

Особенности многокомпонентной реакции Биджинелли с участием 3-оксобутаноилсодержащих подандов, ароматических альдегидов и 1,2,4-триазол-3-амин

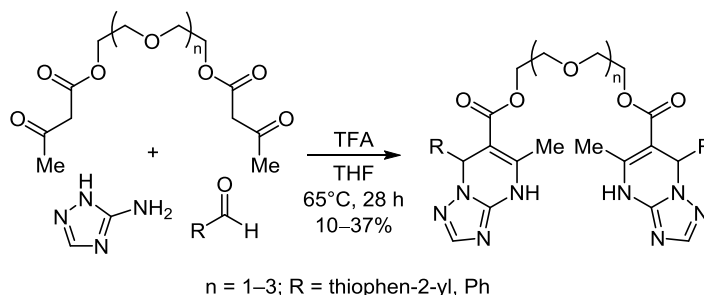
Елена С. Филатова^{1*}, Ольга В. Федорова¹, Константин А. Чистяков¹, Геннадий Л. Русинов^{1,2}, Валерий Н. Чарушин^{1,2}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия; e-mail: sintonin@mail.ru

² Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

Поступило 19.07.2019

Принято после доработки 11.12.2019



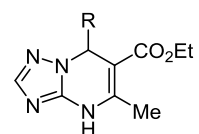
Взаимодействием 3-оксобутаноилсодержащих подандов с тиофен-2-карбальдегидом (или бензальдегидом) и 1,2,4-триазол-3-амином получены поданды с фрагментом 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина. Выявлено, что процесс сопровождается образованием [4,3-*a*]-изомеров, которые незначительно преобладают при синтезе поданда с фенильной группой в положении 7 и, напротив, являются минорными продуктами при образовании подандов с тиофен-2-ильным заместителем. Зафиксированы следовые количества монозамещенных подандов, содержащих, наряду с триазолодигидропиримидиновым фармакофором, свободную гидроксильную группу.

Ключевые слова: дигидропиримидин, триазоло[1,5-*a*]пиримидин, триазоло[4,3-*a*]пиримидин, монозамещенный поданд, поданд, туберкулостатическая активность.

Известно, что пиразоло-, триазоло- и тетразолопиримидины являются аналогами пуриновых оснований, которые обладают широким спектром биологической активности. В частности, триазолопиримидины применяются для ингибирования роста раковых опухолевых клеток,¹ а также выступают в качестве ингибиторов лизинспецифической гистоновой деметилазы LSD1/KDM1A.² Триазолопиримидины проявляют фунгицидные свойства и применяются для борьбы с фитопатогенными грибами.³ Очень перспективным оказалось использование 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов в качестве селективных противотуберкулезных агентов, сочетающих высокую активность с низкой токсичностью.⁴

С другой стороны, введение подандного фрагмента, повышающего проникновение молекулы через липо-

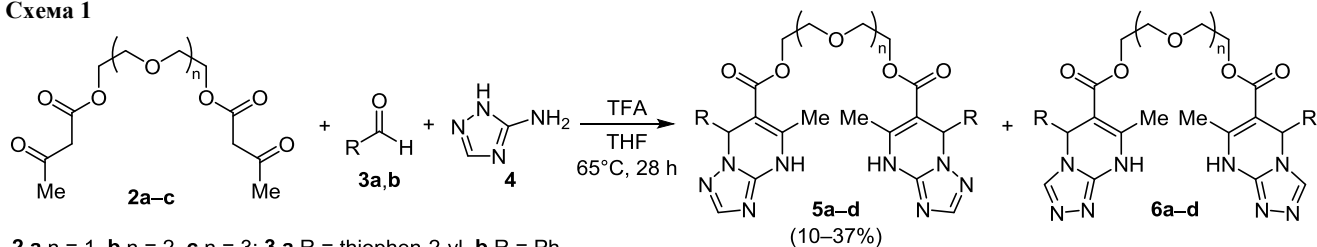
фильные мембраны, может привести к повышению ее туберкулостатической активности и снижению токсичности. С целью создания транспортных форм наиболее активных соединений, найденных нами ранее в ряду замещенных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1a,b** (рис. 1),⁵ мы продолжили работы по введению полиэфирного (подандного) спейсера в структуры



1a R = thiophen-2-yl
b R = Ph

Рисунок 1. 4,7-Дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*] пиримидины с туберкулостатической активностью.

Схема 1



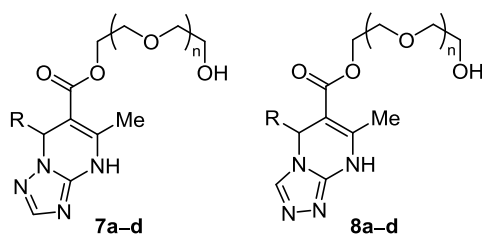
2 a $n = 1$, **b** $n = 2$, **c** $n = 3$; **3 a** $R =$ thiophen-2-yl, **b** $R = Ph$

5, 6 a $R =$ thiophen-2-yl, $n = 1$; **b** $R =$ thiophen-2-yl, $n = 2$; **c** $R =$ thiophen-2-yl, $n = 3$; **d** $R = Ph$, $n = 1$

конденсированных гетероциклических систем⁶ и изучили возможность синтеза подандов, функционализированных фрагментами 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-пиримидина.

Для синтеза азоаннелированных дигидропиримидинов в данной работе была использована многокомпонентная реакция Биджинелли. В отличие от двухстадийных реакций, включающих последовательное формирование 1,3-бизлектрофильных реагентов и их дальнейшее взаимодействие с 1,2,4-триазол-3-амином,⁷ реакция Биджинелли позволяет получать подобные структуры в одну стадию.⁸ При этом было показано, что проведение реакции в присутствии каталитических количеств HCl в течение 2–3 ч приводит к появлению в реакционной смеси целевого 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина и изомерного ему 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина в соотношении 1:1. В течение 7–8 ч [4,3-*a*]-изомер практически полностью превращается в [1,5-*a*]-изомер.⁹ Аналогично при вовлечении в многокомпонентную реакцию Биджинелли в качестве строительных блоков формил-подандов образуется смесь [4,3-*a*]- и [1,5-*a*]-изомеров, в которой последние преобладают.

В данном исследовании вместо концентрированной HCl и применяемой нами в предыдущей серии работ полифосфорной кислоты¹⁰ была использована CF_3CO_2H , которая не изменила ход реакции по составу образующихся смесей продуктов. При синтезе подандов, содержащих азоаннелированные дигидропиримидиновые циклы, на основе реакции 3-оксобутаноил-содержащих полиэфиров **2a–c**, тиофен-2-карбальдегида (**3a**) (или бензальдегида (**3b**)) и 1,2,4-триазол-3-амин (**4**) также образуется смесь [1,5-*a*]-изомеров **5a–d** и [4,3-*a*]-изомеров **6a–d** в различных соотношениях (схема 1). В случае синтеза подандов с тиофен-2-ильным заместителем в дигидропиримидиновом цикле соотношение соединений **5a–c** и **6a–c** составило 5:1–9:1, тогда как при переходе к полиэфирам, полученным из бензальдегида, наблюдалось незначительное преобладание [4,3-*a*]-изомера **6d** (соотношение соединений **5d** и **6d** приблизительно 10:13). В спектрах ЯМР ¹H смесей изомеров **5a–c** и **6a–c** присутствуют синглет или дублет протона H-2 подандов **5a–c** в диапазоне 7.71–7.72 м. д., а также сигнал протона H-3 соединений **6a–c** при 8.31–8.32 м. д. Образование соединений **5a** и **6a** подтверждается также наличием в спектре ЯМР ¹H их смеси характерного дублета протона 7-CH поданда **5a** при 6.58 м. д. и аналогичного сигнала протона 5-CH [4,3-*a*]-



a $R =$ thiophen-2-yl, $n = 1$; **b** $R =$ thiophen-2-yl, $n = 2$;
c $R =$ thiophen-2-yl, $n = 3$; **d** $R = Ph$, $n = 1$

Рисунок 2. Побочные продукты, наблюдаемые в реакционных смесях при синтезе подандов **5a–d**.

изомера **6a** при 6.69 м. д. в интегральном соотношении 9:1.

В спектрах ЯМР ¹H реакционных смесей, содержащих изомеры **5a–d** и **6a–d**, отмечено также наличие небольшого количества (3–4%) сигналов монозамещенных подандов **7a–d** и **8a–d** с одним триазолопиримидиновым циклом (рис. 2). Подтверждением образования побочных продуктов **7a–d** и **8a–d** служит, к примеру, спектр ЯМР ¹H смеси подандов **5b** и **6b**, в котором присутствуют характерные сигналы протонов H-2 и H-3 при 7.73 и 8.34 м. д. соответствующих [1,5-*a*]-изомера **7b** и [4,3-*a*]-изомера **8b** в соотношении 9:1. Наличие триплета протона OH при 4.59 м. д., характерного для подобных структур,^{10c} также свидетельствует о формировании продуктов **7a–d** и **8a–d**.

Основные [1,5-*a*]-изомеры **5a–d** были выделены в чистом виде полупрепаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией с выходами 10–37%. В спектре ЯМР ¹³C соединения **5a** присутствует характерный сигнал атома углерода C-7 дигидропиримидинового цикла при 54.2 м. д. и узлового атома углерода C-3a триазолопиримидинового цикла при 147.5 м. д. Сигналы атомов углерода C-5 и C-6 дигидропиримидинового цикла наблюдаются при 146.9 и 96.8 м. д.

Таким образом, нами предложен метод синтеза 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинсодержащих подандов на основе реакции Биджинелли полиэфиров с 3-оксобутаноильными фрагментами, тиофен-2-карбальдегида (или бензальдегида) и 1,2,4-триазол-3-амин в присутствии CF_3CO_2H . Полученные функционализированные поданды могут быть перспективными в качестве активных туберкулостатиков. Показано, что циклоконденсация протекает также с образованием побочных [4,3-*a*]-изомеров и подандов, содержащих один триазолодигидропиримидиновый цикл и свобод-

ную группу ОН. Дизамещенные [4,3-*a*]-изомеры оказались минорными продуктами для подандов с тиофен-2-ильным заместителем, но в случае соединения с фенильной группой содержание [4,3-*a*]- и [1,5-*a*]-изомеров сопоставимо.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum One с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на комбинированном столике Voetius и не исправлены. Полупрепаративная ВЭЖХ выполнена на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series с авто-сэмплером (объем вводимой пробы 600 мкл), диодно-матричным детектором и коллектором фракций, колонка Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (9.4×250 мм, размер частиц 5 мкм).

Исходные поданды **2a–c** синтезированы по литературной методике.^{10a}

[Оксибис(этан-2,1-диил)]бис[5-метил-7-(тиофен-2-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат] (**5a**). Смесь 823 мг (3.0 ммоль) поданда **2a**, 875 мг (7.8 ммоль) тиофен-2-илкарбальдегида (**3a**), 757 мг (9.0 ммоль) 1,2,4-триазол-3-амин (**4**) и 0.2 мл (2.3 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в 10 мл ТГФ перемешивают в течение 28 ч при 65 °С. Растворитель упаривают, полученный осадок промывают последовательно 150 мл горячей H_2O , 150 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и снова 150 мл H_2O . Осадок сушат на воздухе и получают смесь [1,5-*a*]- и [4,3-*a*]-изомеров **5a** и **6a** в соотношении 9:1, а также следовых количеств подандов **7a** и **8a**. Соединение **5a** выделяют из смеси методом полупрепаративной ВЭЖХ (подвижная фаза $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 35:65). Выход 660 мг (37%), белый порошок, т. пл. 217–219 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3132 (NH), 2870 ($\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ сим), 1694 (C=O), 1647 (C=N), 1585 (C=C), 1251 (C–N), 1141 (C–O–C асим), 718 (C–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (6H, д, $J = 3.1$, 2CH₃); 3.46–3.55 (4H, м) и 4.08 (4H, т, $J = 4.6$, 2OCH₂CH₂); 6.58 (2H, д, $J = 5.1$, 7,7'-CH); 6.88–6.90 (2H, м, Н Th); 6.94–6.95 (2H, м, Н Th); 7.36–7.37 (2H, м, Н Th); 7.71 (2H, с, Н-2,2'); 10.93 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.4 (CH₃); 54.2 (C-7); 62.9, 68.1 (OCH₂); 96.8 (C-6); 125.4, 125.8, 126.7, 145.2 (C Th); 146.9 (C-5); 147.5 (C-3a); 150.2 (C-2); 164.9 (C=O). Найдено, %: С 52.49; Н 4.61; N 18.61; S 10.51. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.51; Н 4.41; N 18.84; S 10.78.

4,7-Дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинсодержащие поданды 5b,c получают аналогично методике получения соединения **5a** из подандов **2b,c**. Растворитель упаривают и полученный осадок растворяют в 40 мл EtOAc . Раствор промывают последовательно 150 мл H_2O , 150 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 и снова 150 мл H_2O . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 . Получают смесь [1,5-*a*]- и [4,3-*a*]-изомеров

5b,c и **6b,c** (**5b:6b** = 5:1, **5c:6c** = 5:1), а также следовых количеств подандов **7b,c** и **8b,c**. Соединения **5b,c** выделяют из смесей колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент MeCN-EtOH , 4:1).

{[Этан-1,2-диилбис(окси)]бис(этан-2,1-диил)}бис[5-метил-7-(тиофен-2-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат] (**5b**). Выход 198 мг (10%), белый порошок, т. пл. 193–194 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3135 (NH), 2866 ($\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ сим), 1699 (C=O), 1645 (C=N), 1581 (C=C), 1250 (C–N), 1141 (C–O–C асим), 718 (C–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (6H, д, $J = 4.5$, 2CH₃); 3.46–3.59 (8H, м) и 4.10–4.11 (4H, м, 3OCH₂CH₂); 6.59 (2H, д, $J = 4.5$, 7,7'-CH); 6.89–6.92 (2H, м, Н Th); 6.96–6.97 (2H, м, Н Th); 7.38 (2H, д, $J = 5.0$, Н Th); 7.71 (2H, д, $J = 1.9$, Н-2,2'); 10.94 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.4 (CH₃); 54.2 (C-7); 62.9, 68.3, 69.7 (OCH₂); 96.9 (C-6); 125.4, 125.8, 126.8, 145.3 (C Th); 146.9 (C-5); 147.4 (C-3a); 150.3 (C-2); 164.9 (C=O). Найдено, %: С 52.34; Н 4.70; N 17.18; S 10.32. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.65; Н 4.73; N 17.54; S 10.04.

{[Оксибис(этан-2,1-диил)]бис(окси)}бис(этан-2,1-диил)бис[5-метил-7-(тиофен-2-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат] (**5c**). Выход 570 мг (28%), белый порошок, т. пл. 126–128 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3131 (NH), 2865 ($\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ сим), 1695 (C=O), 1645 (C=N), 1580 (C=C), 1250 (C–N), 1140 (C–O–C асим), 721 (C–S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (6H, с, 2CH₃); 3.48–3.58 (12H, м) и 4.10–4.11 (4H, м, 4OCH₂CH₂); 6.59 (2H, с, 7,7'-CH); 6.90–6.92 (2H, м, Н Th); 6.96–6.97 (2H, м, Н Th); 7.39 (2H, д, $J = 5.0$, Н Th); 7.72 (2H, с, Н-2,2'); 10.95 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.4 (CH₃); 54.2 (C-7); 62.9, 68.2, 69.7 (OCH₂); 96.9 (C-6); 125.4, 125.8, 126.8, 145.2 (C Th); 146.9 (C-5); 147.4 (C-3a); 150.3 (C-2); 164.9 (C=O). Найдено, %: С 52.68; Н 4.86; N 16.55; S 9.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.77; Н 5.02; N 16.41; S 9.39.

[Оксибис(этан-2,1-диил)]бис[5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилат] (**5d**) получают аналогично методике получения соединения **5a** из поданда **2a** и 0.8 мл (7.8 ммоль) бензальдегида (**3b**). Получают смесь [1,5-*a*]- и [4,3-*a*]-изомеров **5d** и **6d** в соотношении 10:13, а также следовых количеств подандов **7d** и **8d**. Соединение **5d** выделяют из смеси колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент MeCN-EtOH , 4:1). Выход 175 мг (10%), белый порошок, т. пл. 239–240 °С (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3136 (NH), 2866 ($\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ сим), 1698 (C=O), 1648 (C=N), 1581 (C=C), 1553 (C=C Ph); 1247 (C–N), 1145 (C–O–C асим), 760 (C–H Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 (6H, с, 2CH₃); 3.37–3.50 (4H, м) и 3.95–4.05 (4H, м, 2OCH₂CH₂); 6.26 (2H, с, 7,7'-CH); 7.18–7.28 (10H, м, Н Ph); 7.63 (2H, с, Н-2,2'); 10.83 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.6 (CH₃); 59.5 (C-7); 62.9 (OCH₂); 68.2 (OCH₂); 97.2 (C-6); 127.0, 128.0, 128.5, 142.1, 147.1, 147.3 (C-3a,5, C Ph); 150.2 (C-2); 165.2 (C=O). Найдено, %: С 61.87; Н 5.32; N 19.02. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.85; Н 5.19; N 19.23.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 15-13-00077-П).

Список литературы

1. Schmitt, M. R.; Kirsch, D. R.; Harris, J. E.; Beyer, C. F.; Pees, K.-J.; Carter, P.; Pfrengle, W.; Albert, G. US Patent 20000215585P.
2. Wang, S.; Li, Z.-R.; Suo, F.-Z.; Yuan, X.-H.; Yu, B.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 167, 388.
3. Tormo i Blasco, J.; Blettner, C.; Mueller, B.; Gewehr, M.; Grammenos, W.; Grote, T.; Rheinheimer, J.; Schaefer, P.; Schieweck, F.; Schwoegler, A.; Wagner, O.; Niedenbrueck, M.; Scherer, M.; Strathmann, S.; Schoefl, U.; Stierl, R. WO Patent 2005EP02426.
4. Федорова, О. В.; Титова, Ю. А.; Русинов, Г. Л.; Чарушин, В. Н. РФ Патент 2642420.
5. (a) Федорова, О. В.; Титова, Ю. А.; Кравченко, М. А.; Скорняков, С. Н.; Медвинский, И. Д.; Русинов, Г. Л.; Чарушин, В. Н. РФ Патент 2654463. (b) Titova, Yu. A.; Filatova, E. S.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 775. [*Журн. орган. химии* **2019**, 55, 871.]
6. Chupakhin, O. N.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Mordovskoi, G. G.; Khomenko, A. G.; Golyshevskaya, V. I.; Zueva, M. N.; Ovchinnikova, I. G. WO Patent 1999/059961.
7. Tormo i Blasco, J.; Sauter, H.; Mueller, B.; Gewehr, M.; Grammenos, W.; Grote, T.; Gypser, A.; Rheinheimer, J.; Rose, I.; Schaefer, P.; Schieweck, F.; Rack, M.; Ammermann, E.; Strathmann, S.; Lorenz, G.; Stierl, R. WO Patent 03/008417.
8. Zhidovinova, M. S.; Fedorova, O. V.; Rusinov, G. L.; Ovchinnikova, I. G. *Mol. Diversity* **2003**, 6, 323.
9. Жидовинова, М. С.; Овчинникова, И. Г.; Маточкина, Е. Г.; Кодесс, М. И.; Ван Екен, Е.; Ван Меервелт, Л.; Федорова, О. В.; Русинов, Г. Л. *Вестн. УГТУ-УПИ, Сер. хим.* **2005**, 57, 164.
10. (a) Filatova, E. S.; Fedorova, O. V.; Titova, Yu. A.; Slepukhin, P. A.; Kravchenko, M. A.; Skornyakov, S. N.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 1360. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 1360.] (b) Fedorova, O. V.; Filatova, E. S.; Titova, Yu. A.; Kravchenko, M. A.; Medvinskiy, I. D.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 743. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 743.] (c) Filatova, E. S.; Fedorova, O. V.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 971. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 971.]