

УДК 54.052:547.551.42

## ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ 1-ЗАМІЩЕНИХ-5-АМІНО-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1Н)- 4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В.А.Георгіянец, С.В.Плис, Л.О.Перехода

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua

*Ключові слова: синтез; похідні 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот; перегрупування Димрота; ацилювання*

**Синтезовані похідні 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот. Структура підтверджена методом ЯМР-спектроскопії. Обговорюються хімічні перетворення синтезованих сполук в умовах реакції ацилювання та перегрупування Димрота.**

### CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 1-SUBSTITUTED-5-AMINO-1,2,3-TRIAZOL(1H)-4-CARBOXYLATES DERIVATIVES

**V.A.Georgiyants, S.V.Plys, L.A.Perekhoda**

**The series of 1-substituted-5-amino-1,2,3-triazol(1H)-4-carboxylates derivatives has been synthesized. The structure has been confirmed by the method of NMR-spectroscopy. Chemical transformations of the compounds synthesized in the conditions of the acylation reaction and the Dymrot rearrangement have been discussed.**

### ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ-5-АМИНО-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1Н)-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**В.А.Георгиянец, С.В.Плис, Л.А.Перехода**

**Синтезированы производные 1-замещенных-5-амино-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбоновых кислот. Структура подтверждена методом ЯМР-спектроскопии. Обсуждаются химические превращения синтезированных соединений в условиях реакции ацилирования и перегруппировки Димрота.**

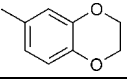
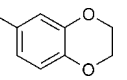
Дія ксенобіотиків на живий організм залежить від багатьох факторів. На теперішній час вже достеменно відомо, що незначні зміни в хімічній будові можуть призвести до будь-яких змін фармакологічного ефекту — від незначного зменшення або збільшення до повної втрати або появи іншої активності, іноді навіть протилежної [1]. Для детального вивчення фармакологічних властивостей груп хімічних речовин доцільним є не тільки вивчення біологічної активності, але й встановлення впливу на цю активність незначних змін у будові. Звичайно, кожне введене до молекули угруповання несе зміни і певні хімічні, фізико-хімічні властивості, за рахунок чого і відбуваються зміни у впливі речовини на живий організм [2-5]. І для того, щоб група потенційних біологічно активних сполук була вивчена якомога детальніше, доцільним є здійснення усіх можливих хімічних перетворень, що можуть збільшити або змінити фармакологічну активність, зменшити токсичність нових синтетичних субстанцій. Синтезовані нами раніше похідні 1-бензил-5-аміно-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот показали себе перспективними біологічно активними речовинами з переважною дією на центральну нервову систему [6]. Як відомо, аміногрупа у структурі

органічних речовин має гідрофільні властивості та сприяє зниженню ліпофільних властивостей, що є необхідними для проходження через гематоенцефалічний бар'єр [7]. Тому ми поставили задачу заміщення вільної аміногрупи у синтезованих раніше сполуках. З урахуванням вивчення реакцій, притаманних для похідних амінотриазолів, нами було здійснено спробу заміщення аміногрупи в 5 положенні шляхом ацилювання та перегрупування Димрота.

У лікарських препаратах, що діють на ЦНС у більшості випадків, ця функціональна група є ацильованою [8]. Крім того, це дозволяє знизити небажану та досить високу основність синтезованих речовин. Оскільки похідні 1,2,3-триазолу зазвичай є дуже стійкими для хімічних перетворень [9], існувала вірогідність, що реакція могла не відбутись. Наші побоювання підтвердились, і після обробки синтезованих похідних 1-бензил-5-аміно-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот ацетилхлоридом нами були виділені вихідні речовини. Крім хімічної інертності взагалі похідних 1,2,3-триазолу, ми пояснюємо цей факт просторовими утрудненнями. Вірогідно, бензильний радикал, розташований поруч з аміногрупою з одного боку, та об'ємний амідний замісник — з іншого

Таблиця 1

Характеристики похідних 1-арил-5-аміно- та 5-ариламіно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот

Сполука	R	R <sup>1</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Вирах. % N	Брутто-формула	Знайд. % N
3а	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (3)	CH <sub>3</sub> (4)	67	163-164	22,79	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O	23,0
3б	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (4)C1(3)	C1(4)	58	154-156	19,33	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	19,7
3в	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (3,5)	C1(4)	55	176-178	18,74	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	18,9
3г		C1(4)	61	182-184	23,49	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	23,7
3д	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub> (3)	C1(4)	51	180-182	19,46	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> OS	19,5
3е	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C1(4)	C1(4)	59	147-149	19,33	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	19,5
3ж	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F(4)	C1(4)	62	162-164	20,25	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>5</sub> O	20,4
5б	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (4)C1(3)	C1(4)	61	135-136	19,33	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	19,4
5в	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (3,5)	C1(4)	64	141-143	18,74	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	18,9
5г		C1(4)	60	146-147	23,49	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	23,6
5д	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub> (3)	C1(4)	71	140-141	19,46	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> OS	19,6
5е	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C1(4)	C1(4)	72	127-128	19,33	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O	19,4
5ж	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F(4)	C1(4)	64	134-136	20,25	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>5</sub> O	20,5

створюють її екранування та не дозволяють перебігати цій реакції, тому заплановані ацильні похідні не утворюються.

Ми спробували замінити бензильний радикал у 1-положенні триазольного кільця на фенільний. Для цього нами були синтезовані сполуки 3а-ж відповідно за схемою 1 взаємодією відповідних анілідів ціанооцтової кислоти (1) з арилизидом (2). Ці похідні, як і бензильні аналоги [6], одержуються досить легко при проведенні синтезу в умовах основного каталізу при використанні системи метанол-метилат натрію (табл. 1). Про повноту пе-

ребігу реакції та відсутність домішок свідчать дані ТШХ та спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2).

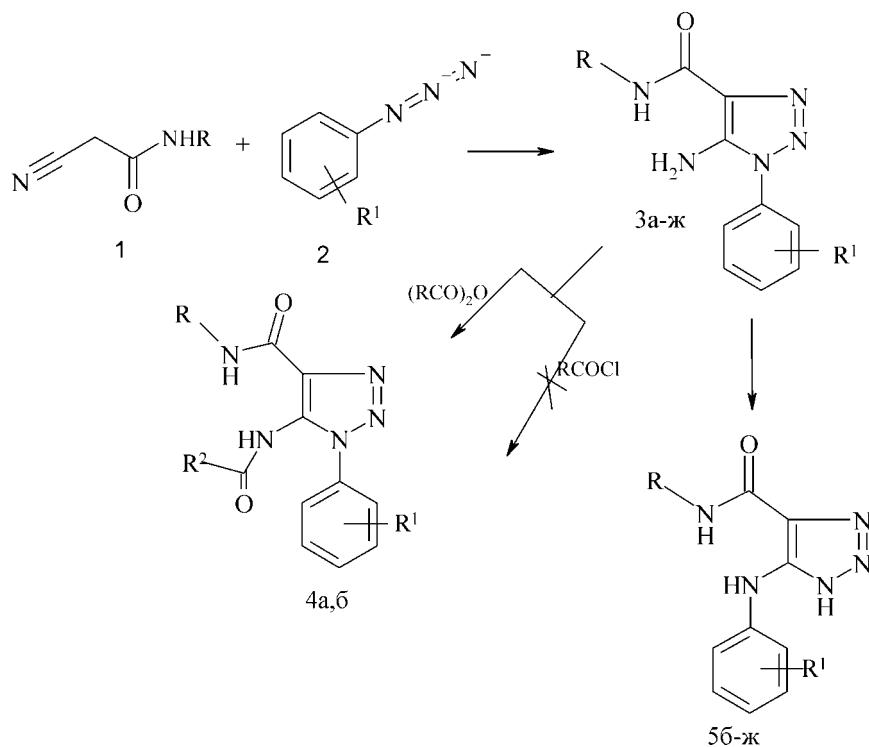
Спроба ацилювати сполуку (3а) ацетилхлоридом виявилась невдалою (схема). Але використання як ацилюючих агентів ангідридів аліфатичних кислот дозволило одержати цільові ацилпохідні (4а,б) з задовільними виходами (див. експериментальну частину). З метою нейтралізації надлишкової аліфатичних кислот, що виділяються при перебігу реакції, синтез проводився у присутності триетиламіну.

Таким чином, доведено, що заміна бензильного радикалу на фенільний зменшує просторовий

Таблиця 2

Хімічні зсуви (δ, м.ч.) протонів у спектрах ЯМР<sup>1</sup>H похідних 1-арил-5-аміно- та 5-ариламіно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот

Сполука*	CONH	Ar-H	NH <sub>2</sub> H, с	CH <sub>2</sub> H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
3а	9,68	7,23-7,43, м, 8H	6,50	5,46	2,22, 6H, с 2xCH <sub>3</sub>
3б	9,17	6,88-7,47, м, 8H	6,45	5,45	2,45, 6H, с 2xCH <sub>3</sub>
3в	9,33	7,12-7,80, м 8H	6,53	5,48	2,25, 3H, с, CH <sub>3</sub>
3г	10,14	7,23-7,80, м, 9H	6,54	5,57	-
3д	8,92	6,50-8,09, м, 8H	6,49	5,45	3,90, 3H, с, OCH <sub>3</sub> , 3,76, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
3е	9,94	6,93-7,81, м, 9H	6,54	5,48	2,45, 3H, с, SCH <sub>3</sub>
3ж	8,95	6,92-8,26, м, 7H	6,55	5,46	3,95, 3H, с, OCH <sub>3</sub> , 3,88, 3H, с, OCH <sub>3</sub>
5б	9,19	6,45-7,50, м, 7H	6,43	5,43	2,22, 9H, с 3xCH <sub>3</sub>
5в	9,15	6,89-7,48, м, 7H	6,43	5,41	2,22, 9H, с 3xCH <sub>3</sub>
5г	10,12	7,05-7,79, м 8H	6,51	5,41	2,27, 3H, с, CH <sub>3</sub>
5д	9,18	6,90-7,48, м, 7H	6,42	5,40	2,20, 9H, с 3xCH <sub>3</sub>
5е	9,64	6,68-7,41, м, 7H	6,42	5,40	2,22, 9H, с 3xCH <sub>3</sub>
5ж	10,14	6,56-7,81, м, 8H	6,51	5,41	2,28, 3H, с CH <sub>3</sub>



Схема

вплив замісника у першому положенні 1,2,3-триазольного кільця на аміногрупу, що дозволяє здійснити ацилювання.

Досить характерним для 5-амінотриазолів є перегрупування Димрота. Раніше [10] нами було встановлено, що сульфоаналоги синтезованих речовин здатні вступати до таких перетворень. Нам здавалось цікавим простежити поведінку синтезованих 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот (3а-ж) в умовах перегрупування Димрота, оскільки ця реакція може бути одним зі шляхів біологічної модифікації зазначених речовин у живому організмі. Для хімічних перетворень нами були обрані фенілпохідні, що показали згідно з даними прогнозу фармакологічної активності найбільший потенціал у прояві протисудомних властивостей (3б-ж). Ці сполуки (табл. 1) з задовільними виходами були синтезовані відповідно до розробленої нами раніше методики відповідно за схемою. Для проведення перегрупування ми здійснили нагрівання відповідних вихідних 1-бензил-та 1-фенілпохідних (3б-ж) у диметилформаміді при температурі 120-150°C протягом 15-20 год (схема). Як ми і очікували, реакція з бензилпохідним виявилась не результативною. За таких умов проведення реакції нами було виділено вихідну речовину. Спроба збільшити основність реакційної суміші додаванням триетиламіну привела до такого ж самого результату. Щодо фенілпохідних, то як і у реакції ацилювання в цій реакції заміна бензильного радикалу на фенільний також позитивно впливає на реакційну здатність аміногрупи, і нам вдалось одержати цільові феніламінопохідні (5а-ж) при застосуванні стандартних

умов перегрупування Димрота (нагрівання у ДМФА). Про перебіг реакції свідчить зміна температури плавлення одержаних речовин (табл. 1). Більш упевнено про зміни у структурі дозволяють говорити спектри ЯМР<sup>1</sup>H. На цих спектрах зникає сигнал двох протонів аміногрупи, розташований близько 6,5 м.ч., що присутній у вихідних сполуках (табл. 2). Замість цього з'являється сигнал заміщеної аміногрупи, що завдяки інтегральній інтенсивності свідчить про присутність тільки одного протону. Крім цього, на спектрах з'являється сигнал протону групи NH триазольного кільця у вигляді уширеної смуги біля 15 м.ч. Таким чином, спектроскопія ЯМР<sup>1</sup>H надійно підтверджує переміщення замісника з 1 положення до аміногрупи в 5 положенні.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин знято на приладі Bruker DRx500 (Німеччина), розчинник — ДМСО-d<sub>6</sub>, робоча частота 500 МГц, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.д.)

Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

#### Похідні 1-арил-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти (3а-ж, загальна методика)

До 0,01 Моль арил-(арилалкіл)аміду ціанооцтової кислоти додають розчин 0,46 г (0,02 Моль) металевого натрію в 10 мл абсолютного метанолу. Після цього до суміші додають розчин 0,011 Моль відповідного арилазиду в абсолютному метанолі. Реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 24 год. Осад, що випав, від-

фільтрують, промивають 5 мл метанолу, сушать.

**3-Метиланілід 1-(4-метилфеніл)-5-пропаноїламіно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти (3а)**

3,07 г (0,01 Моль) 3-Метиланіліду 1-(4-метилфеніл)-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти змішують з 5 мл пропіонового ангідриду, додають 2-3 краплі триетиламіну та кип'ять суміш протягом 2 год до закінчення реакції (контроль — ТШХ). Реакційну суміш охолоджують, розбавляють водою та залишають на добу для кристалізації. Отриманий осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80-90°C. Т.пл. — 102-104°C (ізопропанол). Вихід — 3,0 г (82%). Вирах. % N: 19,27. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Знайдено % N: 19,4. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д.): 10,68, 1H, с (CONH), 8,71, 1H, с (CONH), 6,92-7,64, 8H, м (Ar-H), 3,24, 2H, к (CH<sub>2</sub>), 2,28, 6H, д, (2xCH<sub>3</sub>), 1,21, 3H, т (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**3-Метиланілід 1-(4-метилфеніл)-5-бутаноїламіно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти (3б)**

Одержують аналогічно 3а. Т.пл. — 100-102°C (ізопропанол). Вихід — (79%). Вирах. % N: 18,55. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Знайдено % N: 18,7. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (δ, м.д.): 10,68, 1H, с (CONH), 8,72, 1H, с (CONH), 6,97-7,64, 8H, м (Ar-H), 3,21, 2H, т (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

2,30, 6H, д, (2xCH<sub>3</sub>), 1,76, 2H, м (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,97, 3H, т (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Перегрупування Димрота (загальна методика)**

Амінотриазол (0,01 Моль) розчиняють у 5 мл ДМФА, додають 0,1 Моль триетиламіну та нагрівають суміш при 120-150°C протягом 10-20 год. Потім реакційну суміш розбавляють водою, додають 2 мл хлороводневої кислоти, осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ДМФА-ізопропанол.

**Висновки**

1. Взаємодією арил- (арилалкіл)амідів ціанооцтової кислоти з ариламидами синтезований ряд 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот.

2. Вивчена поведінка похідних 1-заміщених-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот в умовах реакції ацилювання та перегрупування Димрота. Доведено, що заміщення аміногрупи в 5 положенні є характерним для 1-фенілпохідних-5-аміно-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот. Аналогічні реакції для бензилпохідних виявились нерезультативними.

3. Структуру синтезованих речовин підтверджували методом спектроскопії ЯМР<sup>1</sup>.

**Література**

1. Norinder U., Osterberg T. // *J. Pharm. Sci.* — 2001. — Vol. 90, №8. — P. 1076-1085.
2. Khadikar P.V., Phadnis A., Shrivastava A. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10, №4. — P. 1181-1188.
3. Cronin M.T., Dearden J.C., Duffy J.C. et al. // *SAR QSAR Environ. Res.* — 2002. — Vol. 13, №1. — P. 167-176.
4. Raevsky O.A. // *SAR QSAR Environ. Res.* — 2001. — Vol. 12, №4. — P. 367-381.
5. Kim K.H. // *J. Comput. Aided. Mol. Des.* — 2001. — Vol. 15, №4. — P. 367-380.
6. Георгіянич В.А., Перехода Л.А., Плис С.В. // *Вопр. мед. и фарм. химии.* — 2006. — №3. — С. 30-32.
7. Debnath A.K. // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 1, №2. — P. 187-195.
8. Estrada E.E., Pena A.A. // *Bioorg. and Med. Chem.* — 2000. — Vol. 8, №12. — P. 2755-2770.
9. Gao Y., Lam Y. // *Org. Lett.* — 2006. — Vol. 8, №15. — P. 3283-3285.
10. Георгіянич В.А., Глуценко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. // *ЖОФХ.* — 2008. — Т. 6, вип. 3 (23). — С 44-47.

Надійшла до редакції 10.02.2009 р.