

УДК 547.796.1

СИНТЕЗ 7-АРИЛ-6,7-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИН-5(4*H*)-ОНІВ

Н.В.Світлична, В.В.Бородіна, В.В.Ліпсон*/**, В.І.Мусатов**

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України»
61002, м. Харків, вул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

* Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

** ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України

Ключові слова: 1*H*-тетразол-5-амін; 1,3-карбонільні біелектрофіли; метилцинамат; арилметиліденмалонові кислоти; арилметиліденпохідні 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону; кислота Мельдрума; 6,7-дигідро-7-арилтетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они; синтез; фармакологічна активність

Циклоконденсації 1*H*-тетразол-5-аміну з метилцинаматами, арилметиліденмалоновими кислотами та арилметиліденпохідними 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислоти Мельдрума) відбуваються регіоселективно та приводять до утворення 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів. Направленість формування піримідинового кільця відповідає взаємодії атома карбону у β-положенні ненасиченої карбонільної сполуки з ендоциклічним атомом нітрогену, а карбонільної групи – з аміногрупою в молекулі аміноазолу. Сполук ізомерної будови в жодному з експериментів не виявлено. Склад та будову вперше синтезованих тетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії (ІЧ), ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР ¹H) та мас-спектрометрії. Віртуальний скринінг 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів, проведений із використанням програми PASS за 780 видами фармакологічної дії, засвідчив, що ці сполуки доцільно тестувати за показниками анальгетичної активності, а також як потенційні засоби для лікування серцевої недостатності.

SYNTHESIS OF 7-ARYL-6,7-DIHYDROTETRAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDIN-5(4*H*)-ONES

N.V.Svitlichna, V.V.Borodina, V.V.Lipson, V.I.Musatov

Key words: 1*H*-tetrazol-5-amine; 1,3-carbonyl bielectrophiles; methylcinnamates; arylmethylidenmalonic acids; arylmethyliden derivatives of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione; Meldrum's acid; 6,7-dihydro-7-aryltetrazolo [1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones; synthesis; pharmacological activity

Cyclocondensations of 1*H*-tetrazol-5-amine with methylcinnamates, arylmethyliden malonic acids and arylmethyliden derivatives of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (Meldrum's acid) proceed regioselectively and lead to formation of 7-aryl-6,7-dihydro-7-aryltetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones. The direction of cyclization corresponds to the interaction of the carbon atom in β-position of the unsaturated carbonyl compounds with the endocyclic nitrogen atom and the carbonyl group with amino group in the aminoazole molecule. Compounds of the isomeric structure in any of the experiments have been not identified. The structures and composition of the newly synthesized tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones have been confirmed by elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance on protons (¹H NMR) and mass spectra data. Virtual screening of 7-aryl-6,7-dihydro-7-aryltetrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5(4*H*)-ones carried out using the PASS programme for 780 types of the pharmacological action has demonstrated that it is expedient to test these compounds by their analgesic and anti-inflammatory activity, as well as as potential agents for the treatment of heart failure.

СИНТЕЗ 7-АРИЛ-6,7-ДИГИДРОТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИН-5(4*H*)-ОНІВ

Н.В.Світлична, В.В.Бородіна, В.В.Ліпсон, В.І.Мусатов

Ключевые слова: 1*H*-тетразол-5-амин; 1,3-карбонильные биелектрофилы; метилцинаматы; арилметиліденмалонові кислоти; арилметиліденпроизводные 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діона; кислота Мельдрума; 6,7-дигідро-7-арилтетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они; синтез; фармакологіческая активність

Циклоконденсації 1*H*-тетразол-5-аміна з метилцинаматами, арилметиліденмалоновими кислотами та арилметиліденпроизводними 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діона (кислоти Мельдрума) происходять регіоселективно і приводять до утворення 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів. Направленість формування піримідинового кільця відповідає взаємодії атома вуглецю, що знаходиться в β-положенні ненасиченого карбонільного зв'язування, з ендоциклічним атомом азота, а карбонільної групи – з аміногрупою в молекулі аміноазолу. Сполук ізомерної будови в жодному з експериментів не виявлено. Склад та будову вперше синтезованих тетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії (ІК), ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР ¹H) та мас-спектрометрії. Віртуальний скринінг отриманих 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів, проведений з використанням програми PASS по 780 видам фармакологічного діяння, показав, що ці зв'язування цілком доцільно тестувати за показниками анальгетичної та протизапальної активності, а також як потенційні засоби для лікування серцевої недостатності.

Тетразольний цикл є ізостером карбоксильної групи, який широко використовується у синтезі біологічно активних сполук і входить до складу сучасних високоефективних антигіпертензивних засобів – антагоністів рецепторів ангіотензину II – сартанів. Серед конденсованих похідних тетразолу, зокрема тетразола[1,5-*a*]піримідинів також відомі антагоністи зазначених рецепторів [1], інгібітори ксантиноксидази, що перешкоджають утворенню сечових конкрементів та накопиченню сечової кислоти у сироватці та нирках [2], інгібітори NO-синтетази – сполуки з протизапальними і анальгетичними властивостями, здатні загальмувати розвиток септичного шоку або захворювань аутоімунної природи [3]. Тому пошук доступних, регіоскерованих методів побудови вказаних систем має певне практичне значення.

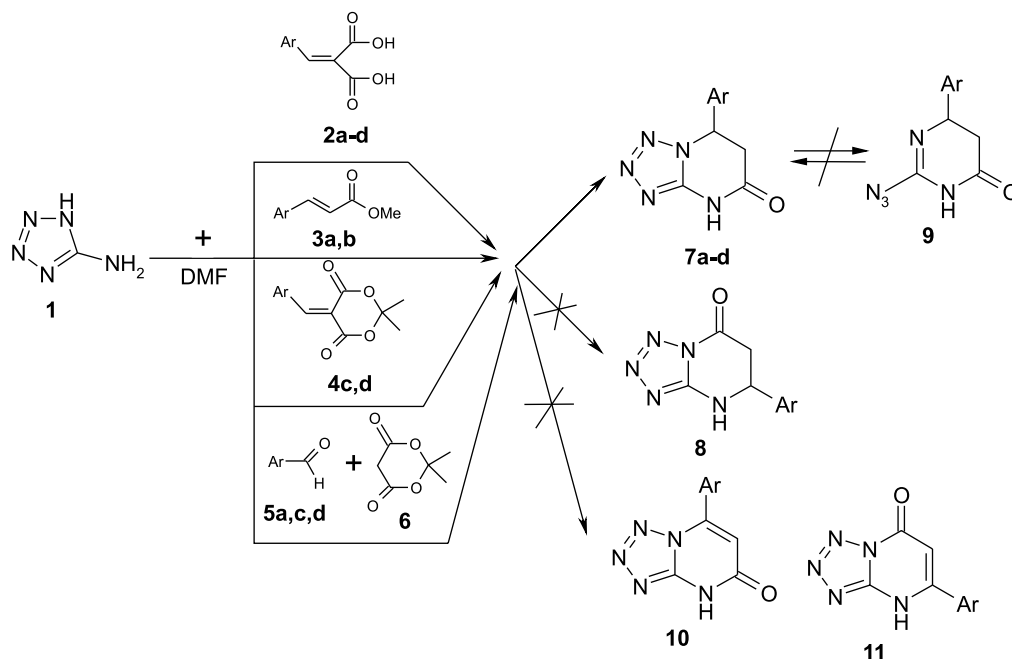
На сьогодні є два основні підходи до синтезу тетразолпіримідинів з арильними замісниками в азиновому циклі. Перший пов'язаний з побудовою тетразольного циклу до вже існуючого піримідинового [4, 5]. Але його недоліком є використання важкодоступних аміно- і гідразінопіримідинів. Другий ґрунтується на реакціях 5-амінотетразолу з карбонільними 1,3-біелектрофільними сполуками або їх синтетичними попередниками [6-8]. Втім при застосуванні несиметричних біелектрофілів ймовірно утворення сумішей ізомерних тетразолпіримідинів, тому важливо виявити такі С-3 синтони, які б забезпечували регіоселективність у формуванні піримідинового циклу. Мета даного дослідження полягає у встановленні направленості взаємодії 5-амінотетразолу з естерами заміщених коричневих кислот, арилметиліденмалоновими кислотами та аналогічними

похідними 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислоти Мельдрума) у різних умовах.

При тривалому (впродовж 2-2,5 год) кип'ятінні еквімольних кількостей 1*H*-тетразол-5-аміну **1** з арилметиліденмалоновими кислотами **2a-d**, метилцинаматами **3a,b**, арилметиліденпохідними кислоти Мельдрума **4c,d**, а також з синтетичними попередниками останніх – бензальдегідами **5a,c,d** і діоксандіоном **6** у диметилформаміді утворюються 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-они **7a-d** [9]. Сполук ізомерної будови **8** в жодному з експериментів не виявлено (схема).

Одержати тетразолпіримідини **7** у м'яких умовах – при кип'ятінні аміну **1** з карбонільними біелектрофілами у спиртовому середовищі (MeOH, EtOH, *i*-PrOH) не вдалося. В усіх випадках з реакційної суміші виділені вихідні речовини або їх суміші з відповідними коричневими кислотами – продуктами декарбоксилювання сполук **2** або ретро-розпаду іліденових похідних **4**.

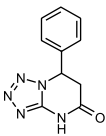
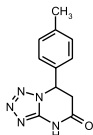
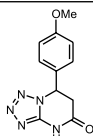
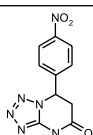
Склад та будову вперше синтезованих тетразолпіримідинонів **7a-d** доведено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹H та мас-спектральними методами. Вибір між 5- **7** та 7-оксоізомерами **8** здійснено шляхом порівняння ІЧ і ЯМР ¹H спектрів з відповідними даними для їх найближчих структурних аналогів – похідних дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5- та -7-онів, описаних раніше [10, 11]. Наявність у ІЧ-спектрах сполук **7a-d** смуг поглинання при 3492-2784 (NH-зв'язана), 1696-1712 («амід I»), 1520-1542 см⁻¹ («амід II») свідчить на користь лактамного характеру частково відновленого піримідинового кільця. Для 1,2,4-триазольних аналогів сполук альтернатив-



2-5,7: **a** Ar= C₆H₅, **b** Ar= C₆H₄-4-Me, **c** Ar= C₆H₄-4-OMe, **d** Ar= C₆H₄-4-NO₂

Таблиця

Передбачувана біологічна активність сполук **7a-d** за програмою PASS

Сполука, №	Сполука	P _a	P _i	Активність
7a		0,943	0,003	Heart failure treatment
		0,854	0,004	Analgesic, non-opioid
		0,839	0,005	Analgesic
7b		0,918	0,003	Heart failure treatment
		0,819	0,005	Analgesic, non-opioid
		0,806	0,005	Analgesic
7c		0,893	0,003	Heart failure treatment
		0,765	0,005	Analgesic, non-opioid
		0,758	0,006	Analgesic
7d		0,901	0,003	Heart failure treatment
		0,725	0,005	Analgesic, non-opioid
		0,708	0,009	Analgesic

P_a – вірогідність наявності активності; P_i – вірогідність відсутності активності

ної будови **8** з карбонільною групою у 7-му положенні біциклічної системи валентні коливання C=O виявляються в області значно більших хвильових чисел 1724-1760 см⁻¹ [10-12]. Відсутність прояву коливань N₃-фрагмента при 2120-2166 см⁻¹ спростовує існування тетразольного циклу в азидній формі **9** [13].

У спектрах ЯМР ¹H тетразоліпіримідинонів **7** хімічний зсув протону NH-групи зареєстровано в інтервалі 11.14-12.32 м.ч., що типово для 5-оксопохідних. У випадку 7-оксоізомерів будови **8** резонанс цієї групи слід очікувати у більш сильному полі при 8.44-9.00 м.ч. [10-12]. Окрім цього, у спектрах ЯМР ¹H присутні сигнали усіх протонівмісних груп (див. експериментальну частину). Наявність сигналів фрагмента C⁶H₂-C⁷H, які утворюють АВХ систему, однозначно підтверджує частково гідрогенізований характер азинового циклу і спростовує структури **10,11**.

Позаекспериментальний скринінг 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів **7a-d**, проведений із використанням програми PASS [14], засвідчив, що ці сполуки доцільно вивчати за показниками протизапальної та анальгетичної активності, а також як потенційні засоби лікування серцевої недостатності (таблиця). Ці результати повністю збігаються з даними літературного пошуку, наведеними у вступі.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровано на спектрометрі Record M-82 для таблеток КВг, ЯМР ¹H спектри – на спектрометрі Varian-200 для розчинів у DMSO-d₆,

внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри виміряні на хромато-мас-спектрометрі Varian 1200 L при прямому введенні зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга – 70 eV. Елементний аналіз виконано на приладі Euro AE-3000. Температури плавлення визначені на блоці Кофлера.

Циклоконденсації 1*H*-тетразол-5-аміну **1** з карбонільними 1,3-біелектрофілами (загальні методики).

A. Суміш 2 ммоль (0,17 г) амінотетразолу **1** та 2 ммоль арилметиліденмалонової кислоти **2** у 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 2 год, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, осад тетразоліпіримідинону **7** відфільтровують.

B. Суміш 2 ммоль (0,17 г) амінотетразолу **1** і 2 ммоль естеру коричної кислоти **3** в 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 2,5 год, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, осад сполуки **7** відфільтровують та висушують.

C. Суміш 1 ммоль (0,09 г) амінотетразолу **1** з 1 ммоль арилметиліденпохідної кислоти Мельдрума **4** у 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 2 год, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, осад сполуки **7** відфільтровують, кристалізують з 2-пропанолу.

D. Суміш 1 ммоль (0,09 г) амінотетразолу **1**, 1 ммоль альдегіду **5** та 1 ммоль (0,14 г) кислоти Мельдрума **6** у 1 мл ДМФА кип'ятять впродовж 2 год, охолоджують, додають 5 мл 2-пропанолу, осад сполуки **7** відфільтровують та висушують.

6,7-Дигідро-7-фенілтетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-он **7a.** Вихід – 63% (A), 68% (B), 74% (D), Т.пл. – 240-242°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3492-2960 (NH,

Н-зв'яз.), 1700 (C=O-«амід І»), 1540 (CN, NH-«амід II»). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.09, 3.29 д.д (2H, C $^6\text{H}_2$, $J_{\text{AX}} = 6.8$, $J_{\text{BX}} = 7.2$, $J_{\text{AB}} = -16.2$ Гц), 6.04 т (1H, C ^7H), 7.27-7.39 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 11.89 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ (%)): 215[M] $^+$ (24), 186(28), 149(27), 104(75), 77(50). Знайдено, %: С 55,88; Н 4,17; N 32,60. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 55,81; Н 4,19; N 32,56.

6,7-Дигідро-7-(4-метилфеніл)тетразоло [1,5-а]піримідин-5(4H)-он 7b. Вихід – 72% (А), 56% (В), Т.пл. – 206-208°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3448-2840 (NH, Н-зв'яз.), 1712 (C=O-«амід І»), 1540 (CN, NH-«амід II»). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.85 с (3H, CH_3), 3.07, 3.25 д.д (2H, C $^6\text{H}_2$, $J_{\text{AX}} = 7.4$, $J_{\text{BX}} = 6.6$, $J_{\text{AB}} = -16.4$ Гц), 5.99 т (1H, C ^7H), 7.20 д.д (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.2$ Гц), 11.14 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ (%)): 229[M] $^+$ (30), 200(38), 163(29), 118(85), 91(49). Знайдено, %: С 57,62; Н 4,82; N 30,58. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С 57,64; Н 4,80; N 30,57.

6,7-Дигідро-7-(4-метоксифеніл)тетразоло [1,5-а]піримідин-5(4H)-он 7c. Вихід – 63% (А), 65% (С), 65% (D), Т.пл. – 202-204°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3468-2840 (NH, Н-зв'яз.), 1706 (C=O-«амід І»), 1542 (CN, NH-«амід II»). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.16, 3.41 д.д (2H, C $^6\text{H}_2$, $J_{\text{AX}} = 7.4$, $J_{\text{BX}} = 6.8$, $J_{\text{AB}} = -16.2$ Гц), 3.74 с (3H, OCH_3), 5.96 т (1H, C ^7H), 7.00-7.74 д.д (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8.8$ Гц), 12.04 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ (%)): 245[M] $^+$ (33), 216(25), 179(31), 134(78), 107(53). Знайдено, %: С 53,90; Н 4,47; N 28,54. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: С 53,88; Н 4,49; N 28,57.

6,7-Дигідро-7-(4-нітрофеніл)тетразоло [1,5-а]піримідин-5(4H)-он 7d. Вихід – 65% (А),

75% (С), 78% (D), Т.пл. – 260-264°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3484-2784 (NH, Н-зв'яз.), 1696 (C=O-«амід І»), 1520 (CN, NH-«амід II»), 1348 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.16, 3.41 д.д (2H, C $^6\text{H}_2$, $J_{\text{AX}} = 8.0$, $J_{\text{BX}} = 6.6$, $J_{\text{AB}} = -16.4$ Гц), 6.19 т (1H, C ^7H), 7.58-8.29 д.д (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8$ Гц), 12.32 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$ (%)): 260[M] $^+$ (34), 231(38), 194(31), 149(77), 122(56). Знайдено, %: С 46,13; Н 3,10; N 32,30. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$. Розраховано, %: С 46,15; Н 3,08; N 32,31.

Висновки

1. Циклоконденсації 1H-тетразол-5-аміну з арилметиліденмалоновими кислотами, естерами заміщених коричних кислот, арилметиліденпохідними кислоти Мельдрума та їх синтетичними попередниками – ароматичними альдегідами та ізопропіліденмалонатом є регіоселективними і завершуються утворенням 7-арилзаміщених дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-онів.

2. Направленість утворення піримідинового кільця відповідає взаємодії атома карбону у β -положенні ненасиченої карбонільної сполуки з ендодіциклічним атомом нітрогену, а карбонільної групи – з аміногрупою в молекулі аміноазолу.

3. Віртуальний скринінг 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-онів, проведений із використанням програми PASS, засвідчив, що ці сполуки доцільно вивчати за показниками протизапальної та аналгетичної активності, а також як потенційні засоби для лікування серцевої недостатності.

Література

1. Pat. US 5231094. – Publ. 27.07.93. Chem. Abstr., 1994, Vol. 120, 8611 p.
2. Pat. WO 9617610. – Publ. 13.06.96. Chem. Abstr., 1996, Vol. 125, 132770 p.
3. Pat. JP 11029480. – Publ. 02.02.99. Chem. Abstr., 1999, Vol. 130, 191897 p.
4. Ivashchenko A. V., Garicheva O. N. Khimiya geterocyclicheskikh soedinenij – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1982, No.5, pp.579-600.
5. Kanno H., Yamaguchi H., Ichikawa Y., Isoda S. A reagent, ethyl 2-(2-tret-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-3-(dimethylamino)acrylate (DMTE), for facile synthesis of 2,3-(ring fused)-5-(5-tetrazolyl)-4H-pyrimidin-4-one derivatives, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1991, Vol. 39, No.5, pp.1099-1105.
6. Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. Azaheterocycles based on a,b-unsaturated carbonyls. Springer, 2008, 212 p.
7. Pat. UA 48132. – Publ. 15.08.02, No.96104029. – www.ukrpatent.org
8. Zeng L.-Y., Cai C. Iodine catalyzed one-pot multicomponent synthesis of a library of compounds containing tetrazolo[1,5-a]pyrimidine core. China Journal of Combinatorial Chemistry, 2010, Vol. 12, No.1, pp.35-40.
9. Pat. 52485 (2010) Ukraine. B. V., 2010, No.16.
10. Lipson V. V., Desenko S. M., Borodina V. V., Shirobokova M. G., Karnozhitskaya T. M., Musatov V. I., Kravchenko S. V. Khimiya geterocyclicheskikh soedinenij – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, No.2, pp.246-251.
11. Lipson V. V., Shirobokova M. G., Borodina V. V. Ukrainiskij khimicheskij zhurnal – Ukrainian Chemical Journal, 2005, No.6, pp.95-99.
12. Lipson V. V. Azoloazinovye sistemy s chastichno gidrirovannym azinovym tsiklom. (Metody sinteza, khimicheskie svoystva i farmakologicheskaya aktivnost' azolopiridinov, -pirimidinov i -piridazinov). – Azoloazine systems with partially hydrogenated azine cycle. (Methods of synthesis, chemical properties and pharmacological activity azolopyridines, -pyrimidines and -pyridazines), Moscow, Palmarium Academic Publ., 2012, 395 p.
13. Bellamy L. J. The Infrared Spectra of Complex Molecules. Vol. 2. London, Chapman and Hall, 1980, 299 p.
14. www.ibm.msk.ru/pass

Надійшла до редакції 05.02.2014 р.