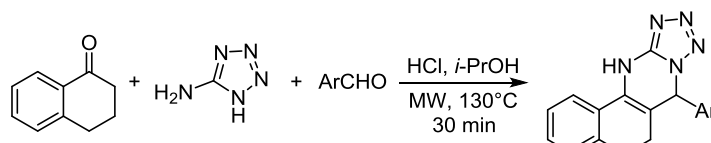


Реакция α -тетралона, 1*H*-тетразол-5-амина и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения – удобный метод синтеза производных 5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолинов

Григорий П. Кантин¹, Михаил Ю. Красавин^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26, Петергоф, Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: m.krasavin@spbu.ru

Поступило 23.05.2016
Принято 13.06.2016



Многокомпонентная реакция между α -тетралоном, 1*H*-тетразол-5-амином и ароматическим альдегидом, протекающая при микроволновом облучении в кислой среде при 130 °С, приводит к образованию ранее не описанных 7-арил-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолинов с выходами 5–52%.

Ключевые слова: альдегиды, 1*H*-тетразол-5-амин, тетралон, микроволновое облучение, многокомпонентные реакции, реакция Биджинелли.

Многокомпонентные реакции с момента их открытия и до настоящего времени привлекают пристальное внимание исследователей, в первую очередь потому что при помощи этого инструмента органического синтеза возможно получение широкого ряда библиотек малых молекул, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений и лекарственных средств.^{1–4} Примерами многокомпонентных реакций, часто применяющимися для построения молекул с дигидропиримидиновым циклом, являются реакция Биджинелли⁵ и аналогичные превращения.⁶ В общем случае образование гетероциклической системы происходит в результате трехкомпонентной циклоконденсации с участием ароматического альдегида, соединения с активной метиленовой группой (как правило, кетона, β -цианкарбонильного или 1,3-дикарбонильного соединения) и соединения, содержащего амидиновый фрагмент. В качестве последнего могут выступать производные угольной кислоты (например, мочевины, гуанидин и др.) и аминзамещенные азотсодержащие гетероциклы.^{7–10}

Настоящая работа посвящена исследованию реакции α -тетралона (1), 1*H*-тетразол-5-амина (2) и ряда ароматических альдегидов 3а–м, протекающей при микроволновом облучении смеси реагентов и приводящей к образованию 7-арил-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолинов 4а–м (табл. 1).

Таблица 1. Микроволновый синтез соединений 4а–м

Соединение	Ar	Выход, %
4a	4-MeC ₆ H ₄	44
4b	4-CF ₃ C ₆ H ₄	20*(38**)
4c	2-FC ₆ H ₄	40
4d	3-FC ₆ H ₄	52
4e	4-FC ₆ H ₄	46
4f	2-ClC ₆ H ₄	39
4g	3-ClC ₆ H ₄	42
4h	4-ClC ₆ H ₄	49
4i	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	5*(10**)
4j	2-MeOC ₆ H ₄	21
4k	3-MeOC ₆ H ₄	39*(43**)
4l	4-MeOC ₆ H ₄	39
4m	3-Тиенил	28

* Выход продукта после перекристаллизации из ДМСО.

** Выход соединения после обработки реакционной смеси в пересчете на чистый продукт (по данным спектроскопии ЯМР ¹H).

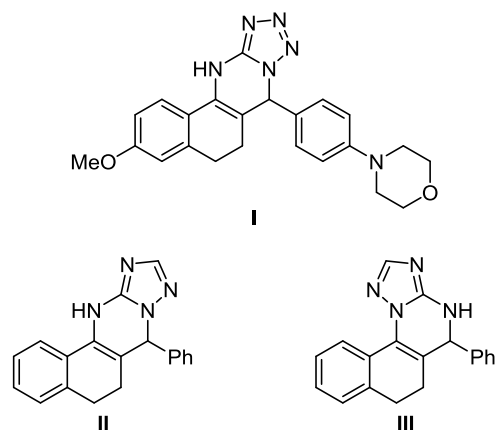


Рисунок 1. Структуры некоторых известных тетрагидробензо[*h*]азолохиназолинов.

Единственное соединение из тетрагидробензо[*h*]азолохиназолинов, фигурирующее в базе данных *Chemical Abstracts* (регистрационный номер CAS 790707-20-9), – 3-метокси-7-[4-(морфолин-4-ил)фенил]-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (**I**) (рис. 1). Однако ни метода синтеза, ни данных, подтверждающих его структуру, в литературе не приводится. Для выяснения возможности получения подобных соединений мы провели трехкомпонентную реакцию с участием ароматических альдегидов **3a–m**, содержащих в фенильном цикле заместители с различными электронными и стерическими эффектами (табл. 1).

Хотя в работе Каппе¹¹ и не было выявлено существенных отличий в кинетике реакции Биджинелли между термическим и микроволновым методами активации реакционной смеси, мы остановились именно на последнем способе. Это объясняется в первую очередь удобством проведения синтеза в микроволновом реакторе, допускающем осуществление химических превращений при повышенном давлении, что делает возможным использование удобных и относительно низкокипящих растворителей при высоких температурах. Увеличение температуры реакции позволяет существенно ускорить процесс. Так, для достижения сходных степеней конверсии (синтез соединения **4h**) требовалось 2-часовое кипячение в изопропиловом спирте, в то время как при 130 °С (давление 4 бар) в том же растворителе реакция заканчивалась за 30 мин. В большинстве случаев из реакционных смесей были выделены целевые соединения **4a–m** с удовлетворительными выходами и высокой степенью чистоты.

Электронные эффекты групп в ряду исходных *meta*- и *para*-замещенных бензальдегидов, по-видимому, не оказывают заметного влияния на протекание реакции, тогда как стерический фактор играет существенную роль. Введение одного или двух *ortho*-заместителей приводит к заметному снижению выходов конечных продуктов. В случае 2,6-дихлорфенильного производного **4i** стерические препятствия, по-видимому, столь значительны, что приводят к прекращению вращения арильного фрагмента относительно одинарной

связи С–С и перпендикулярному расположению плоскости бензольного цикла заместителя относительно плоскости дигидропиримидинового цикла. В пользу этого предположения свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР:

- в спектре ЯМР ¹H наблюдается сдвиг сигнала протона при атоме С-7 в область 7.35 м. д. против 6.4–6.8 м. д. в спектрах соединений **4a–h, j–m**, что может объясняться фиксированным расположением указанного протона в плоскости бензольного цикла в области дезэкранирования;

- в спектре ЯМР ¹³C продукта **4i** отмечается наличие шести сигналов углеродных атомов арильного заместителя. Потеря симметрии молекулы данного соединения также может объясняться фиксированным перпендикулярным расположением плоскости 2,6-дихлорфенильного фрагмента относительно плоскости дигидропиримидинового цикла;

- повышение температуры при регистрации спектров ЯМР ¹H и ¹³C соединения **4i** до 80 °С не приводит к каким-либо изменениям по сравнению со спектрами, записанными при комнатной температуре.

Согласно данным, приведенным в работе,⁹ при проведении циклоконденсации между *aa*-тетралоном (**1**), бензальдегидом и 3-амино-1,2,4-триазолом наряду с изомером "классического" строения **II** наблюдалось образование незначительного количества его региоизомера **III** (рис. 1).

Возможность образования в изучаемой нами реакции двух региоизомеров потребовало подтверждения предложенной нами структуры соединений **4a–m**. Для этого был проведен ряд экспериментов двумерной спектроскопии ЯМР. Двумерные спектры ¹H–¹⁵N HSQC для соединений **4g, h** показали корреляцию между протоном с химическим сдвигом 10.54 м. д. и атомом азота с химическим сдвигом 74.0 м. д. (соединение **4g**), а также между протоном с химическим сдвигом 10.52 м. д. и атомом азота с химическим сдвигом 73.6 м. д. (соединение **4h**). Подобный диапазон химических сдвигов ядер ¹⁵N более характерен для вторичных аминов,¹² чем для атомов азота тетразольного цикла, что не противоречит структуре, включающей 1,4-дигидропиримидиновый фрагмент. Согласно данным экспериментов ¹H–¹H NOESY, наблюдается взаимодействие между протоном группы NH дигидропиримидинового цикла (10.54 м. д. для соединения **4g** и 10.52 м. д. для соединения **4h**) и протоном Н-1 бензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолиновой системы (7.73 м. д. для соединений **4g, h**). Близкое пространственное расположение этих резонирующих ядер также свидетельствует в пользу структуры, изображенной на рис. 2.

Результаты эксперимента по двумерной корреляции ¹H–¹³C HMBC, полученные для соединения **4h**, также подтверждают предложенную структуру. В спектре наблюдается взаимодействие между протоном группы NH дигидропиримидинового цикла (10.52 м. д.) и атомами углерода С-6а (106.1 м. д.), С-12а (128.0 м. д.), С-12b (128.7 м. д.) и С-11а (150.9 м. д.), удаленными от

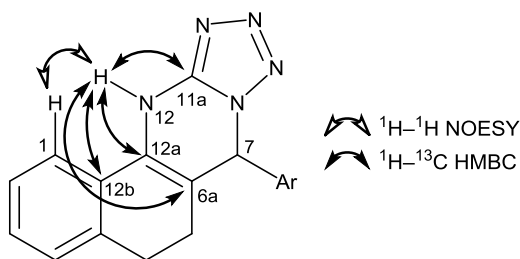


Рисунок 2. Взаимодействие ядер соединений **4g,h** в экспериментах ^1H - ^1H NOESY и ^1H - ^{13}C HMBC.

него на 2–3 связи. В то же время взаимодействие с атомом C-7 (61.2 м. д.), удаленным на 4 связи, отсутствует. Подобная картина взаимодействия ядер не может быть реализована для изомерной структуры, аналогичной соединению **III**. Совокупность всех данных спектроскопии ЯМР позволяет охарактеризовать полученные соединения как 7-арил-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолины.

Таким образом, взаимодействие α -тетралона, 1*H*-тетразол-5-амин и ароматического альдегида, протекающее при микроволновом облучении смеси реагентов при повышенном давлении, является удобным методом синтеза 7-арил-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , а также двумерные спектры ЯМР (^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^1H NOESY (время смещения 0.7 с)) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III. Рабочие частоты 400 МГц (для ядер ^1H), 100 МГц (для ядер ^{13}C) и 40 МГц (для ядер ^{15}N). В качестве растворителя использован ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт ТМС (для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C) и NH_3 (для спектров ЯМР ^{15}N). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Исходный дигидрат 1*H*-тетразол-5-амин (**2**) синтезирован по известной методике,¹³ коммерческий α -тетралон (**1**) (Merck) был предварительно перегнан; растворители и альдегиды, приобретенные у компаний Merck, Aldrich и Acros, использованы без дополнительной очистки. Трехкомпонентная конденсация проведена в микроволновом реакторе Biotage Initiator+. Контроль за ходом реакций осуществлен по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей.

Синтез соединений 4a–m (общая методика). В реакционный сосуд (рабочий объем 5 мл) микроволнового реактора последовательно добавляют 292 мг (2 ммоль) α -тетралона (**1**), 291 мг (2.4 ммоль) дигидрата 1*H*-тетразол-5-амин (**2**), 2 ммоль альдегида **3a–m**, 0.5 мл изопропилового спирта и 0.04 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционный сосуд герметизируют и помещают в микроволновый реактор. Реакцию проводят при перемешивании магнитной мешалкой и облучении микроволнами в течение 30 мин при 130 °С (давление 4 бар). После охлаждения

до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют 5 мл 50% водного этанола, выпавший осадок отфильтровывают и последовательно промывают 50% этанолом (2 × 3 мл), диэтиловым эфиром (2 × 3 мл) и 2 мл ацетона. Полученные соединения высушивают в сушильном шкафу при температуре 80 °С. В большинстве случаев продукты **4a,c–h,j,l,m**, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , содержат >98% основного вещества и не требуют дополнительной очистки. При необходимости (например, соединения **4b,i,k**) целевые продукты перекристаллизовывают из диметилсульфоксида.

7-(4-Метилфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4a). Выход 206 мг (44%), белый порошок, т. пл. 275–278 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.76–1.86 (1*H*, м) и 2.14–2.21 (1*H*, м, 6- CH_2); 2.28 (3*H*, с, CH_3); 2.61–2.69 (1*H*, м) и 2.72–2.80 (1*H*, м, 5- CH_2); 6.43 (1*H*, с, 7- CH); 7.18–7.34 (7*H*, м, *H* Ar); 7.72 (1*H*, д, *J* = 7.4, *H*-1); 10.44 (1*H*, с, *NH*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH_3); 24.2 (C-6); 27.8 (C-5); 61.8 (C-7); 106.7 (C-6a); 122.5 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.7 (C Ar); 127.9 (2C Ar); 128.1 (C Ar); 128.8 (C Ar); 128.9 (C Ar); 130.0 (2C Ar); 136.4 (C Ar); 136.8 (C Ar); 138.7 (C Ar); 150.9 (C-11a). Найдено, *m/z*: 316.1545 [*M*+*H*]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5$. Вычислено, *m/z*: 316.1557.

7-(4-Трифторметилфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4b). Выход 151 мг (20%), белый порошок, т. пл. 268–271 °С (с разл., ДМСО). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.76–1.84 (1*H*, м) и 2.18–2.26 (1*H*, м, 6- CH_2); 2.64–2.75 (1*H*, м) и 2.76–2.83 (1*H*, м, 5- CH_2); 6.66 (1*H*, с, 7- CH); 7.23 (1*H*, д, *J* = 7.1, *H* Ar); 7.28–7.35 (2*H*, м, *H* Ar); 7.60 (2*H*, д, *J* = 8.1, *H* Ar); 7.74 (1*H*, д, *J* = 7.3, *H*-1); 7.78 (2*H*, д, *J* = 8.1, *H* Ar); 10.58 (1*H*, с, *NH*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 24.0 (C-6); 27.7 (C-5); 61.4 (C-7); 105.7 (C-6a); 122.6 (C Ar); 124.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 272.1$, CF_3); 126.5 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$, 2*C* $\text{CH}(\text{CF}_3)$); 127.0 (C Ar); 128.2 (2C Ar); 128.7 (C Ar); 129.0 (3C Ar); 129.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.0$, $\text{C}(\text{CF}_3)$); 136.4 (C Ar); 143.9 (C Ar); 151.0 (C-11a). Найдено, *m/z*: 392.1078 [*M*+*Na*]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{Na}$. Вычислено, *m/z*: 392.1094.

7-(2-Фторфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4c). Выход 253 мг (40%), белый порошок, т. пл. 279–281 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.78–1.87 (1*H*, м) и 2.17–2.25 (1*H*, м, 6- CH_2); 2.63–2.70 (1*H*, м) и 2.75–2.83 (1*H*, м, 5- CH_2); 6.72 (1*H*, с, 7- CH); 7.22–7.34 (5*H*, м, *H* Ar); 7.42–7.46 (2*H*, м, *H* Ar); 7.71 (1*H*, д, *J* = 7.2, *H*-1); 10.50 (1*H*, с, *NH*). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 23.9 (C-6); 27.7 (C-5); 57.2 (C-7); 105.0 (C-6a); 116.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 20.6$, $\text{C}(\text{CF})$); 122.4 (C Ar); 125.5 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.7$, C Ar); 126.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 11.7$, C Ar); 127.3 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.8 (C Ar); 128.9 (C Ar); 130.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$, C Ar); 131.7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$, C Ar); 136.3 (C Ar); 151.1 (C-11a); 160.8 (д, $^1J_{\text{CF}} = 248.0$, CF). Найдено, *m/z*: 320.1289 [*M*+*H*]⁺. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_5$. Вычислено, *m/z*: 320.1306.

7-(3-Фторфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4d). Выход 330 мг (52%), белый порошок, т. пл. 278–280 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.79–1.87 (1*H*, м) и 2.17–2.25

(1H, м, 6-CH₂); 2.63–2.71 (1H, м) и 2.74–2.82 (1H, м, 5-CH₂); 6.54 (1H, с, 7-CH); 7.17–7.34 (6H, м, H Ar); 7.41–7.48 (1H, м, H Ar); 7.74 (1H, д, $J = 7.3$, H-1); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 24.0 (C-6); 27.7 (C-5); 61.4 (C-7); 105.9 (C-6a); 115.0 (д, $^2J_{CF} = 22.0$, $\underline{CH}(CF)$); 116.3 (д, $^2J_{CF} = 21.3$, $\underline{CH}(CF)$); 122.6 (C Ar); 124.1 (д, $^4J_{CF} = 2.9$, C Ar); 127.0 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.7 (C Ar); 128.9 (C Ar); 131.6 (д, $^3J_{CF} = 8.8$, C Ar); 136.4 (C Ar); 142.3 (д, $^3J_{CF} = 6.6$, C Ar); 151.0 (C-11a); 162.8 (д, $^1J_{CF} = 245.0$, CF). Найдено, m/z : 320.1296 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅FN₅. Вычислено, m/z : 320.1306.

7-(4-Фторфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4e). Выход 293 мг (46%), белый порошок, т. пл. 275–277 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.78–1.86 (1H, м) и 2.15–2.23 (1H, м, 6-CH₂); 2.64–2.71 (1H, м) и 2.74–2.82 (1H, м, 5-CH₂); 6.53 (1H, с, 7-CH); 7.20–7.35 (5H, м, H Ar); 7.38–7.44 (2H, м, H Ar); 7.73 (1H, д, $J = 7.3$, H-1); 10.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 24.1 (C-6); 27.7 (C-5); 61.2 (C-7); 106.3 (C-6a); 116.3 (2C, д, $^2J_{CF} = 22.1$, $\underline{CH}(CF)$); 122.5 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.9 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.8 (C Ar); 128.9 (C Ar); 130.2 (2C, д, $^3J_{CF} = 8.8$, C Ar); 135.9 (д, $^4J_{CF} = 2.9$, C Ar); 136.4 (C Ar); 150.9 (C-11a); 162.6 (д, $^1J_{CF} = 245.1$, CF). Найдено, m/z : 320.1292 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅FN₅. Вычислено, m/z : 320.1306.

7-(2-Хлорфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4f). Выход 262 мг (39%), белый порошок, т. пл. 276–281 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.70–1.78 (1H, м) и 2.13–2.20 (1H, м, 6-CH₂); 2.61–2.68 (1H, м) и 2.74–2.82 (1H, м, 5-CH₂); 6.83 (1H, с, 7-CH); 7.19–7.57 (7H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 7.4$, H-1); 10.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (80 °С), δ, м. д. (J , Гц): 23.9 (C-6); 27.7 (C-5); 60.2 (C-7); 105.1 (C-6a); 122.5 (C Ar); 126.9 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.4 (C Ar); 128.7 (C Ar); 128.8 (2C Ar); 130.7 (C Ar); 131.1 (C Ar); 131.3 (C Ar); 133.0 (C Ar); 136.0 (C Ar); 136.4 (C Ar); 151.4 (C-11a). Найдено, m/z : 336.0999 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅ClN₅. Вычислено, m/z : 336.1010.

7-(3-Хлорфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4g). Выход 268 мг (42%), белый порошок, т. пл. 275–282 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.78–1.86 (1H, м) и 2.17–2.24 (1H, м, 6-CH₂); 2.64–2.72 (1H, м) и 2.73–2.82 (1H, м, 5-CH₂); 6.54 (1H, с, 7-CH); 7.23–7.35 (4H, м, H Ar); 7.41–7.47 (3H, м, H Ar); 7.73 (1H, д, $J = 7.0$, H-1); 10.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 24.0 (C-6); 27.7 (C-5); 61.3 (C-7); 105.8 (C-6a); 122.6 (C Ar); 126.7 (C Ar); 127.0 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.7 (C Ar); 129.0 (C Ar); 129.4 (C Ar); 131.5 (C Ar); 134.1 (C Ar); 136.4 (C Ar); 141.9 (C Ar); 150.1 (C-11a). Найдено, m/z : 336.0994 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅ClN₅. Вычислено, m/z : 336.1010.

7-(4-Хлорфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4h). Выход 331 мг (49%), белый порошок, т. пл. 273–275 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.77–1.85 (1H, м) и 2.15–2.23 (1H, м, 6-CH₂); 2.63–2.81 (2H, м, 5-CH₂); 6.54 (1H, с, 7-CH); 7.22–7.35 (3H, м, H Ar); 7.38 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.47 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.73 (1H, д, $J = 7.2$,

H-1); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 24.1 (C-6); 27.7 (C-5); 61.2 (C-7); 106.1 (C-6a); 122.5 (C Ar); 127.0 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.7 (C Ar); 128.9 (C Ar); 129.5 (2C Ar); 130.0 (2C Ar); 134.0 (C Ar); 136.4 (C Ar); 138.5 (C Ar); 150.9 (C-11a). Найдено, m/z : 336.0997 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅ClN₅. Вычислено, m/z : 336.1010.

7-(2,6-Дихлорфенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4i). Выход 40 мг (5%), белый порошок, т. пл. 300–303 °С (с разл., ДМСО). По данным спектра ЯМР ¹H, содержание основного вещества 94%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.70–1.78 (1H, м) и 2.10–2.17 (1H, м, 6-CH₂); 2.61–2.69 (1H, м) и 2.77–2.85 (1H, м, 5-CH₂); 7.22 (1H, д, $J = 6.8$, H Ar); 7.26–7.34 (2H, м, H Ar); 7.35 (1H, с, 7-CH); 7.44–7.49 (2H, м, H Ar); 7.66–7.68 (1H, м, H Ar); 7.69 (1H, д, $J = 7.2$, H-1); 10.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.3 (C-6); 27.6 (C-5); 58.05 (C-7); 103.0 (C-6a); 122.3 (C Ar); 127.0 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.7 (C Ar); 128.9 (C Ar); 129.2 (C Ar); 129.6 (C Ar); 131.2 (C Ar); 131.4 (C Ar); 132.1 (C Ar); 135.1 (C Ar); 135.9 (C Ar); 136.3 (C Ar); 151.8 (C-11a). Найдено, m/z : 392.0423 [M+Na]⁺. C₁₈H₁₃Cl₂N₅Na. Вычислено, m/z : 392.0440.

7-(2-Метоксифенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4j). Выход 138 мг (21%), белый порошок, т. пл. 274–276 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.74–1.82 (1H, м) и 2.14–2.21 (1H, м, 6-CH₂); 2.57–2.64 (1H, м) и 2.71–2.80 (1H, м, 5-CH₂); 3.69 (3H, с, CH₃O); 6.64 (1H, с, 7-CH); 6.96 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.05 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.19–7.36 (5H, м, H Ar); 7.71 (1H, д, $J = 7.4$, H-1); 10.33 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (80 °С), δ, м. д.: 24.0 (C-6); 27.8 (C-5); 56.3 (CH₃O); 58.0 (C-7); 106.3 (C-6a); 112.6 (C Ar); 121.2 (C Ar); 122.4 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.1 (C Ar); 127.7 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.6 (C Ar); 129.1 (C Ar); 129.6 (C Ar); 130.7 (C Ar); 136.3 (C Ar); 151.6 (C-11a); 157.7 ($\underline{C}(\text{OCH}_3)$). Найдено, m/z : 354.1310 [M+Na]⁺. C₁₉H₁₇N₅NaO. Вычислено, m/z : 354.1325.

7-(3-Метоксифенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4k). Выход 256 мг (39%), белый порошок, т. пл. 252–257 °С (с разл., ДМСО). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.80–1.88 (1H, м) и 2.17–2.25 (1H, м, 6-CH₂); 2.62–2.70 (1H, м) и 2.73–2.81 (1H, м, 5-CH₂); 3.74 (3H, с, CH₃O); 6.44 (1H, с, 7-CH); 6.86 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 6.92–6.95 (2H, м, H Ar); 7.23 (1H, д, $J = 6.9$, H Ar); 7.26–7.35 (3H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 7.2$, H-1); 10.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (80 °С), δ, м. д.: 24.1 (C-6); 27.8 (C-5); 55.6 (CH₃O); 61.9 (C-7); 106.6 (C-6a); 114.1 (C Ar); 114.3 (C Ar); 119.9 (C Ar); 122.5 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.7 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.8 (2C Ar); 130.7 (C Ar); 136.4 (C Ar); 141.2 (C Ar); 151.0 (C-11a); 160.0 ($\underline{C}(\text{OCH}_3)$). Найдено, m/z : 354.1309 [M+Na]⁺. C₁₉H₁₇N₅NaO. Вычислено, m/z : 354.1325.

7-(4-Метоксифенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]-тетразоло[5,1-*b*]хиназолин (4l). Выход 261 мг (39%), белый порошок, т. пл. 270–274 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.79–1.87 (1H, м) и 2.13–2.21 (1H, м, 6-CH₂); 2.63–2.70 (1H, м) и 2.73–2.81 (1H, м, 5-CH₂); 3.74 (3H, с, CH₃O); 6.42 (1H, с, 7-CH); 6.94 (2H,

д, $J = 6.9$, H Ar); 7.22–7.34 (5H, м, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 7.4$, H-1); 10.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (80 °C), δ , м. д.: 24.2 (C-6); 27.8 (C-5); 55.6 (CH₃O); 61.5 (C-7); 106.8 (C-6a); 114.8 (2C Ar); 122.4 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.7 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.8 (C Ar); 128.9 (C Ar); 129.3 (2C Ar); 131.7 (C Ar); 136.4 (C Ar); 150.8 (C-11a); 160.0 (C(OCH₃)). Найдено, m/z : 354.1321 [M+Na]⁺. C₁₉H₁₇N₅NaO. Вычислено, m/z : 354.1325.

7-(3-Тиенил)-5,6,7,12-тетрагидробензо[*h*]тетразоло-[5,1-*b*]хиназолин (4m). Выход 172 мг (28%), светло-серый порошок, т. пл. 271–274 °C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.88–1.96 (1H, м) и 2.18–2.26 (1H, м, 6-CH₂); 2.67–2.82 (2H, м, 5-CH₂); 6.60 (1H, с, 7-CH); 6.95 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 1.2$, H Ar); 7.22–7.34 (3H, м, H Ar); 7.54 (1H, д, д, $J = 5.0$, $J = 3.0$, H Ar); 7.68 (1H, д, д, $J = 3.0$, $J = 1.3$, H Ar); 7.71 (1H, д, $J = 7.2$, H-1); 10.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (80 °C), δ , м. д.: 24.2 (C-6); 27.8 (C-5); 57.3 (C-7); 106.3 (C-6a); 122.5 (C Ar); 125.4 (C Ar); 126.6 (C Ar); 127.0 (C Ar); 127.6 (C Ar); 128.1 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.8 (C Ar); 128.9 (C Ar); 136.4 (C Ar); 140.3 (C Ar); 150.8 (C-11a). Найдено, m/z : 330.0771 [M+Na]⁺. C₁₆H₁₃N₅NaS. Вычислено, m/z : 330.0784.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **4a–m**, спектры ^1H – ^{15}N HSQC, ^1H – ^1H NOESY соединений **4g,h** и спектры ^1H – ^{13}C HMBC соединения **4h**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-50-00069).

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры высокого разрешения) проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ "Магнитно-резонансные методы исследования" и "Методы анализа состава вещества".

Список литературы

1. Malinakova, H. C. *Rep. Org. Chem.* **2015**, 5, 75.
2. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
3. Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8323.
4. Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 371.
5. Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.
6. Gore, R. P.; Rajput, A. P. *Drug Invent. Today* **2013**, 5, 148.
7. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Boron, S. Yu.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A. *Mol. Diversity* **2011**, 15, 189.
8. Kidwai, M.; Chauhan, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 377, 1.
9. Desenko, S. M.; Orlov, V. D.; Getmanskii, N. V.; Shishkin, O. V.; Lindeman, S. V.; Struchkov, Yu. T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 406. [*Химия гетероцикл. соединений* **1993**, 481.]
10. Kolosov, M. A.; Shvets, E. H.; Kulyk, O. G.; Orlov, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 1052. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 1052.]
11. Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1363.
12. Сильверстейн, Р.; Вебстер, Ф.; Кимл, Д. *Спектрометрическая идентификация органических соединений*; БИНОМ. Лаборатория знаний: Москва, 2011, с. 364.
13. Фрумина, Н. С.; Петрова, Г. С.; Горюнова, Н. Н. В кн. *Методы получения химических реактивов и препаратов*; Ластовский, Р. П., Ред.; ИРЕА: Москва, 1967, вып. 15, с. 27.