

УДК 547.796

(1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНІ ТА 3-[(1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)ФЕНИЛ]-2-ПРОПЕНОВІ КИСЛОТИ — РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Н.Т.Походило, В.С.Матійчук, М.Д.Обушак

Львівський національний університет ім. Івана Франка,
79005, м. Львів, вул. Кирила і Мефодія, 6. E-mail: obushak@in.lviv.ua

Ключові слова: похідні тетразолу; 1Н-тетразол; похідні коричної кислоти; ацилювання; натрію азид; гетероциклізація

Взаємодією амінобензойних та амінокоричних кислот з натрію азидом і етилортоформіатом одержано 4-(1Н-тетразол-1-іл)бензойні кислоти та (2Е)-3-[4-(1Н-тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенові кислоти, амідкуванням яких одержано відповідні аміди.

(1H-TETRAZOL-1-YL)BENZOIC ACIDS AND 3-[(1H-TETRAZOL-1-YL)PHENYL]-2-PROPENOIC ACIDS ARE THE REAGENTS FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

N. T. Pokhodylo, V. S. Matiychuk, N. D. Obushak

By the interaction of aminobenzoic acids and aminocinnamic acids with sodium azide and orthoethylformiate (1H-tetrazol-1-yl)benzoic acids and (2E)-3-[(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-propenoic acids have been synthesized. The corresponding amides have been obtained.

(1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)БЕНЗОЙНІЕ И 3-[(1Н-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)ФЕНИЛ]-2-ПРОПЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ — РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. Т. Походило, В. С. Матийчук, Н. Д. Обушак

Взаимодействием аминобензойных и аминокоричных кислот с азидом натрия и этилортоформіатом синтезированы 4-(1Н-тетразол-1-ил)бензойные кислоты и (2Е)-3-[4-(1Н-тетразол-1-ил)феніл]-2-пропеновые кислоты, амидированием которых получены соответствующие амиды.

Одним із важливих і перспективних напрямків у синтезі біологічно активних речовин є хімічна модифікація фармакофорів. Відомо, що похідні тетразолу виявляють різні види фармакологічної активності, деякі з них використовують як ліки. Наприклад, Losartan та його аналоги (Valsartan, Irbesartan, Tasosartan, Ripsisartan) є антагоністами ангіотензину II і широко використовуються при лікуванні підвищеного кров'яного тиску [1-5]. Ряд похідних тетразолу виявляє протизапальну [6], аналгетичну [7, 8], протигрибкову [9] і антивірусну [10] дію.

Слід зазначити, що тетразолний цикл є біоізостерним до карбоксильної групи, що додатково робить актуальним синтез та дослідження сполук цього ряду [11], оскільки карбонові кислоти та їх похідні є зручними реагентами у побудові комбінаторних бібліотек для високоефективного скринінгу [12, 13]. Тетразолілбензойні кислоти як реагенти не досліджувались, оскільки донедавна вони були неописані [14, 15], що обумовлено невеликою кількістю синтетичних методів їх одержання.

Найпоширенішим методом синтезу тетразолів є 1,3-біполярне циклоприєднання органічних чи неорганічних азидів до сполук, що містять C=N зв'язок — азометинів, нітрилів, ізонітрилів та інших аналогічних сполук [14, 15]. Як правило, такі реагенти слід одержувати окремо.

Перспективним, але мало дослідженим є метод однореакторного конструювання тетразолного циклу [16, 17]. Азометиновий фрагмент генерується при взаємодії аміну з ортомурашиним ефіром, а утворений інтермедіат у тих же умовах реагує з натрію азидом.

У цій праці ми використали саме такий підхід для синтезу тетразолілкоричних 11, 12 та тетразолілбензойних 15, 16 кислот — перспективних реагентів у створенні комбінаторних бібліотек.

Для синтезу цільових сполук ми використали нітроаніліни 1, 2 або нітробензальдегіди 3, 4, на основі яких одержано відповідні броместери 5, 6 та нітрокоричні кислоти 7, 8, відновлення яких дало мета- і пара-амінокоричні кислоти 9, 10. При

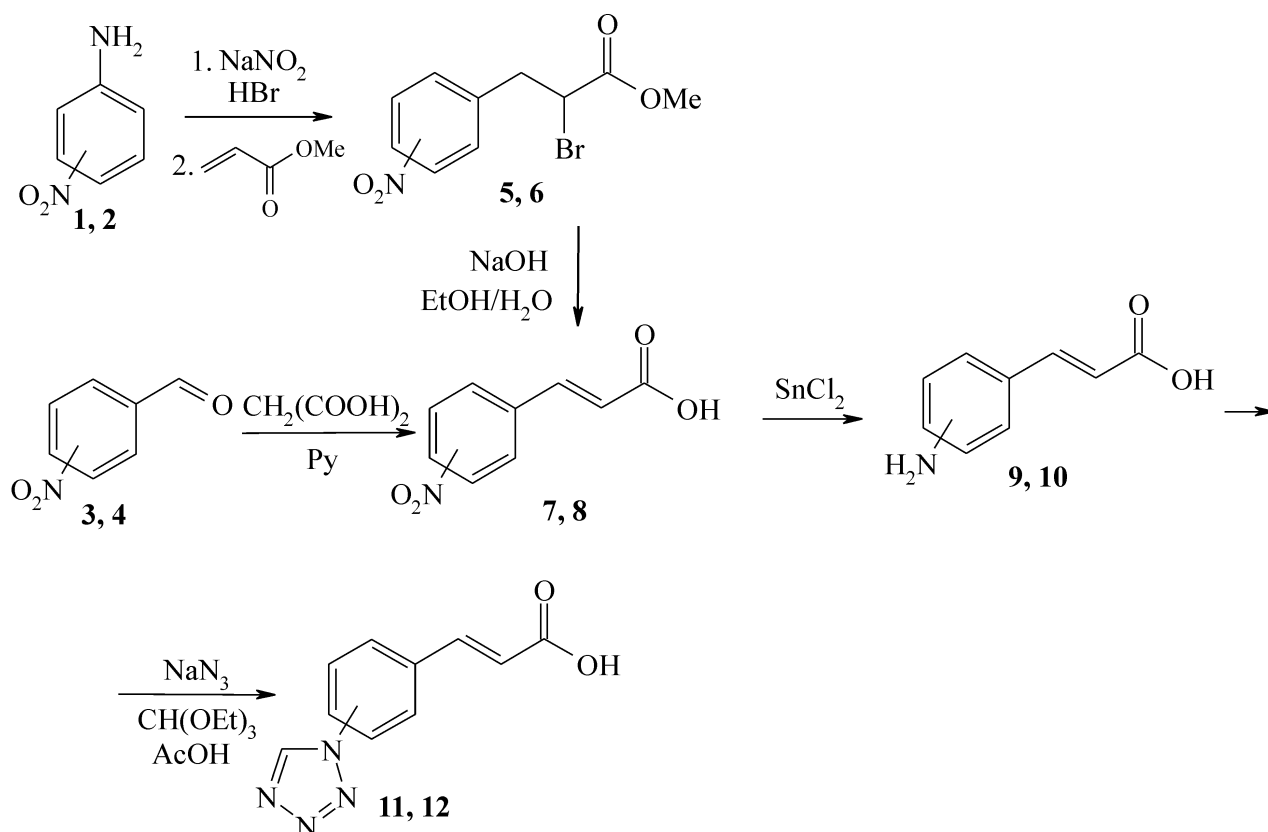


Схема 1

дії на кислоти 9, 10 натрію азиду та триетилортоформіату синтезовані тетразолкарбонові кислоти 11, 12 з високими виходами (схема 1).

Аналогічно мета- і пара-амінобензойні кислоти 13, 14 були використані для синтезу тетразолкарбонових кислот 15, 16, на основі яких через

стадію одержання хлорангідридів 17, 18 синтезовано аміди 19-25 (схема 2).

Будову одержаних сполук доведено методом ЯМР ^1H спектроскопії. Сигнали тетразольного протону знаходяться в області 10.06-10.18 м.ч. Константи спин-спінової взаємодії у фрагменті $\text{CH}=\text{CH}$

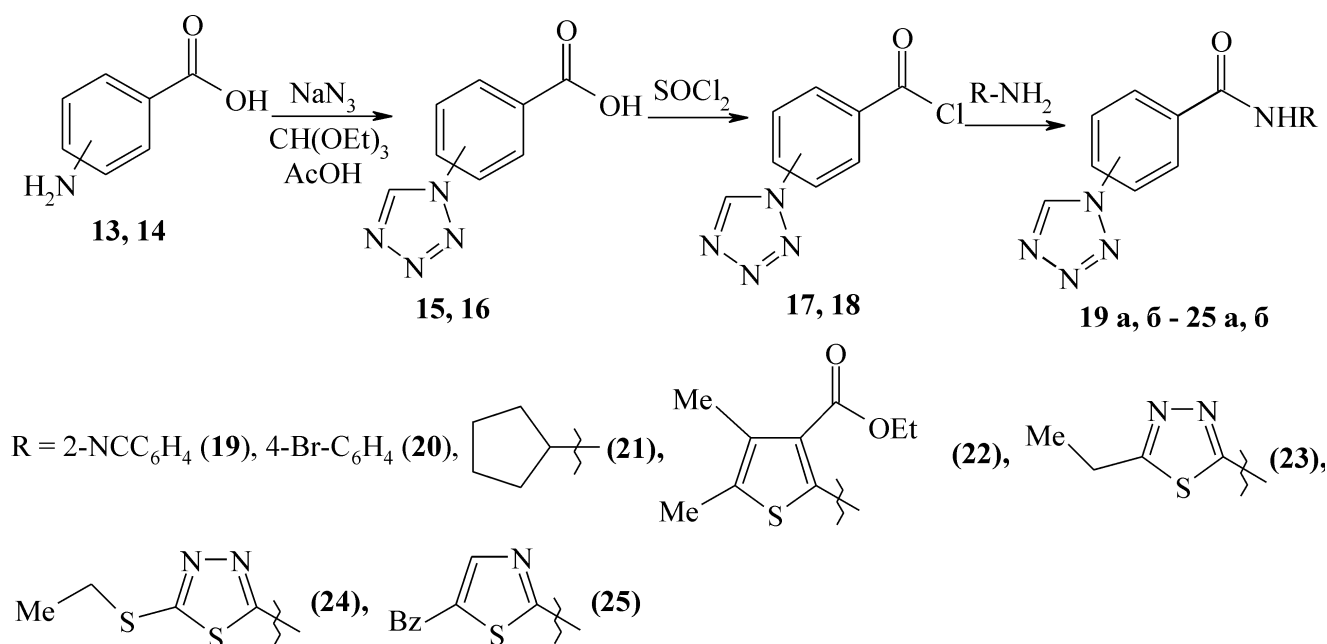


Схема 2

кислот 11, 12 становлять 15,6 Гц, що вказує на Е-конфігурацію цих сполук.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Мегсигу-400 (400 МГц) у ДМСО- d_6 . Хімічні зсуви (δ , м. ч.) наведено відносно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.), константи спіні-спінової взаємодії (J) вказано у Гц. Броместери 5, 6 синтезували за методикою [18]. Реакції 3, 4 \rightarrow 7, 8; 5, 6 \rightarrow 7, 8 та 7, 8 \rightarrow 9, 10 проводили за відомими методиками [19].

4-(1H-Тетразол-1-іл)бензойна кислота 15. До суспензії 6,9 г (50 ммоль) пара-амінобензойної кислоти 1 і 3,9 г натрію азиду в 25 мл етилортоформату додавали при перемішуванні 40 мл оцтової кислоти і нагрівали протягом 4 год при 95-100°C. Після охолодження додавали 7 мл концентрованої хлоридної кислоти, фільтрували. Фільтрат упарювали у вакуумі водоструменевої помпи, залишок перекристалізували із 2-пропанолу. Вихід — 81%. Т.пл. — 255-256°C. Знайдено, %: С — 50.40, Н — 3.08, N — 29.55. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 50.53, Н — 3.18, N — 29.46.

Кислоти 11, 12, 16 синтезували аналогічно.

3-(1H-Тетразол-1-іл)бензойна кислота 16. Вихід — 72%. Т.пл. — 189°C. Знайдено, %: С — 50.34, Н — 3.11, N — 29.39. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 50.53, Н — 3.18, N — 29.46.

3-[4-(1H-Тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенова кислота 11. Вихід — 87%. Т.пл. — 244°C. Знайдено, %: С — 55.26, Н — 3.66, N — 25.97. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 55.55, Н — 3.73, N — 25.91. Спектр ЯМР ^1H : 6.58 д (1H, J=15.6, CH=), 7.62 д (1H, J=15.6, CH=), 7.89 д (2H, J=7.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 7.98 д (2H, J=7.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.10 с (1H, тетразол), 12.39 ш.с (COOH).

3-[3-(1H-Тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенова кислота 12. Вихід — 73%. Т.пл. — 177°C. Знайдено, %: С — 55.62, Н — 3.65, N — 25.76. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: С — 55.55, Н — 3.73, N — 25.91. Спектр ЯМР ^1H : 6.68 д (1H, J=15.6, CH=), 7.60-7.68 м (2H, C_6H_4 +CH), 7.75 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 7.96 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.29 с (1H, C_6H_4), 10.11 с (1H, тетразол), 12.37 ш.с (COOH).

4-(1H-Тетразол-1-іл)бензоїл хлорид 17. Суміш 9,5 г (0,05 Моль) кислоти 15 і 3,7 мл (0,05 Моль) тіонілхлориду в 50 мл діоксану кип'ятили протягом 1 год зі зворотним холодильником. Охолоджували, утворений осад відфільтровували та промивали гексаном. Вихід — 92%.

3-(1H-Тетразол-1-іл)бензоїл хлорид 18. Синтезували аналогічно з кислоти 16. Вихід — 84%.

Загальна методика синтезу амідів 19-25. До 5 ммоль аміну та 0,7 мл триетиламіну у діоксані додавали 5 ммоль хлорангідриду 17 або 18. Витримували на

протязі 3 год і розводили водою. Осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу.

N-(2-Ціанофеніл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 19a. Вихід — 91%. Т.пл. — 231°C. Знайдено, %: С — 61.88, Н — 3.40, N — 28.88. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: С — 62.06, Н — 3.47, N — 28.95. Спектр ЯМР ^1H : 7.41 псевдо т (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.64 д (1H, J=7.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.72 т (1H, J=7.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.79 д (1H, J=6.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 8.14 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.26 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10,17 с (1H, тетразол), 10,65 с (1H, NH).

N-(2-Ціанофеніл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 19b. Вихід — 84%. Т.пл. — 194°C. Знайдено, %: С — 61.81, Н — 3.55, N — 28.90. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Обчислено, %: С — 62.06, Н — 3.47, N — 28.95. Спектр ЯМР ^1H : 7.42 т (1H, J=7.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.62 д (1H, J=7.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.72 псевдо т (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$), 7.77-7.84 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}+\text{C}_6\text{H}_4$), 8.15-8.21 м (2H, C_6H_4), 8.59 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.15 с (1H, тетразол), 10.75 с (1H, NH).

N-(4-Бромфеніл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 20a. Вихід — 93%. Т.пл. — 247°C. Знайдено, %: С — 48.97, Н — 2.82, N — 20.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 48.86, Н — 2.93, N — 20.35. Спектр ЯМР ^1H : 7.45 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.77 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 8.10 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.21 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.17 с (1H, тетразол), 10.39 с (1H, NH).

N-(4-Бромфеніл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 20b. Вихід — 87%. Т.пл. — 207°C. Знайдено, %: С — 48.66, Н — 2.80, N — 20.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 48.86, Н — 2.93, N — 20.35. Спектр ЯМР ^1H : 7.46 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.75-7.80 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}+\text{C}_6\text{H}_4$), 8.12 д (2H, J=8.8, 4,6- H_2 , C_6H_4), 8.53 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.14 с (1H, тетразол), 10.45 с (1H, NH).

N-Циклопентил-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 21a. Вихід — 76%. Т.пл. — 196°C. Знайдено, %: С — 60.78, Н — 5.76, N — 27.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 60.69, Н — 5.88, N — 27.22. Спектр ЯМР ^1H : 1.52-1.63 м (4H, CH_2), 1.70-1.80 м (2H, CH_2), 1.88-1.99 м (2H, CH_2), 4.20-4.28 м (1H, CH), 8.00 д.д (2H, J=1.9, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 8.08 д.д (2H, J=1.9, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.29 д (1H, J=6.8, NH), 10.12 с (1H, тетразол).

N-Циклопентил-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 21b. Вихід — 78%. Т.пл. — 184°C. Знайдено, %: С — 60.51, Н — 5.78, N — 27.31. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: С — 60.69, Н — 5.88, N — 27.22. Спектр ЯМР ^1H : 1.52-1.64 м (4H, CH_2), 1.70-1.80 м (2H, CH_2), 1.88-2.00 м (2H, CH_2), 4.22-4.31 м (1H, CH), 7.67 т (1H, J=7.8, C_6H_4), 7.99-8.05 м (2H, C_6H_4), 8.34 д (1H, J=6.8, NH), 8.39 с (1H, 2-Н C_6H_4), 10.08 с (1H, тетразол).

Етил 4,5-диметил-2-[[4-(1H-тетразол-1-іл)бензоїл]аміно]-3-тіофен-карбоксілат 22a. Вихід — 94%.

Т.пл. — 227°С. Знайдено, %: С — 54.88, Н — 4.73, N — 18.79. $C_{17}H_{17}N_5O_3S$. Обчислено, %: С — 54.97, Н — 4.61, N — 18.86. Спектр ЯМР 1H : 1.41 т (3H, J=7.2, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 2.29 с (3H, CH_3), 4.37 к (2H, J=7.2, CH_2), 8.12 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.17 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.17 с (1H, тетразол), 12.21 с (1H, NH).

Етил 4,5-диметил-2-[[3-(1H-тетразол-1-іл)бензоїл]аміно]-3-гіофен-карбоксилат 22б. Вихід — 93%. Т.пл. — 200°С. Знайдено, %: С — 54.80, Н — 4.73, N — 18.79. $C_{17}H_{17}N_5O_3S$. Обчислено, %: С — 54.97, Н — 4.61, N — 18.86. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.2, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 4.39 к (2H, J=7.2, CH_2), 7.85 т (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.00 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.22 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.51 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.20 с (1H, тетразол), 12.23 с (1H, NH).

N-(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 23а. Вихід — 85%. Т.пл. — 268°С. Знайдено, %: С — 47.54, Н — 3.76, N — 32.44. $C_{12}H_{11}N_7OS$. Обчислено, %: С — 47.83, Н — 3.68, N — 32.54. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.8, CH_3), 3.03 к (2H, J=7.8, CH_2), 8.12 д (2H, J=8.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.37 д (2H, J=8.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.17 с (1H, тетразол), 13.04 ш.с (1H, NH).

N-(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 23б. Вихід — 82%. Т.пл. — 239°С. Знайдено, %: С — 47.72, Н — 3.59, N — 32.42. $C_{12}H_{11}N_7OS$. Обчислено, %: С — 47.83, Н — 3.68, N — 32.54. Спектр ЯМР 1H : 1.40 т (3H, J=7.8, CH_3), 3.03 к (2H, J=7.8, CH_2), 7.78 псевдо т (1H, C_6H_4), 8.19 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.26 д (1H, J=6.8, C_6H_4), 8.73 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.09 с (1H, тетразол), 13.14 ш.с (1H, NH).

N-(5-Етилсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 24а. Вихід — 89%. Т.пл. — 255°С. Знайдено, %: С — 43.06, Н — 3.25, N —

29.32. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Обчислено, %: С — 43.23, Н — 3.33, N — 29.41. Спектр ЯМР 1H : 1.43 т (3H, J=7.3, CH_3), 3.26 к (2H, J=7.3, CH_2), 8.13 д (2H, J=7.8, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.37 д (2H, J=7.8, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.18 с (1H, тетразол), 13.24 ш.с (1H, NH).

N-[5-(Етилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 24б. Вихід — 77%. Т.пл. — 215°С. Знайдено, %: С — 43.31, Н — 3.18, N — 29.46. $C_{12}H_{11}N_7OS_2$. Обчислено, %: С — 43.23, Н — 3.33, N — 29.41. Спектр ЯМР 1H : 1.44 т (3H, J=7.3, CH_3), 3.27 к (2H, J=7.3, CH_2), 7.79 псевдо т (1H, C_6H_4), 8.21 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.27 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.74 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.09 с (1H, тетразол), 13.25 ш.с (1H, NH).

N-(5-Бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 25а. Вихід — 91%. Т.пл. — 231°С. Знайдено, %: С — 59.40, Н — 3.95, N — 23.09. $C_{18}H_{14}N_6OS$. Обчислено, %: С — 59.65, Н — 3.89, N — 23.19. Спектр ЯМР 1H : 4.11 с (2H, CH_2), 7.18-7.33 м (6H, Ph+тіазол), 8.08 д (2H, J=8.2, 3,5- H_2 , C_6H_4), 8.32 д (2H, J=8.2, 2,6- H_2 , C_6H_4), 10.15 с (1H, тетразол), 12.57 с (1H, NH).

N-(5-Бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3-(1H-тетразол-1-іл)бензамід 25б. Вихід — 94%. Т.пл. — 198°С. Знайдено, %: С — 59.71, Н — 3.78, N — 23.11. $C_{18}H_{14}N_6OS$. Обчислено, %: С — 59.65, Н — 3.89, N — 23.19. Спектр ЯМР 1H : 4.11 с (2H, CH_2), 7.18-7.33 м (6H, Ph+тіазол), 7.75 т (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.15 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.21 д (1H, J=7.8, C_6H_4), 8.69 с (1H, 2-Н, C_6H_4), 10.06 с (1H, тетразол), 12.58с (1H, NH).

Висновки

Розроблено спосіб синтезу 3- і 4-(1H-тетразол-1-іл) бензойних кислот та (2E)-3-[4- або 3-(1H-тетразол-1-іл)феніл]-2-пропенових кислот і показані можливості їх застосування в органічному синтезі.

Література

1. Ribadeneira M.D., Aungst B.J., Eyermann C.J., Huang S.-M. // *Pharm. Res.* — 1996. — Vol. 13. — P. 227-233.
2. Wexler R.R., Greenlee W.J., Irvin J.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 625-656.
3. Schmidt B., Schieffer B. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 2261-2270.
4. Santagada V., Fiorino F., Perissutti E. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1149-1152.
5. Tanaka T., Okuda T., Yamamoto Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — Vol. 52. — P. 830-835.
6. Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 249-255.
7. Rajasekaran A., Thampi P.P. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 273-279.
8. Kozikowski A.P., Zhang J., Nan F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P.1729-1738.
9. Upadhayaya R.S., Jain S., Sinha N. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 579-592.
10. Faucher A.-M., While P.W., Brochu C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 18-21.
11. Herr R. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10. — P. 3379-3393.
12. Gordon E.M., Kerwin J.F. *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery.* — 1998. — 544 p.
13. Thompson L.A., Ellman J.A. // *Chem. Rev.* — 1996. — Vol. 96. — P. 555-600.

14. Колдобский Г.К., Островский В.А. // *Усп. хим.* — 1994. — №10. — С. 847-865.
15. Колдобский Г.И. // *ЖОрХ.* — 2006. — №4. — С. 487-504.
16. Гапоник П.Н., Каравай В.П., Григорьев Ю.В. // *ХГС.* — 1985. — №11. — С. 1521-1524.
17. Vorobiov A.N., Gaponik P.N., Petrov P.G., Ivashkevich O.A. // *Synthesis.* — 2006. — P. 1307.
18. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганушак Н.И. // *ЖОрХ.* — 1998. — Т. 34. — С. 266-271.
19. *Органикум: Т. 1-2 / Пер. с нем.* — М.: Мир, 1992. — 398 с.

Надійшла до редакції 31.05.2007 р.