

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 12* СИНТЕЗ І ГІДРОЛІТИЧНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ 5-АРОЇЛМЕТИЛІЗОКСАЗОЛО[5,4-*d*] ПІРИМІДИН-4(5*H*)-ОНІВ ТА 6-АРОЇЛМЕТИЛ-7*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛО [4,5-*d*]ПІРИМІДИН-7-ОНІВ

А.В.Больбут, С.В.Кемський*, В.С.Толмачова*, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України

02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

* Київський національний педагогічний університет ім. М.П.Драгоманова

Ключові слова: 5-ароїлметилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4-они та 6-ароїлметил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-они; аміді 5-аміно-*N*-ароїлметил-4-ізоксазол(1,2,3-триазол)карбонових кислот; гідролітичне розщеплення

*Алкілуванням 3-метилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-ону та 3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-ону α -хлороацетофенонами синтезовані відповідні 5-ароїлметил-3-метилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-они та 6-ароїлметил-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-они, які при дії луку розщеплюються відповідно до амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-3-метилізоксазоло-4-карбонових кислот та амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот.*

CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 12. SYNTHESIS AND HYDROLYTIC CLEAVAGE OF 5-AROYLMETHYL-ISOXAZOLO[5,4-*d*]PYRIMIDIN-4(5*H*)-ONES AND 6-AROYLMETHYL-7*H*-1,2,3-TRIAZOLO[4,5-*d*]PYRIMIDIN-7-ONES

A. V. Bolbut, S. V. Kemsy, V. S. Tolmachova, M. V. Vovk

*Alkylation of 3-methylisoxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-one and 3-phenyl-3,6-dihydro-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-one by α -chloroacetophenones resulted in 5-arylmethyl-3-methylisoxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones and 6-arylmethyl-3-phenyl-3,6-dihydro-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones, respectively, which under basic conditions were cleaved hydrolytically into amides of 5-amino-3-methyl-*N*-arylmethylisoxazole-4-carboxylic acids and 5-amino-*N*-arylmethyl-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids, respectively.*

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 12. СИНТЕЗ И ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ 5-АРОИЛМЕТИЛИЗОКСАЗОЛО[5,4-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ И 6-АРОИЛМЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛО[4,5-*d*]ПИРИМИДИН-7-ОНОВ

А.В.Больбут, С.В.Кемский, В.С.Толмачова, М.В.Вовк

*Алкилированием 3-метилизоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-она и 3-фенил-3,6-дигидро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-она α -хлорацетофенонами синтезированы соответствующие 5-ароилметил-3-метилизоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-оны и 6-ароилметил-3-фенил-3,6-дигидро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-оны, которые при действии щелочи расщепляются соответственно до амидов 5-амино-*N*-ароилметил-изоксазол-4- и 5-амино-*N*-ароилметил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот.*

Реакція гідролітичного розщеплення піримідинового циклу в конденсованих азолопіримідинах займає належне місце при розробці методології побудови нових азолодіазепінових систем. Зокрема за її допомогою 3-заміщені гіпоксантини [2-7] були перетворенні на *N*-заміщені аміді 5-аміноімідазолкарбонової кислоти, які виявились зручними реагентами для отримання похідних імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепіну [2-4]. Нещодавно [8, 9] ми показали, що продукти лужної фрагментації 5-заміщених піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів можуть бути використані для синтезу похідних пі-

разоло[3,4-*e*][1,4]діазепіну. При цьому виявилось, що аміді 5-аміно-*N*-ароїлметилпіразоло-4-карбонової кислоти вже в реакційних умовах зазнають внутрішньомолекулярної конденсації до 1,7-дизаміщених 5,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4(5*H*)-онів (схема 1).

З метою розширення синтетичних меж такої реакції і з'ясування впливу азольного циклу як на процес розщеплення піримідинового ядра, так і на можливість подальшої циклоконденсації утворених продуктів у ролі модельних систем були досліджені нові 5-ароїлметилізоксазоло[5,4-*d*]-

* Повідомлення 11 див. [1]

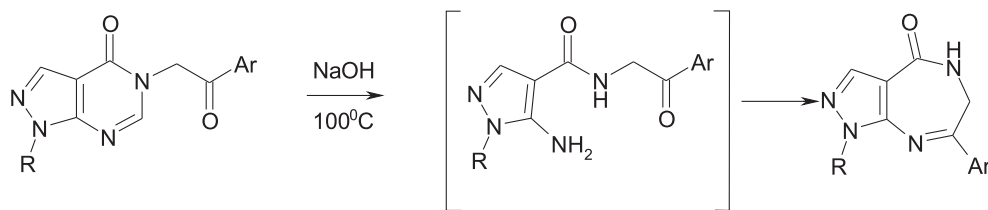


Схема 1

та 6-ароїлметил-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідини. Їх синтезували за допомогою реакції алкілювання доступних 3-метилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-ону **1** [10] та 3,6-дигідро-3-феніл-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-ону **2** [11] α -хлороацетофенонами **3a-g** в киплячому ацетонітрилі в присутності поташу. В результаті з виходами 68-89% були отримані сполуки **4a-b** та **5a-b** (схема 2), структура яких надійно доведена наявністю в спектрах ЯМР ^1H синглетів екзоциклічних метиленових груп при 5,62-5,78 м.ч. та синглетів протонів $\text{CH}=\text{N}$ піримідинового циклу при 8.61-8.65 м.ч.

При взаємодії сполук **4a-b** та **5a-b** з нагрітим до кипіння спиртовим розчином гідроксиду натрію впродовж 2-4 год відбувається розщеплення піримідинового циклу і утворення амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-3-метилізоксазоло-4-карбонових кислот **6a-b** з виходами 76-92% та амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот **7a-b** з виходами 87-96% (схема 2). На відміну від відповідних амідів 5-амінопіразол-4-карбонових кислот [9] вони як в реакційному середовищі, так і при довготривалому нагріванні в оцтовій кислоті не схильні до внутрішньомолекулярної циклізації в похідні діазепіну. Цей факт, очевидно, обумовлений пониженою основністю аміногрупи, викликаною впливом ізоксазольного або триазольного ядер.

Варто зазначити, що знайдена нами реакція суттєво доповнює описані в літературі методи отримання *N*-монозаміщених амідів 5-аміно-4-

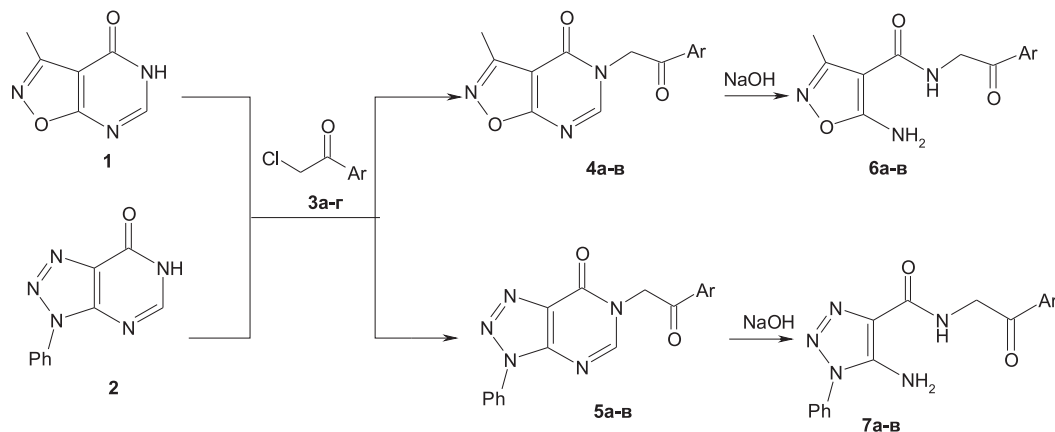
ізоксазоло- [12, 13] та 5-аміно-4-(1,2,3-триазоло) карбонових кислот [14, 15], серед яких знайдені речовини з вираженим комплексом біоактивності [16-19]. Разом з тим вона є новим варіантом одержання їх представників із карбонільною групою в *N*-алкільному фрагменті.

Будова амідів **6a-b** та **7a-b** узгоджується з даними вимірів ІЧ-спектрів із типовими смугами поглинання груп $\text{C}=\text{O}$ (1675-1690, 1700-1710 cm^{-1}) та $\text{N}-\text{H}$ (3240-3275, 3390-3410 cm^{-1}), а також спектрів ЯМР ^1H , які окрім сигналів ароматичних замісників та NH_2 груп характеризуються дублетами метиленових протонів *N*-ароїлметильних груп (4,53-4,74 м.ч.) та широкими синглетами $\text{N}-\text{H}$ протонів (8,43- 8.56 м.ч.).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H отримані на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц), внутрішній стандарт – ТМС в розчинах $\text{DMSO}-d_6$.

5-(2-Арил-2-оксоетил)-3-метилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-они (4a-b) та **6-(2-арил-2-оксоетил)-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-они (5a-b)**. До суміші 10 ммоль 3-метилізоксазоло[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-ону **1** або 3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-ону **2** та 1,38 г (10 ммоль) безводного карбонату калію в 20 мл ацетонітрилу додавали 10 ммоль відповідного α -хлороацетофе-



3, Ar=Ph (**a**), 4- FC_6H_4 (**б**), 4- ClC_6H_4 (**в**), 4- MeOC_6H_4 (**г**); **4,6**, Ar= 4- FC_6H_4 (**a**), 4- ClC_6H_4 (**б**), 4- MeOC_6H_4 (**в**); **5,7** Ar=Ph (**a**), 4- FC_6H_4 (**б**), 4- ClC_6H_4 (**в**).

Схема 2

нону **3а-г** і витримували при температурі кипіння впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, послідовно промивали 50 мл води та 10 мл етанолу, відфільтровували та сушили.

3-Метил-5-[2-оксо-2-(4-фторофеніл)етил]ізоксазол[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-он (4а). Вихід – 86%. Т.пл. – 141-142°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,46 с (3H, CH_3), 5,67 с (2H, CH_2), 7,47 м (2H_{аром.}), 8,20 м (2H_{аром.}), 8,64 с (1H, C⁶H). Знайдено, %: C – 58,73; H – 3,60; N – 14,34. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вираховано, %: C – 58,54; H – 3,51; N – 14,63.

3-Метил-5-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]ізоксазол[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-он (4б). Вихід – 89%. Т.пл. – 115-116°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,48 с (3H, CH_3), 5,67 с (2H, CH_2), 7,72 д (2H_{аром.}, J 8,2 Гц), 8,10 д (2H_{аром.}, J 8,2 Гц), 8,64 с (1H, C⁶H). Знайдено, %: C – 55,70; H – 3,46; N – 13,77. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вираховано, %: C – 55,37; H – 3,32; N – 13,84.

3-Метил-5-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]ізоксазол[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-он (4в). Вихід – 68%. Т.пл. – 147-148°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,49 с (3H, CH_3), 3,89 с (3H, CH_3O), 5,62 с (2H, CH_2), 7,16 д (2H_{аром.}, J 7,8 Гц), 8,07 д (2H_{аром.}, J 7,8 Гц), 8,65 с (1H, C⁶H). Знайдено, %: C – 60,39; H – 4,25; N – 14,25. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вираховано, %: C – 60,20; H – 4,38; N – 14,04.

6-(2-Оксо-2-фенілетил)-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-он (5а). Вихід – 88%. Т.пл. – 203-205°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,78 с (2H, CH_2), 7,60-7,86 м (5H_{аром.}), 8,06-8,12 м (4H_{аром.}), 8,65 с (1H, C⁵H). Знайдено, %: C – 65,31; H – 4,06; N – 21,23. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 65,25; H – 3,95; N – 21,14.

6-[2-Оксо-2-(4-фторофеніл)етил]-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-он (5б). Вихід – 89%. Т.пл. – 236-237°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,76 с (2H, CH_2), 7,56-7,67 м (5H_{аром.}), 8,06-8,12 м (4H_{аром.}), 8,63 с (1H, C⁵H). Знайдено, %: C – 61,52; H – 3,37; N – 20,31. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 61,89; H – 3,46; N – 20,05.

6-[2-Оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-он (5в). Вихід – 77%. Т.пл. – 259-260°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5,74 с (2H, CH_2), 7,56-7,66 м (5H_{аром.}), 8,06-8,12 м (4H_{аром.}), 8,61 с (1H, C⁵H). Знайдено, %: C – 58,72; H – 3,16; N – 19,27. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 59,11; H – 3,31; N – 19,15.

5-Аміно-*N*-(2-арил-2-оксоетил)-3-метилізоксазол-4-карбоксаміди (6а-в) та 5-аміно-*N*-(2-арил-2-оксоетил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди (7а-в). До суспензії 15 ммоль

сполук **4а-в** або **5а-в** в 40 мл води додавали 0,6 г (15 ммоль) гідроксиду натрію в 10 мл води і кип'ятили впродовж 2-4 год (контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ). Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, послідовно промивали 30 мл води та 5 мл етанолу і вишуували.

5-Аміно-3-метил-*N*-[2-оксо-2-(4-фторофеніл)етил]ізоксазол-4-карбоксамід (6а). Вихід – 84%. Т.пл. – 172-173°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1700 (C=O), 3240, 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,41 с (3H, CH_3), 4,53 д (2H, CH_2 , J 3,0 Гц), 7,14-7,57 м (6H, 4H_{аром.} + NH₂), 8,49 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C – 56,64; H – 4,12; N – 14,98. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вираховано, %: C – 56,32; H – 4,36; N – 15,16.

5-Аміно-3-метил-*N*-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]ізоксазол-4-карбоксамід (6б). Вихід – 92%. Т.пл. – 188-189°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1675, 1705 (C=O), 3250, 3410 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,32 с (3H, CH_3), 4,59 (2H, CH_2 , J 3,2 Гц), 7,19 ш.с (2H, NH₂), 7,64 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 8,03 д (2H_{аром.}, J 8,4 Гц), 8,56 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: 53,16; H – 4,31; N – 14,68. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вираховано, %: C – 53,16; H – 4,12; N – 14,31.

5-Аміно-3-метил-*N*-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]ізоксазол-4-карбоксамід (6в). Вихід – 76%. Т.пл. – 180-181°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1700 (C=O), 3270, 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,45 с (3H, CH_3), 3,74 с (3H, CH_3O), 4,58 (2H, CH_2 , J 3,2 Гц), 7,03 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 7,15 ш.с (2H, NH₂), 7,34 д (2H_{аром.}, J 8,8 Гц), 8,54 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C – 58,40; H – 5,12; N – 14,74. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Вираховано, %: C – 58,13; H – 5,23; N – 14,53.

5-Аміно-*N*-[2-оксо-2-фенілетил]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (7а). Вихід – 88%. Т.пл. – 210-212°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1705 (C=O), 3250, 3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,68 д (2H, CH_2 , J 3,4 Гц), 6,33 ш.с (2H, NH₂), 7,48-7,82 м (10H_{аром.}), 8,51 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C – 63,23; H – 4,89; N – 21,51. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 63,54; H – 4,71; N – 21,79.

5-Аміно-*N*-[2-оксо-2-(4-фторофеніл)етил]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (7б). Вихід – 96%. Т.пл. – 202-203°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1675, 1710 (C=O), 3275, 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,74 д (2H, CH_2 , J 3,4 Гц), 6,40 ш.с (2H, NH₂), 7,56-7,81 м (9H_{аром.}), 8,43 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C – 59,84; H – 3,95; N – 20,41. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 60,17; H – 4,16; N – 20,64.

5-Аміно-*N*-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (7в). Вихід – 87%. Т.пл. – 204-205°C. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1710 (C=O), 3245, 3405 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4,70 д (2H, CH_2 , J 3,3 Гц), 6,34 ш.с (2H, NH₂), 7,55-7,84 м (9H_{аром.}), 8,48 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C – 57,05; H – 3,81; N – 19,95. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вираховано, %: C – 57,39; H – 3,97; N – 19,68.

Висновки

Синтезовані нові 5-ароїлметил-3-метилізоксазол[5,4-*d*]піримідин-4(5*H*)-они та 6-ароїлметил-3-феніл-3,6-дигідро-7*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]піримі-

дин-7-они, які при дії лугу розщеплюються відповідно до амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-3-метилізоксазол-4-карбонових кислот та амідів 5-аміно-*N*-ароїлметил-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот.

Література

1. Лебедь П.С., Кос П.О., Вовк М.В. // ЖОФХ. – 2011. – Т. 9, вип. 2. – С. 44-48.
2. Bridson P.K., Weirich T.P. // *J. Heterocyclic Chem.* – 1988. – Vol. 28. – P. 1179-1182.
3. Bridson P.K. // *Heterocycles.* – 1994. – Vol. 38, №5. – P. 1007-1014.
4. Нилов Д.Б., Кадушкін А.В., Кербникова И.Ф. и др. // *Хим.-фарм. журн.* – 1995. – Т. 29, №2. – С. 27-31.
5. Show E. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80. – P. 3899-3902.
6. Ranyantham O., Faroogui F., Bhattacharyya D. et al. // *Tetrahedron.* – 1986. – Vol. 42, №16. – P. 4481-4492.
7. Aoyagi M., Minakawa N., Matsuda A. // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34, №1. – P. 103-106.
8. Больбут А.В., Ліщинський А.А., Вовк М.В. // ЖОФХ. – 2007. – Т. 5, вип. 3. – С. 64-66.
9. Больбут А.В., Ліщинський А.А., Мельничук І.М., Вовк М.В. // ЖОФХ. – 2010. – Т. 8, вип. 1. – С. 54-57.
10. Alyabiev S.B., Kravchenko D.V., Ivashchenko A.V. // *Mendeleev Commun.* – 2008. – Vol. 18, №3. – P. 144-146.
11. Miyashita A., Fujimoto K., Okada T., Higashino T. // *Heterocycles.* – 1996. – Vol. 42, №2. – P. 691-700.
12. Dannhardt G., Dominiak P., Laufer S. // *Arch. Pharm.* – 1991. – Vol. 324, №3. – P. 141-148.
13. Ryng S., Glowiak T. // *Synth. Commun.* – 1997. – Vol. 27, №8. – P. 1359-1368.
14. Походило Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // ЖОрХ. – 2010. – Vol. 46, №4. – P. 565-56.
15. Иванов Е.И., Кальянов Г.Д., Ярошенко И.М. // ЖОрХ. – 1989. – Т. 25, №9. – P. 1975-1979, 1785-1789.
16. Ryng S., Machon Z., Wiczorek Z. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 33, №10. – P. 831-836.
17. Kiselyov A.S., Piatnitski E.L., Samet A.V. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, №5. – P. 1369-1375.
18. Kiselyov A.S., Semenova M., Semenov V.V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, №5. – P. 1344-1348.
19. Settimo A.D., Livi O., Ferrarini P.L., Primofiore G. // *Farmaco.* – 1980. – Vol. 35, №4. – P. 298-307.

Надійшла до редакції 11.10.2011 р.