16:



Неселективное протекание реакции объясняется конкуренцией процессов (3+3) и (4+1)-присоединения.

#### ВЫВОДЫ

I. Разработаны препаративные методы синтеза 2-замещенных 4-формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов и их спироциклических аналогов 7-замещенных 2-метокси-3-формил-1,6-диоксаспиро[4,4]нонанов жидкофазным гидроформилированием соответствующих 2,5-дигидрофуранов на комплексных родиевых катализаторах - трис-трифенилфосфингидридодикарбониле родия и ацетилацетонатодикарбониле родия.

2. Обнаружено, что  $\beta$ -формил-2,5-диалкокситетрагидрофураны взаимодействуют с аминазолами с образованием 6-замещенных азоло[1,5-а]пиримидинов. Синтезированы ранее неизвестные 6-(2-оксопропил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины и 6-(2-оксопропил)-тетразоло[1,5-а]пиримидины.

3. Найдена новая реакция образования 2-(1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-замещенных метилентетрагидрофуранов конденсацией 2-метокси-3-формил-1,6-диоксаспиро[4,4]нонанов с 3-амино-1,2,4-триазолом. На основании спектральных данных установлена E-конфигурация полученных соединений.

4. Функциональные производные азоло[1,5-а]пиримидинов исследованы методами ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H}$ , УФ- и ИК-спектроскопии. Показано, что 6-(2-оксопропил)-тетразоло[1,5-а]пиримидин в растворах изомеризуются в 2-азидо-5-(2-оксопропил)-пиримидины по типу кольчато-цепной таутомерии.

5. Обнаружено, что гем-диацетилдихлопропан взаимодействует с 3-амино-1,2,4-триазолом в уксусной кислоте с образованием 6-функциональнозамещенных-1,2,4-триазоло[1,5-а]-пиримидинов. Предложена схема протекания реакции через промежуточное образование 2-метил-3-ацетил-4,5-дигидрофурана, подтвержденная встречным синтезом.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

И. М. М. Бартамян, О. Л. Елисеев, Л. Ю. Брежнев, Р. А. Караханов, 1,2,4-Триазоло[1,5-а]пиримидины из 3-формил-2,5-диалкокситетрагидрофуранов. Известия АН. Сер. хим., 1933, 229-230.



2. М.М.Вартанян, Т.Ю.Соловьева, О.Л.Елисеев, М.Е.Панина, Реакция 1,1-диэтилциклопропана с 3-амино-1,2,4-триазолом как новый метод синтеза 6-функциональнозамещенных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов. Известия АН. Сер. хим., 1993, 1322-1323.

3. О.Л.Елисеев, М.Е.Панина, Е.Е.Быков, Т.Ю.Соловьева, Синтез 6-функциональнозамещенных азоло[1,5-а]пиримидинов из аминоазолов и альдегидов ТГФ ряда. VI Собрание по химическим реактивам, (Баку-Уфа, 5-9 октября 1993г.). Тезисы докладов, стр 38.

4. М.М.Вартанян, О.Л.Елисеев, Т.Ю.Соловьева, В.А.Петухов, Реакция 2-метокси-3-формил-1,6-диоксаспиро[4,4]нонанов с 3-амино-1,2,4-триазолом: синтез (1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидин-6-ил)-метилтетрагидрофуранов. Известия АН. Сер. хим., 1993, 2004-2005.

5. О.Л.Елисеев, А.Д.Константинов, М.Е.Панина, Н.В.Батик, Н.Пруидзе, А.Л.Лапидус, Синтез 2-функциональнозамещенных 4-формил-2,5-диметокситетрагидрофуранов и их спироцимических аналогов. VI Собрание по химическим реактивам (Баку-Уфа, 5-9 октября 1993г.). Тезисы докладов, стр 39.

6. М.М.Вартанян, О.Л.Елисеев, Т.Ю.Соловьева, Е.И.Уграк, Известия АН. Сер. хим., Синтез  $\beta$ -формил-2,5-диалкилсиксотетрагидрофуранов и их реакция с 3-амино-1,2,4-триазолом. В печати.