

## Алкилирование 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она

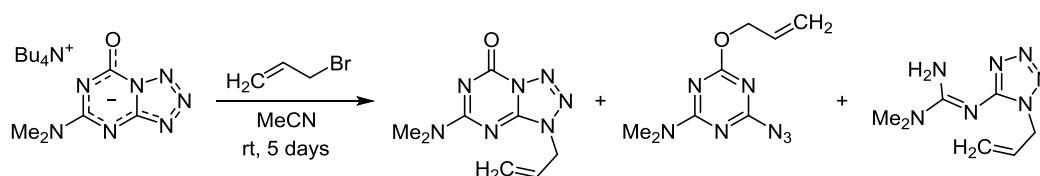
Владимир В. Бахарев<sup>1\*</sup>, Виктор Е. Парфенов<sup>1</sup>, Александр А. Гидаспов<sup>1</sup>,  
Андрей А. Пименов<sup>1</sup>, Павел А. Слепухин<sup>2</sup>, Кирилл Ю. Супоницкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет,  
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия;  
e-mail: knilsstu@gmail.com

<sup>2</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20, Екатеринбург 620219, Россия;  
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru

<sup>3</sup> Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,  
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия; e-mail: kira@xrlab.ineos.ac.ru

Поступило 6.08.2015  
Принято 25.08.2015



Взаимодействие тетрабутиламмониевой соли 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она с аллилбромидом в ацетонитриле протекает с образованием 3-аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (*N*-алкилирование) и 4-азидо-6-аллил-окси-*N,N*-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (*O*-алкилирование), а также 2-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидина – продукта гидролиза *N*-алкилированного тетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она. Строение продуктов реакции подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, элементного анализа и РСА.

**Ключевые слова:** тетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины, алкилирование, амбидентные нуклеофилы, аномальные нуклеозиды, тетразолигуанидины.

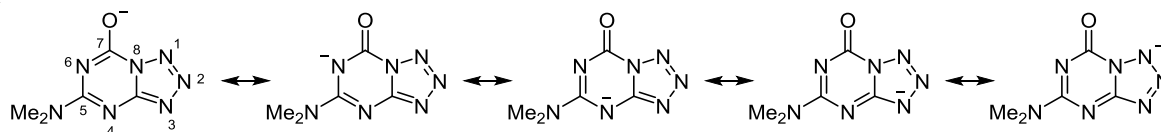
Нуклеозиды, построенные на основе аза-аналогов природных гетероциклов и циклических или ациклических аналогов природных углеводов, находят применение в качестве биоактивных соединений различного спектра действия.<sup>1</sup> Одним из наиболее распространенных методов синтеза аномальных нуклеозидов является алкилирование азотистых гетероциклов с использованием природных углеводов или их ациклических аналогов.<sup>2</sup> Однако применение этого метода осложняется в тех случаях, когда анионы азотистых гетероциклов имеют амбидентный характер. Наличие в молекуле гетероцикла нескольких атомов азота и экзоциклических атомов кислорода (обычно в виде карбонильных групп) приводит к тому, что в результате алкилирования образуется несколько изомеров.<sup>3</sup>

До настоящего времени в литературе было описано всего несколько примеров алкилирования производных гетероциклической системы тетразоло[1,3,5]триазина.<sup>4</sup>

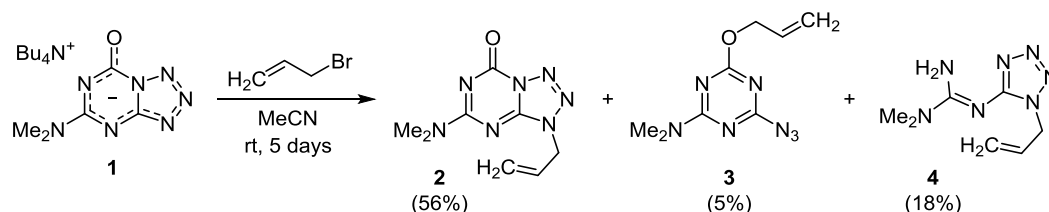
Исследуя методы синтеза аномальных нуклеозидов, построенных на основе конденсированной системы тетразоло[1,3,5]триазина – 5,8-диаза-аналога пурина, нами изучено алкилирование соли 5-диметиламино-тетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она аллилбромидом.

Анион 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она амбидентный, распределение электронной плотности в нем может быть отображено с помощью пяти резонансных структур (схема 1). Это допускает возможность его алкилирования по пяти реакционным центрам: экзоциклическому атому кислорода и четырем атомам азота циклической системы (атомам N-1 и

Схема 1



## Схема 2



N-3 цикла тетразола, а также атомам N-4 и N-6 цикла 1,3,5-триазиана).

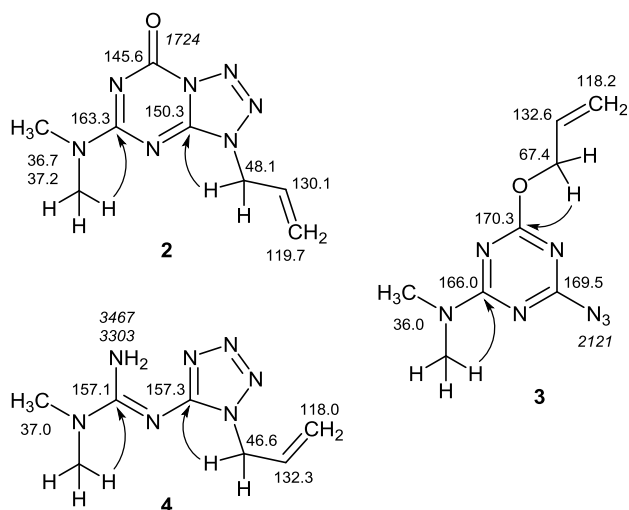
В качестве исходного соединения была использована тетрабутиламмониевая соль 5-диметиламино-тетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (1), синтез которой был описан нами ранее.<sup>5</sup> Алкилирование аллил-бромидом проводили в ацетонитриле при температуре 20–22 °С (контроль методом ТСХ по наличию исходной соли). В результате было выделено три продукта: продукт алкилирования по положению 3 гетероциклической системы – 3-аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-он (2), продукт алкилирования по экзоциклическому атому кислорода, протекающего с раскрытием цикла тетразола, – 4-азидо-6-аллилокси-*N,N*-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (3) и продукт алкилирования по положению 3 гетероциклической системы с раскрытием цикла 1,3,5-триазиана – 2-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидин (4) (схема 2).

Региохимия продуктов алкилирования была определена на основе анализа ИК спектров, спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D НМВС и данных РСА. В ИК спектре соединения 2 присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1724 см<sup>-1</sup>. В ИК спектре соединения 3 полоса поглощения карбонильной группы отсутствует и наблюдается полоса поглощения азидной группы при 2121 см<sup>-1</sup>. В ИК спектре соединения 4 отсутствуют полосы поглощения как азидной, так и карбонильной группы, однако появляются интенсивные полосы поглощения, характерные для первичных аминов (3467 и 3303 см<sup>-1</sup>). В спектре

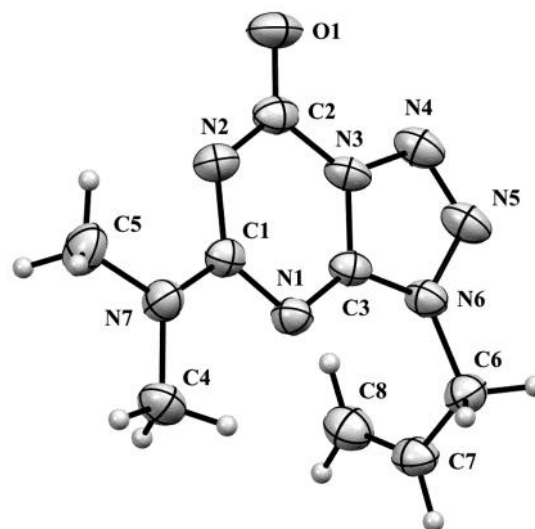
ЯМР <sup>1</sup>H соединения 4 появляется сигнал аминогруппы (7.55 м. д.). Подтверждением образования продукта *O*-алкилирования является смещение сигнала атома углерода группы CH<sub>2</sub> в спектре соединения 3 до 67.4 м. д. (для сравнения: в спектрах соединений 2 и 4 сигнал этого атома проявляется при 48.1 и 46.6 м. д. соответственно). Кросс-пики в экспериментах 2D НМВС (рис. 1) позволяют однозначно отнести сигналы всех атомов углерода циклических систем и гуанидина.

По данным РСА соединения 2 (рис. 2), неводородные атомы, за исключением атомов аллильной группы, лежат в одной плоскости с отклонением не более 0.04 Å. Аллильная группа локализуется при атоме N(6) и выведена из плоскости тетразола на 99.1°. Длины связей C(1)–N(1), N(4)–N(5) и C(2)–O(1) позволяют достоверно определить эти связи как двойные. Длины связей N(5)–N(6), C(2)–N(3) и N(6)–C(6) близки к длинам одинарных связей. Остальные связи C–N в молекуле, включая экзоциклическую связь C(1)–N(7), имеют полуторный характер, что объясняется эффектом сопряжения.

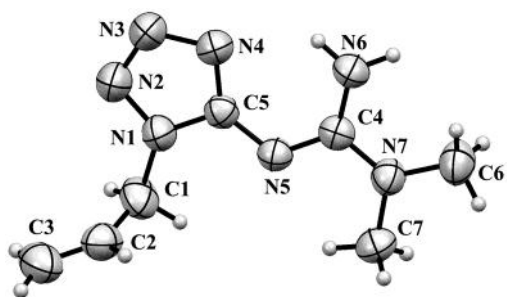
По данным РСА соединения 4 (рис. 3), неводородные атомы, за исключением атомов аллильной группы, лежат в одной плоскости с отклонением не более 0.05 Å. Аллильная группа локализуется при атоме N(1), выведена из плоскости тетразола и демонстрирует разупорядоченность группы C(2)–H в две позиции с заселенностью 0.9/0.1 (минорный компонент разупорядочения аллильной группы на рис. 3 не представлена). Длины связей C–N в молекуле в значительной степени



**Рисунок 1.** Основные сигналы в ИК спектрах (выделены курсивом), спектрах ЯМР <sup>13</sup>C и кросс-пики в спектрах 2D НМВС соединений 2–4.



**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения 2 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



**Рисунок 3.** Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

выровнены за счет эффектов сопряжения, разница между двойной и одинарными связями в гуанидиновом фрагменте не превышает 0.03 Å. Оба протона групп NH локализуются на незамещенном атоме азота N(6). Один из протонов участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом азотом N(4) гетероцикла, фиксируя гуанидиновый фрагмент в плоскости гетероцикла, а второй формирует межмолекулярную водородную связь с гетероциклом соседней молекулы. В результате формируются пространственные димеры, составляющие основной структурный элемент молекулярной упаковки.

Образование тетразолилгуанидина **4** можно объяснить присутствием в реакционной смеси следовых количеств воды и гидролитической нестабильностью продукта алкилирования **2**. Для проверки этого предположения мы провели реакцию соединения **2** с водой в ацетонитриле. В результате реакции тетразолилгуанидин **4** был получен с количественным выходом. Реакция протекает через стадию присоединения молекулы воды по двойной связи карбонильной группы с последующим раскрытием цикла 1,3,5-триазины и декарбоксилированием получаемой карбаминовой кислоты (схема 3).

Причиной достаточно легкого разрыва связи C(7)–N(8) является, по нашему мнению, наличие в цикле 1,3,5-триазины карбонильной группы в сочетании с находящимся рядом аннелированным циклом тетразола. Аналогичное гидролитическое расщепление цикла азина с последующим декарбоксилированием наблюдалось для некоторых конденсированных азолазинов,<sup>6</sup> однако для конденсированных тетразолазинов подобных примеров описано не было. Подобный разрыв связи под действием нуклеофилов описан и для ацильных производных неконденсированных тетразолов.<sup>7</sup>

Таким образом, изучение реакции алкилирования тетрабутиламмониевой соли 5-диметиламинотетразоло-

[1,5-*a*][1,3,5]триазины позволило обнаружить гидролитическую нестабильность 3-аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она, который под действием воды способен превращаться в 2-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидин.

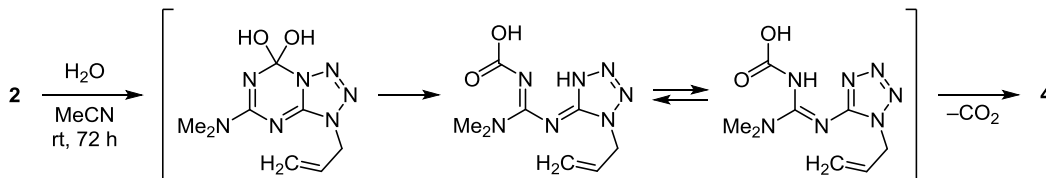
### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрофотометре Avatar 360ESP с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Eurovector EA 3000. Температуры плавления определены на приборе Gallenkamp и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент – EtOAc, проявление хроматограмм УФ облучением при 254 нм). Для колоночной хроматографии использован сорбент MN Kieselgel 60.

**Алкилирование тетрабутиламмониевой соли 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (1).** К раствору 4.22 г (10 ммоль) тетрабутиламмониевой соли 5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (**1**) в 35 мл MeCN добавляют 2.61 мл (30 ммоль) аллилбромида и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 сут (ход реакции контролируют методом ТСХ по наличию исходной соли). Ацетонитрил упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 30 мл H<sub>2</sub>O. Нерастворимый в воде осадок отфильтровывают, сушат на воздухе. Осадок перемешивают с 25 мл гексана на магнитной мешалке в течение 10 мин, нерастворимый осадок отфильтровывают, получают 1.17 г 3-аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-она (**2**). Гексан упаривают, получают 0.12 г 4-азидо-6-аллил-окси-*N,N*-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (**3**). Промывную воду упаривают, остаток разделяют методом колоночной хроматографии (элюент EtOAc), получают 0.27 г 2-(1-аллил-1*H*-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидина (**4**) и дополнительные 0.06 г соединения **2**.

**3-Аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-7-он (2).** Выход 1.23 г (56%), белые кристаллы, т. пл. 144–146 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3091, 3027, 2987, 2960, 2933, 2877, 1724, 1631, 1560, 1475, 1394, 1378, 1303, 1284, 1226, 1149, 1126, 1087, 958, 946, 829, 767, 703. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.13 (3H, с) и 3.17 (3H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.91 (2H, д. т, *J* = 5.6, *J* = 1.5, NCH<sub>2</sub>); 5.32–5.40 (2H, м, =CH<sub>2</sub>); 6.02 (1H, д. д. т, *J* = 16.0, *J* = 10.9, *J* = 5.6, CH=CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.:

### Схема 3



36.7, 37.2 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 48.1 (NCH<sub>2</sub>); 119.7 (=CH<sub>2</sub>); 130.1 (C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 145.6 (C=O); 150.3 (C-3a); 163.3 (C-5). Найдено, %: С 43.52; Н 5.15; N 44.19. С<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено, %: С 43.44; Н 5.01; N 44.32.

**4-Азидо-6-аллилокси-N,N-диметил-1,3,5-триазин-2-амин (3).** Выход 0.12 г (5%), белые кристаллы, т. пл. 67–69 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3097, 3016, 2935, 2852, 2121, 1591, 1519, 1461, 1396, 1336, 1249, 1187, 1087, 1037, 995, 937, 885, 798, 763. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 3.09 (3H, с) и 3.11 (3H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.82 (2H, д. т, J = 5.6, J = 1.4, OCH<sub>2</sub>); 5.26 (1H, д. к, J = 10.5, J = 1.3) и 5.37 (1H, д. к, J = 17.2, J = 1.6, =CH<sub>2</sub>); 6.02 (1H, д. д. т, J = 17.2, J = 10.5, J = 5.6, C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 36.0 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 67.4 (OCH<sub>2</sub>); 118.2 (=CH<sub>2</sub>); 132.6 (C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 166.0 (C–NMe<sub>2</sub>); 169.5 (C–N<sub>3</sub>); 170.3 (C–O). Найдено, %: С 43.60; Н 5.12; N 44.23. С<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>O. Вычислено, %: С 43.44; Н 5.01; N 44.32.

**2-(1-Аллил-1H-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидин (4).** Выход 0.27 г (18%), белые кристаллы, т. пл. 68–70 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3467, 3303, 3025, 2935, 2875, 1629, 1573, 1529, 1506, 1421, 1400, 1328, 1261, 1174, 1091, 1024, 989, 939, 767, 750. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 2.99 (6H, с, NCH<sub>3</sub>); 4.72 (2H, д, J = 5.4, NCH<sub>2</sub>); 5.07 (1H, д, J = 17.5) и 5.18 (1H, д, J = 10.2, =CH<sub>2</sub>); 5.94 (1H, д. д. т, J = 16.0, J = 10.6, J = 5.6, C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 7.55 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 37.0 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 46.6 (NCH<sub>2</sub>); 118.0 (=CH<sub>2</sub>); 132.3 (C<sub>H</sub>=CH<sub>2</sub>); 157.1 (C–NH<sub>2</sub>); 157.3 (C-5 тетразол). Найдено, %: С 42.98; Н 6.67; N 50.35. С<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 43.07; Н 6.71; N 50.22.

**Гидролиз 3-аллил-5-диметиламинотетразоло[1,5- $\alpha$ ]-[1,3,5]триазин-7-она (2).** К раствору 0.44 г (2 ммоль) соединения **2** в 10 мл MeCN добавляют 0.1 мл (5.6 ммоль) H<sub>2</sub>O и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч (контроль методом ТСХ). Ацетонитрил удаляют при пониженном давлении, остаток представляет собой чистый 2-(1-аллил-1H-тетразол-5-ил)-1,1-диметилгуанидин (**4**). Выход 0.38 г (98%).

**Рентгеноструктурное исследование соединений 2, 4.** Кристаллы соединения **2**, пригодные для РСА, получены из EtOAc упариванием. Рентгеноструктурные исследования монокристалла соединения **2** проведены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker APEX-II CCD, используя MoK $\alpha$ -излучение.

Кристаллы соединения **4**, пригодные для РСА, получены из MeOH упариванием. Рентгеноструктурные исследования монокристалла соединения **4** проведены на автоматическом рентгеновском дифрактометре Xcalibur S, используя MoK $\alpha$ -излучение.

Сбор данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки осуществлены с использованием программы CrysAlis CCD,<sup>8</sup> обработка дифракционных данных проведена с использованием программы CrysAlis RED.<sup>8</sup> Структура расшифрована прямым методом с использованием программного пакета SHELXL,<sup>9</sup> уточнение проведено полноматричным МНК по F<sup>2</sup> в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Графические изображения молекулы в кристалле выполнены с использованием программы

Mercury.<sup>10</sup> Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1421214 (соединение **2**) и CCDC 1421215 (соединение **4**)).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках проектной части государственного задания Самарского государственному техническому университету (проект № 4.813.2014/К).*

#### Список литературы

- (a) De Clercq, E. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2012**, 31, 339. (b) Ojwang, J. O.; Ali, S.; Smee, D. F.; Morrey, J. D.; Shimasaki, C. D.; Sidwell, R. W. *Antiviral Res.* **2005**, 68, 49. (c) Krečmerová, M.; Otmar, M. *Future Med. Chem.* **2012**, 4, 991.
- Guo, H.-M.; Wu, S.; Niu, H.-Y.; Song, G.; Qu, G.-R. In *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*; John Wiley & Sons, Inc., 2013, p. 103.
- (a) Khalymbadzha, I. A.; Shestakova, T. S.; Subbotina, J. O.; Eltsov, O. S.; Musikhina, A. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Karpenko, I. L.; Jasko, M. V.; Kukhanova, M. K.; Deev, S. L. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1298. (b) Kjellberg, J.; Johansson, N. G. *Nucleosides Nucleotides* **1989**, 8, 225.
- (a) Bakharev, V. V.; Gidasпов, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 417. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 466.] (b) Fedorov, B. S.; Utienyshev, A. N.; Gidasпов, A. A.; Kachanovskaya, E. V.; Bakharev, V. V.; Fadeev, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 496. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 582.]
- Parfenov, V. E.; Bakharev, V. V.; Zavodskaya, A. V.; Selezneva, E. V.; Gidasпов, A. A.; Suponitsky, K. Yu. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 7072.
- (a) Golankiewicz, B.; Januszczyk, P.; Zeidler, J.; Popenda, M. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, 23, 127. (b) Gelotte, K. O.; Mason, D. N.; Meckler, H.; Shieh, W.-C.; Starkey, C. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1549. (c) Francis, J. E.; Cash, W. D.; Psychoyos, S.; Ghai, G.; Wenk, P.; Friedmann, R. C.; Atkins, C.; Warren, V.; Furness, P.; Hyun, J. L.; Stone, G. A.; Desai, M.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1014. (d) Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Кожевников, Д. Н.; Чупахин, О. Н.; Александров, Г. Г. *Журн. орган. химии* **1996**, 32, 770. (e) Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Aleksandrov, G. G.; Parshin, V. E.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 561. [Химия гетероцикл. соединений **1991**, 700.] (f) Orihuela, S.; Sánchez, M. P.; Quirós, M.; Molina, J.; Faure, R. *J. Mol. Struct.* **1997**, 415, 285. (g) Schroeter, G.; Finck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 671.
- (a) Moriarty, R. M.; Bailey III, B. R.; Prakash, I.; Miller, R. S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3710. (b) Peet, N. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 223.
- Oxford Diffraction (2006). CrysAlis CCD (Version 1.171.29.9) and CrysAlis RED (Version 1.171.29.9). Oxford Diffraction Ltd., Abingdon.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, 64A, 112.
- Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, 41, 466.