

На правах рукописи



Поликарчук Владимир Андреевич

**НОВЫЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ
АМИНОАЗОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБОВ ДАЛЬНЕЙШЕЙ
ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АЗОЛОПИРИМИДИНОВЫХ СИСТЕМ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет»

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович
- Официальные оппоненты:** **Абрамов Игорь Геннадьевич**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный технический
университет», кафедра общей и
физической химии, заведующий
кафедрой.
- Тришин Юрий Георгиевич**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет
промышленных технологий и дизайна»,
кафедра органической химии,
заведующий кафедрой.
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук», г. Москва.

Защита состоится «21» декабря 2022 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.288.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «27» октября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последнее время в органической химии одним из преобладающих является направление, базирующееся на синтезе новых практически значимых соединений на основе трехкомпонентных реакций. Получение новых гетероциклических соединений мультикомпонентными методами, рассматривается как наиболее перспективное, с точки зрения создания комбинаторных библиотек для биологического скрининга, в том числе автоматизированного. Важным преимуществом трехкомпонентных синтезов является уменьшение стадий, и как следствие уменьшение отходов и удешевление процесса. Широкое использование в таких реакциях приобрели аминоказолы. Наличие в их структуре двух несимметричных нуклеофильных центров в реакциях с разнообразными электрофильными реагентами позволяет получить широкий спектр конденсированных полиазогетероциклических систем. Высокий интерес из которых представляют азолопиримидины различной степени гидрированности. Главным образом это связано с тем, что они находят применение в медицине, сельском хозяйстве, металлургии, в производстве красителей и т.д. В то же время в последние годы наметилась тенденция к созданию новых гибридных мультитаргентных молекул, содержащих фрагменты, обладающие разной биологической активностью. При этом, в дизайне комбинаторных библиотек гибридных молекул немаловажным является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаратными возможностями, и разработка простых, селективных методов синтеза конденсированных азогетероциклических систем на основе аминоказолов.

Настоящая работа выполнена в контексте решения вышеуказанных проблем, является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии ВГУ и при поддержке гранта РФФИ (№ 18-74-10097, <https://rscf.ru/project/18-74-10097>).

Целью настоящего исследования является направленный трехкомпонентный синтез гетероциклических систем на основе аминоказолов, изучение свойств, строения, механизмов образования и возможного практического применения синтезированных соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи:**

1. Изучение особенностей трехкомпонентных методов гетероциклизации с участием аминоказолов.
2. Исследование способов дальнейшей функционализации азоло[1,5-а]пиримидиновых систем.
3. Установление структуры полученных гетероциклических систем с применением комплекса физико-химических методов анализа.
4. Исследование направлений практического использования полученных веществ.

Научная новизна.

1. Изучена трехкомпонентная реакция с участием диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты, диметилацеталя N,N-диметилформамида (ДМА ДМФА) и аминоказолов.
2. Продемонстрированы возможности участия метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-Р-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов в двух- трехкомпонентных реакциях с аминами и гидразином.

3. Найден трехкомпонентный способ синтеза 2-R¹-3-R²-7-метил[1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов каскадным взаимодействием 3-оксобутаннитрила с ДМА ДМФА и далее с аминоазолами.

4. Исследованы особенности протекания реакции 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с ацетатом аммония и водным аммиаком. Также установлены особенности взаимодействия 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с аминами и гидразином.

5. Разработан однореакторный каскадный способ получения метил 7-(2-R¹-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R²-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилатов различной степени гидрированности взаимодействием аминоазолов с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и различными C₁⁺-синтонами.

6. Продемонстрирована возможность синтеза 3-[(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,8,8,9-тетраметил-2Н-пирано[3,2-g]хинолин-2-оновых систем различной степени гидрированности взаимодействием эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом.

7. Для некоторых полученных соединений обнаружена ингибирующая активность по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa, антимикробная активность по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureu*, антикоррозионная активность при нейтральной и кислотной коррозии по отношению к коррозии меди.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что установлены закономерности протекания ряда новых трехкомпонентных реакций гетероциклизации с участием аминоазолов, позволившие осуществить направленный синтез четырех классов оригинальных гетероциклических систем. Разработан ряд доступных и эффективных способов получения функционально замещённых азоло[1,5-а]пиримидинов. В ходе первичного биоскрининга *in vitro* среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ингибирующей активностью в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробной активностью по отношению к культурам *E. Coli* и *S. Aureu*. Выявлена антикоррозионная активность ряда полученных соединений в отношении нейтральной и кислотной коррозии меди.

Методология и методы исследования. Для установления структуры полученных в ходе работы соединений использованы современные физико-химические методы исследования – ИК-спектрометрия, одномерная и двухмерная ЯМР-спектроскопия ¹H, ¹³C, (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹H NOESY), элементный анализ, хроматомасс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС). Контроль за ходом реакции осуществляли методами тонкослойной хроматографии. Для оценки антикоррозионной активности некоторых соединений использовали комплекс электрохимических и натуральных коррозионных методов, а также производили квантово-химические расчеты.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработка трехкомпонентных способов получения новых функциональных производных азоло[1,5-а]пиримидина с участием аминоазолов и некоторых алифатических СН-кислот.

2. Стратегии функционализации производных азоло[1,5-а]пиримидина, за счет реакционноспособных групп в положениях 6 и 7.

3. Аспекты синтеза новых линейно связанных полигетероциклов с фрагментом азоло[1,5-а]пиримидина сопровождающиеся ANRORC-перегруппировкой.

4. Эффективный метод построения гибридных 3-[(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,8,8,9-тетраметил-2Н-пирано[3,2-g]хинолин-2-онов различной степени гидрированности взаимодействием эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохинолин-6-карбальдегидом.

5. Первичная оценка биологической активности синтезированных соединений в качестве ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробных препаратов.

6. Результаты исследования некоторых триазоло[1,5-а]пиримидинов в качестве ингибиторов коррозии меди различных средах.

Степень достоверности результатов. Достоверность методик синтеза новых соединений подтверждается многократным воспроизведением. Достоверность строения полученных продуктов обеспечена тщательностью проведения экспериментов, а также использованием современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры синтезированных соединений (ЯМР-, ИК-, ВЭЖХ-масс-спектрометрия, элементный анализ).

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на 6-й Международной научно-методической конференции "Фармообразование-2016" «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ», (Воронеж, 2016); 10-й Международной научно-практической конференции для молодых ученых «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», (Астрахань, 2016); IV Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азосодержащих биологически активных соединений», (УФА 2020).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из которых 5 статей в рекомендованных ВАК РФ рецензируемых научных изданиях, 3 тезиса и материалов конференций.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все синтетические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов; подготовлены образцы для биологических испытаний; обработаны и обсуждены полученные данные. Обсуждение результатов и подготовка публикаций осуществлены совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы (173 источников). Работа изложена на 171 странице, содержит 31 рисунок и 35 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во «**Введении**» обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 «**Обзор литературы**» включает обобщение литературных данных по известным трехкомпонентным реакциям с участием аминазолов и химическим

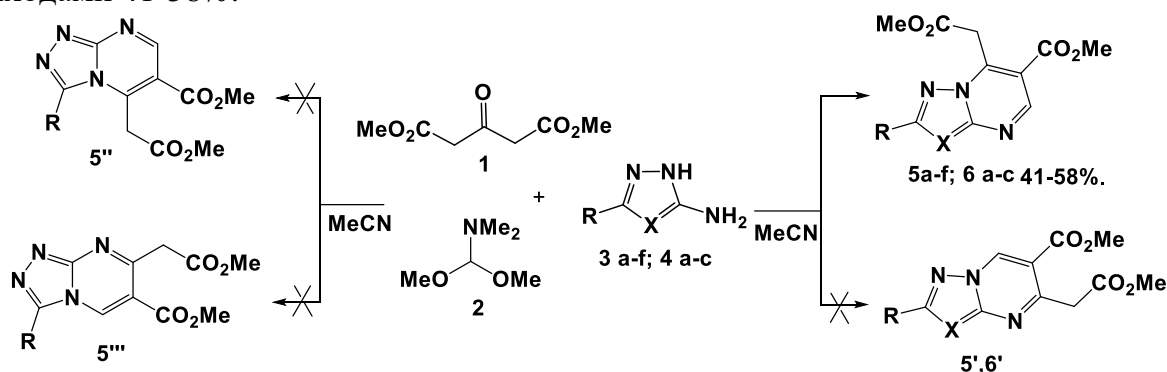
свойствам азоло[1,5-а]пиримидинов. В главе 2 “Обсуждение результатов” представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. В главе 3 “Экспериментальная часть” представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов

В настоящее время разработка высокоселективных, оригинальных и простых методов синтеза новых практически значимых полиазогетероциклических систем на основе трехкомпонентных реакций играет важную роль в комбинаторной химии и имеет ряд экономических и экологических преимуществ. Нами исследованы новые многокомпонентные варианты реакций 3-амино[1,2,4]триазолов, 3-аминопиразолов или 2-аминобензимидазола с различными 1,3-дieleктрофильными агентами и C_1^+ синтонами.

1.1 Синтез азолопиримидинов с участием диэфира β -кетоглутаровой кислоты. Модификация полученных продуктов

Диэфир β -кетоглутаровой кислоты является доступным 1,3-дикарбонильным соединением и обладает возможностью введения в гетероциклические ансамбли вицинальных метоксикарбонильной и метоксикарбонилметильной групп, необходимых для дальнейшей реакции гетероаннелирования и получения производных азолопиримидинов.

Нами установлено, что в результате трехкомпонентной реакции диметилового эфира 3-оксопентандикарбоновой кислоты **1** с ДМА ДМФА **2** и аминоазолами **3a-f** и **4a-c**, как целевые соединения, были выделены производные 6-карбометоксиазоло[1,5-а]пиримидинов **5a-f**, **6a-c** с удовлетворительными выходами 41-58%.



3,5 X=N **a** R=H, **b** R=MeS, **c** R=thiophen-2-yl, **d** R=Ph, **e** R=Pyr-4-yl, **f** R=NH₂;

4,6 a R=H, X=PhC, **b** R=C₂H₅OCH₂, X=4-ClC₆H₄C, **c** R=CH₃CH₂, X=4-Br-C₆H₄C

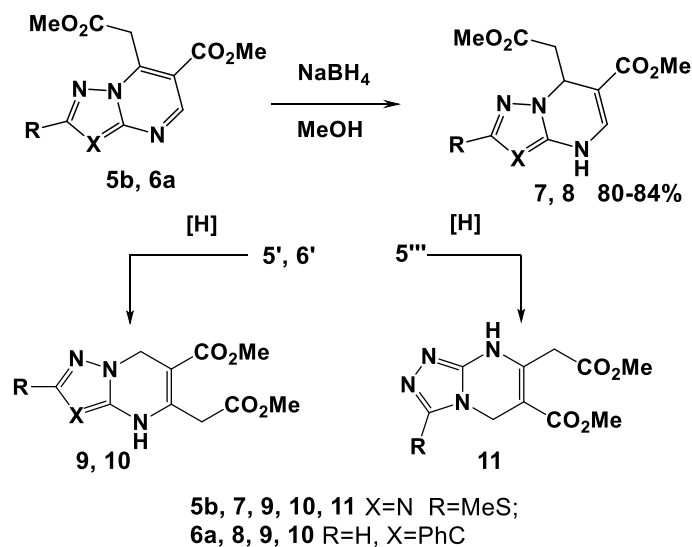
Найдено, что наиболее высокий выход продуктов **5a-f**, **6a-c** был получен при кипячении аминоазолов **3a-f** и **4a-c** с 20% мольным избытком диэфира **1** и ДМА ДМФА (**2**) в MeCN. Однако этот выход является умеренным, вследствие протекания побочных реакций, обусловленных многофункциональностью исходных соединений.

Основное затруднение при определении конечной структуры целевого соединения связано с существованием аминотриазола в двух таутомерных формах, что и определяет различные возможные пути протекания МКР и, как следствие, образование различных структурных изомеров продуктов реакции. Помимо этого, неравноценной также является электрофильность атомов C в диэфиге **1**. Возможные структуры продуктов данной МКР представлены на схеме 2.

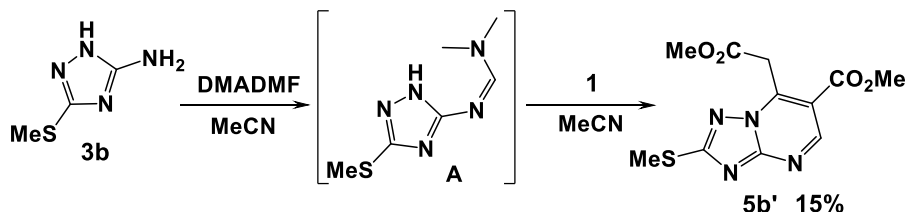
Мы предполагаем, что реакции аминотриазола **3,4** в 1*H*-таутомерной форме, в зависимости от региоселективности первичного взаимодействия с другими

компонентами **1** или **2**, приводят к образованию двух возможных региоизомеров азоло[1,5-а]пиримидина **5,6** или **5',6'**. А из *4H*-таутомерной формы, возможной только для аминотриазола **5**, – к возможным региоизомерам 1,2,4-триазоло[4,3-а]-пиримидина **5''** или **5'''**. Образование региоизомеров можно объяснить изначальной реакцией с участием или экзоциклической группы NH₂ таутомеров аминазола **3,4** или группы NH азольного цикла с последующей гетероциклизацией в продукты реакции. Это в первом случае приводит к образованию продуктов реакции **5,6,5''** или во втором случае к производным азолопиримидина **5',6',5'''**.

Для однозначного подтверждения структуры полученного соединения было проведено селективное восстановление пиримидинового фрагмента. Таким образом, в результате восстановления NaBH₄ были получены продукты, спектральные данные которых соответствуют структурам соединений **7** и **8**, и которые возможно получить исключительно из исходных **5b** и **6a**.

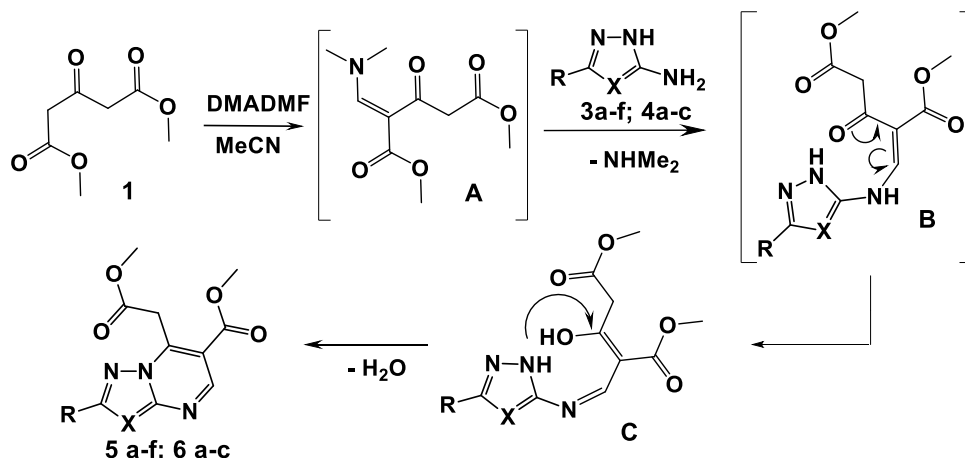


Еще одним подтверждением региоселективности МРК явилась найденная нами возможность *one pot* синтеза триазолопиримидина **5b** (хотя и с низким выходом) в двухстадийном процессе, включавшем предварительное получение интермедиата **A** (без его выделения из реакционной массы) и последующее взаимодействие с диэфиром **1**. В результате был получен метил 2-(метилтио)-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат **5b¹**, характеристики которого в точности совпали с аналогичным триазолопиримидином **5b**.

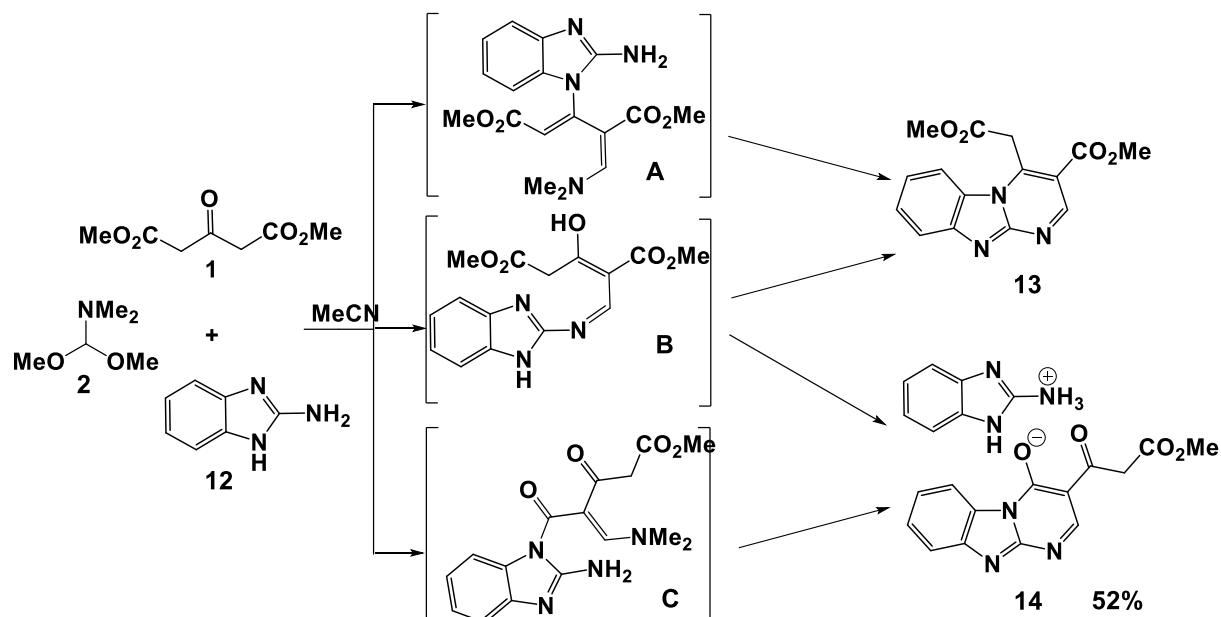


Мы предположили, что рассматриваемая трёхкомпонентная реакция начинается с образования промежуточного диметиламинотилевого производного ацетондикарбоксилата **A**, которое реагируя с экзоциклической аминогруппой 5-аминозола превращается в енамин **B**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **B**, происходящая с отщеплением молекулы воды, за счет

взаимодействия эндоциклического атома азота с карбонильной группой, приводит к соединениям **5a-f** и **6a-c**.



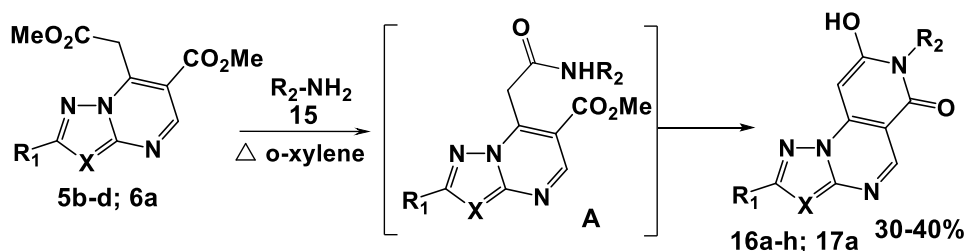
В случае использования 2-аминобесимидазола **12** результат оказался иным. Установлено, что в результате трехкомпонентной реакции 2-аминобесимидазола **12** с ацетондикарбоксилатом **1** и ДМА ДМФА **2** вместо диэфира **13** была выделена лактимная соль метил-3-(4-гидроксibenзо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата **14** с аминобензимидазолом **9**.



Вероятно, это связано с более высокой активностью **9** как динуклеофила, чем аминазола **3** и **4**, что позволяет **9** вступать в реакцию менее избирательно.

1.2. Двухкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с аминами

Полученные нами азолопиримидины **5** и **6** являются 1,5-дикарбонильными соединениями могут рассматриваться как новые удобные билдинг-блоки для прямой гетероциклизации. В связи с этим, нами была изучена реакция с участием метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5b-d**, **6a** и алифатических аминов **15**, которая приводила к 2-R1-7-R2-8-гидрокси-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-онам **16a-h**, **17a** с удовлетворительными выходами 30-40%.



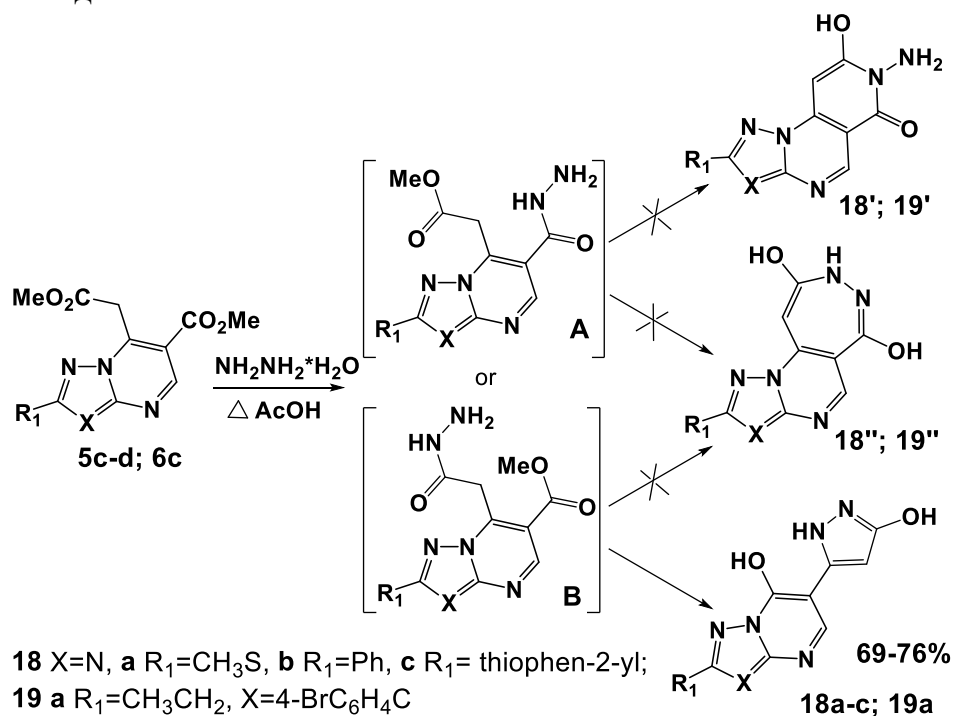
- 16 X=N, a R₁=Ph, R₂=PhCH₂; b R₁=Ph, R₂=MeOCH₂CH₂;
 c R₁=Ph, R₂=HOCH₂CH₂; d R₁=Ph, R₂=furan-2-ylmethyl;
 e R₁=thiophen-2-yl, R₂=PhCH₂; f R₁=thiophen-2-yl, R₂=MeOCH₂CH₂;
 g R₁=thiophen-2-yl, R₂=HOCH₂CH₂; h R₁=MeS, R₂=PhCH₂;
 17 a X=PhC, R₁=H, R₂=furan-2-ylmethyl

Попытки оптимизировать условия реакции, включающие мольное соотношение реагентов, растворитель и время реакции не привели к существенным изменениям выходов продуктов. По данным ТСХ составы реакционных масс были достаточно сложными, вследствие протекания побочных реакций.

Опираясь на литературные данные¹ можно предположить, что преимущественно нуклеофильная атака NH₂-группы будет протекать за счет карбонильного атома углерода CH₂CO₂Et группы.

1.3. ANRORC-перегруппировка метиловых эфиров 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновых кислот

В продолжение исследования нами изучена реакция метиловых эфиров 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-азоло[1,5-a]пиримидин-6-карбоновых кислот **5c-d**, **6c** с гидразин гидратом. Гетероциклизацию проводили при кипячении реагентов в укусовой кислоте в течение 2 часов. Эти условия были выбраны на основе литературных данных.

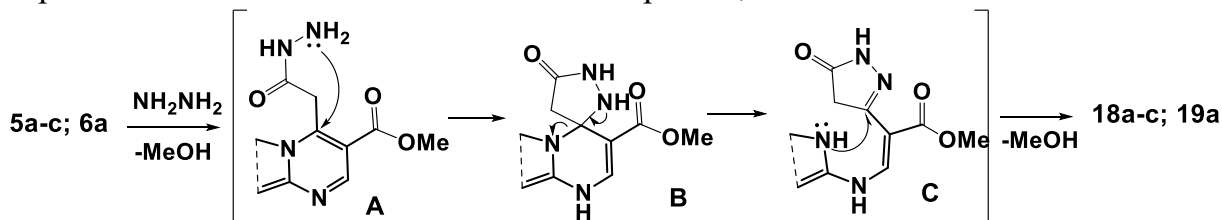


- 18 X=N, a R₁=CH₃S, b R₁=Ph, c R₁= thiophen-2-yl;
 19 a R₁=CH₃CH₂, X=4-BrC₆H₄C

Очевидно, что реакция может начинаться со взаимодействия молекулы гидразина с одной из сложноэфирных групп соединений **5,6**, что может приводить к образованию гидразидов **A** или **B**. Далее в зависимости от региоселективности

¹ Komkov A.V., Dorokhov V.A. // Russian Chemical Bulletin. 2007. V. 56, No. 11. P. 2290-2292.

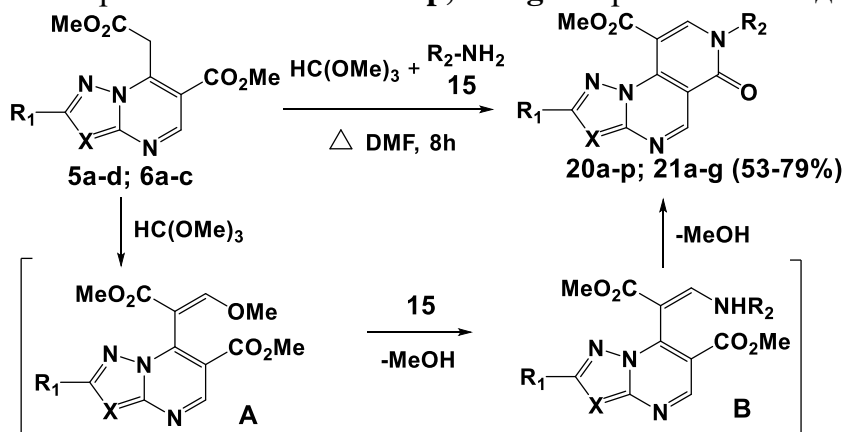
атаки NH или NH₂ группы на вицинальный карбоксильный атом С возможно образование региоизомеров пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов **18'**,**19'** или азоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-д][1,2]дiazепинов **18''**,**19''**, соответственно. Также нельзя исключать реализацию ANRORC-механизма, за счет атаки NH₂ группы гидразида **B** по электронодефицитному положению С-7 азолопиримидинов **5,6** с образованием линейно-сочлененных изомеров **18,19**.



С помощью комплекса спектральных данных было установлено, что реакция протекает по механизму каскадной ANRORC-перегруппировки с участием атомов боковой цепи пиримидина в результате чего образуются 2-R1-6-(3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-ил)-азоло[1,5-а]пиримидин-7-олы **18,19**.

1.4. Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и аминами

В продолжение данного исследования нами была исследована МКР 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-*R*-азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5a-d** и **6a-c** с триметилортоформиатом или ДМА ДМФА как синтетических эквивалентов С₁⁺-синтонов и первичными аминами различного строения **15**. В реакции с триметилортоформиатом оптимальным оказалось применение следующих условий: использование полуторного мольного избытка ортоэфира и амина **15**, при кипячении реагентов в ДМФА в течение 4 часов. В результате были получены метиловые эфиры 2-*R*₁-7-*R*₂-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоновых кислот **20a-p**, **21a-g** с хорошими выходами 53-79%.



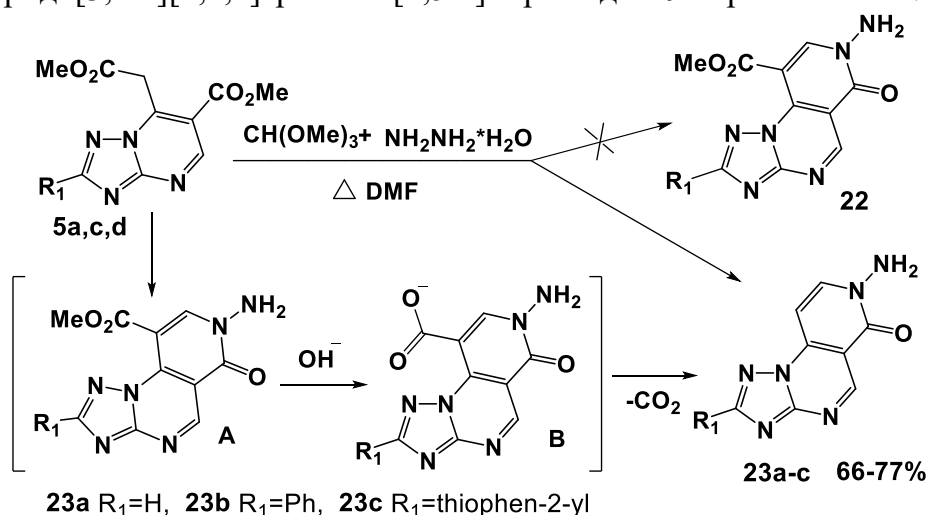
- 20** X=N, **a** R₁=H, R₂=PhCH₂; **b** R₁=H, R₂=pyridin-2-ylmethyl; **c** R₁=H, R₂=4-MeOC₆H₄;
d R₁=H, R₂=4-ClC₆H₄; **e** R₁=Ph, R₂=MeOCH₂CH₂; **f** R₁=Ph, R₂=pyridin-2-ylmethyl;
g R₁=Ph, R₂=2-ClC₆H₄CH₂; **h** R₁=Ph, R₂=furan-2-ylmethyl; **i** R₁=Ph, R₂=4-MeC₆H₄;
j R₁=thiophen-2-yl, R₂=PhCH₂; **k** R₁=thiophen-2-yl, R₂=pyridin-2-ylmethyl;
l R₁=thiophen-2-yl, R₂=Me₂CHCH₂CH₂; **m** R₁=thiophen-2-yl, R₂=2-MeOC₆H₄CH₂;
n R₁=thiophen-2-yl, R₂=4-ClC₆H₄; **o** R₁=thiophen-2-yl, R₂=4-MeOC₆H₄;
p R₁=MeS, R₂=4-MeC₆H₄;
21 **a** R₁=H, X=PhC, R₂=PhCH₂, **b** R₁=H, X=PhC, R₂=furan-2-ylmethyl;
c R₁=H, X=PhC, R₂=2-MeOC₆H₄CH₂; **d** R₁=MeOCH₂CH₂, X=4-ClC₆H₄, R₂=HOCH₂CH₂;
e R₁=MeOCH₂CH₂, X=4-ClC₆H₄, R₂=4-ClC₆H₄;
f R₁=Et, X=4-BrC₆H₄, R₂=pyridin-2-ylmethyl; **g** R₁=Et, X=4-BrC₆H₄, R₂=2-ClC₆H₄CH₂;

Следует отметить, что применение ДМА ДМФА оказалось менее эффективным и привело к образованию смолообразных продуктов, сильно снижавших выход продуктов.

Полагаем, что МКР получения соединений **20a-p**, **21a-g** состоит из первоначальной реакции азолопиримидинов **5a-d** и **6a-c** с ортоэфиром с образование метоксиметиленпроизводных **20a-p**, **21a-g**, которые при взаимодействии с первичными аминами **15** преобразуются в енаминокарбонильные интермедиаты **A** и **B**, внутримолекулярная циклизация последних и приводит к 2-R1-7-R2-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатам **20a-p**, **21a-g**.

1.5. Трехкомпонентная циклизация метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов с ортоэфирами и гидразином

При исследовании трехкомпонентной реакции метил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилатов **5a,c,d** с триэтилортоформиатом и гидразин гидратом было установлено, что кипячение исходных реагентов в ДМФА в течение 1 часа неожиданно привело к образованию 2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-онам **23a-c** (66-77%) вместо ожидаемых метил-2-R1-7-амино-6-оксо-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-9-карбоксилатов.

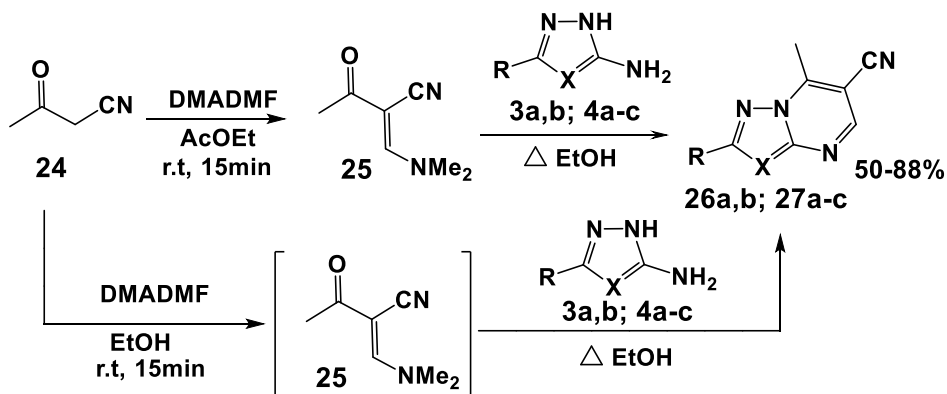


Вероятно, что сложноэфирная группа изначально образующихся метилпиридотриазолопиримидин-9-карбоксилатов **A** подвергается гидролизу, катализируемого сильным основанием, с последующим декарбоксилированием интермедиата **B** с образованием конечных продуктов **23a-c**. Очевидно, что реакции декарбоксилирования способствует значительная электронодефицитность трициклической системы пиридотриазолопиримидина.

2. Синтез азолопиримидинов с участием 3-оксобутаннитрила. Модификация полученных продуктов

β -Кетонитрилы являются важнейшими строительными блоками в стратегии гетероциклического синтеза и наш интерес к 3-оксобутаннитрилу связан с возможностью построения производных азолопиримидинового скэффолда, с перспективой введения вицинальных СН-активной метильной и акцепторной нитрильной групп.

Из-за высокой реакционной способности 3-оксобутаннитрил **24** сразу после получения вводили в реакцию с ДМА ДМФА при перемешивании в этилацетате, что приводило к образованию 2,2-диметиламинометилден-3-оксобутаннитрил **25**. Затем нами была осуществлена циклизация 2,2-диметиламинометилден-3-оксобутаннитрила **25** с различными аминоазолами **3a-b** и **4a-c** при кипячении реагентов в этаноле в течение 7 часов. В результате были выделены с хорошим выходами (50-88%) 2-R¹-3-R²-7-метилазола[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы **26a-b** и **27a-c**.



X=N **26a** R=H, **26b** R=Ph

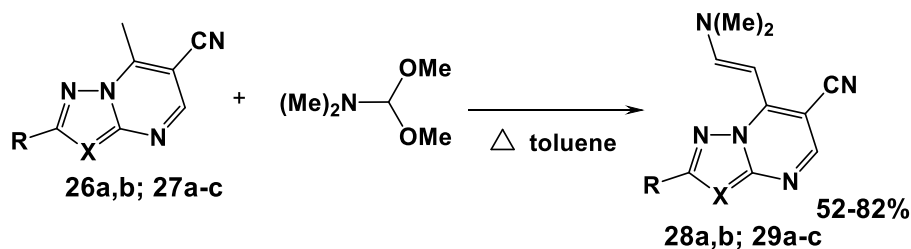
27a X=CH, R=H; **27b** X=PhC, R=H; **27c** X=PhC, R=Et

Необходимо отметить, что соединения **26a-b** и **27a-c** получаются и каскадным способом в условиях МКР с одновременным введением в реакцию соединения **24**, ДМА ДМФА и аминоазолов. Однако, применение этого метода приводило к сложной смеси продуктов, что сильно снижало выход целевого соединения **26b** (до 26%). Необходимо отметить, что реакция с использованием 2-аминобензимидазола протекает с образованием сложной смеси, разделить которую не удалось.

2.1 Аннелирование пиридинового цикла к 7-метилазола[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилам с участием 1N синтонов

2.1.1 Получение 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а] пиримидин-6-карбонитрилов

В ходе нашего исследования для дальнейшей модификации полученных 2-R¹-3-R²-7-метилазола[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **26a-b** и **27a-c** было изучено их взаимодействие с ДМА ДМФА. Установлено, что при кипячении реагентов в толуоле в течение 2 часов образуются и легко выделяются 2-R¹-3-R²-7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилы **28a-b** и **29a-c** с выходом 52-82%.

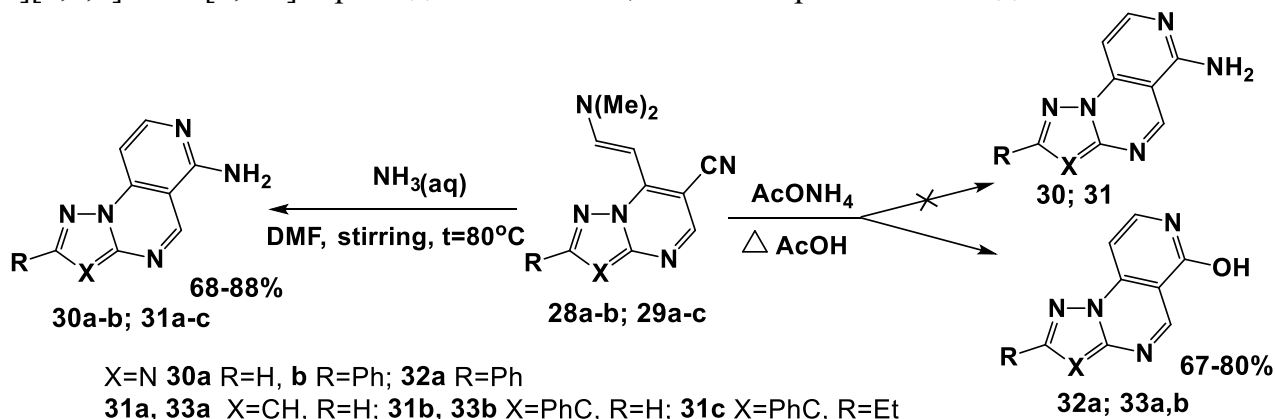


X=N **28a** R=H, **28b** R=Ph

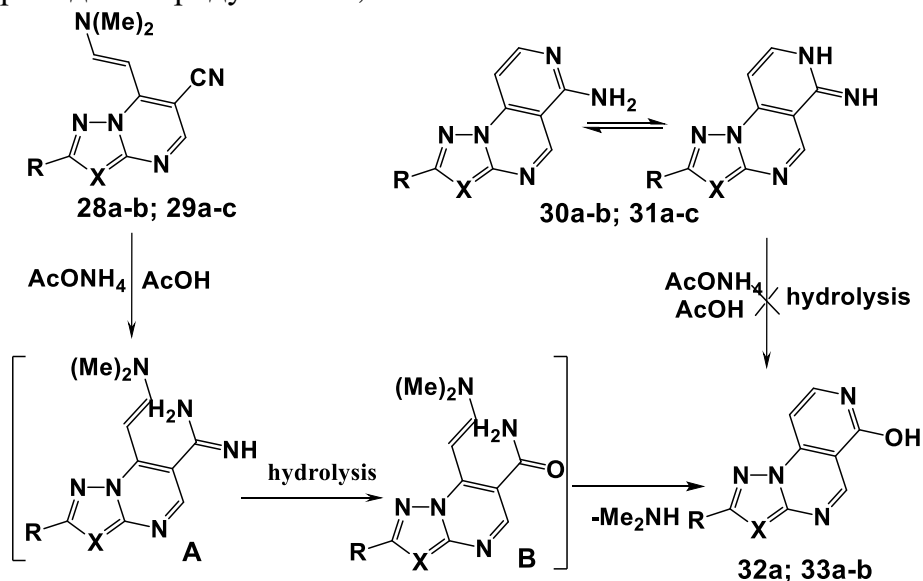
29a X=CH, R=H; **29b** X=PhC, R=H; **29c** X=PhC, R=Et

2.1.2 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с аммиаком

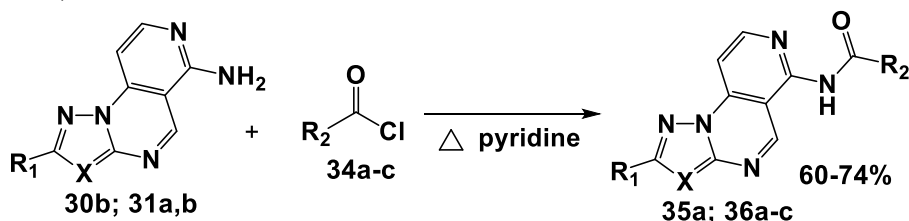
Полученные енамины могут рассматриваться в качестве 1,5-биэлектрофильных агентов в дальнейших реакциях гетероциклизации с аммиаком. Реакция проводилась при кипячении в уксусной кислоте с трехкратным избытком ацетата аммония. Однако, вместо продуктов пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **31b**, **32a-b** были выделены 2-R-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a-b** с хорошими выходами 67-80%.



При дальнейшем исследовании свойств енаминов **28a-b**, **29a-c** было обнаружено, что использование водного раствора аммиака при нагревании при $t=80^\circ\text{C}$ и перемешивании реагентов в ДМФА приводит исключительно к 2-R¹-3-R²-пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминам **30a-b**, **32a-c**. Предположение, что циклизация енаминов **28a-b**, **29a-c** с ацетатом аммония в уксусной кислоте изначально приводит к образованию пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **31b**, **32a-b**, которые затем гидролизуются в пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a-b**, не подтвердилось. Так попытки провести прямой гидролиз **31**, **32** в аналогичных условиях (ацетат аммония, уксусная кислота) не приводили к гидролизу и образованию продуктов **31** и **32**. Из полученных данных следует, что, с высокой долей вероятности, реакция начинается с образования имидина **A**, который затем превращается в амид **B** за счет гидролиза иминой группы. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **B**, происходящая с отщеплением молекулы диметиламина, за счет взаимодействия NH₂ с диметиламинометиленовой группой, приводит к продуктам **32**, **33**.



Для изучения возможности дальнейших превращений полученных 2- R^1 -3- R^2 -пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6-аминов **30b**, **31a-b**, с целью введения ацетамидной группы, нами было проведено ацилирование **34a-c** по NH_2 -группе различными хлорангидами. Установлено, что наиболее гладко и с высокими выходами эта реакция протекает при кипячении реагентов в абсолютном пиридине в течение 6 часов. В результате с выходами 60-74% были получены соответствующие N-(2- R^1 -3- R^2 -пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) амиды **35a**, **36a-c**.

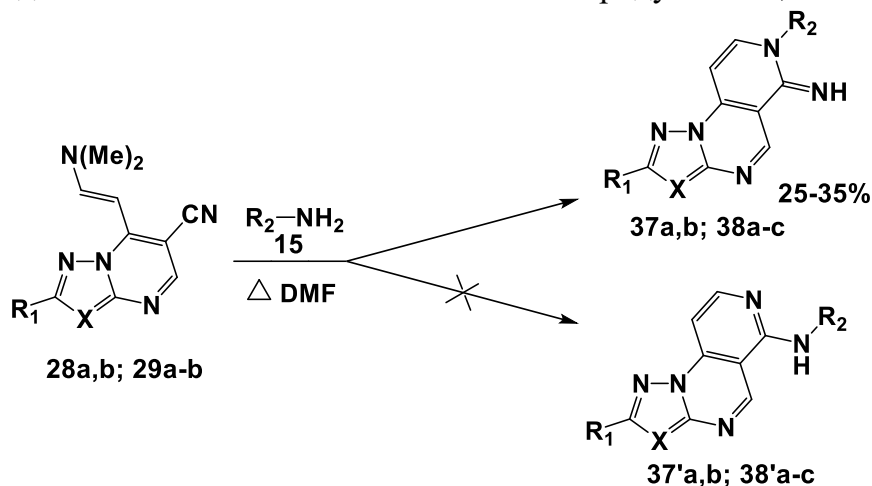


35 X=N а $R_1=Ph$, $R_2=Ph$

36 a X=PhC, $R_1=H$, $R_2=Me$; **b** X=PhC, $R_1=H$, $R_2=Ph$; **c** X=CH, $R_1=H$, $R_2=4-MeO-C_6H_4$

2.1.3 Циклизация 7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азолопиримидин-6-карбонитрилов с различными аминами

В рамках дальнейшего исследования нами была изучена реакция 2- R^1 -3- R^2 -7-[(E)-2-(диметиламино)винил]азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов **28a-b** и **29a-b** с различными аминами **15**. Установлено, что данное взаимодействие наиболее благоприятно протекает при кипячении реагентов в уксусной кислоте и приводит к 2- R^1 -3- R^2 -7- R^3 -пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидин-6(7H)-иминам **37a-b**, **38a-c** с невысокими выходами 25-35%. Замена растворителя на ДМФА или толуол приводила к образованию сложной смеси с признаками осмоления, из которой удавалось выделить только небольшое количество продуктов **37**, **38**.



X=N, **37 a** $R_1=H$, $R_2=CH_3OCH_2CH_2$; **b** $R_1=Ph$, $R_2=HOCH_2CH_2$;

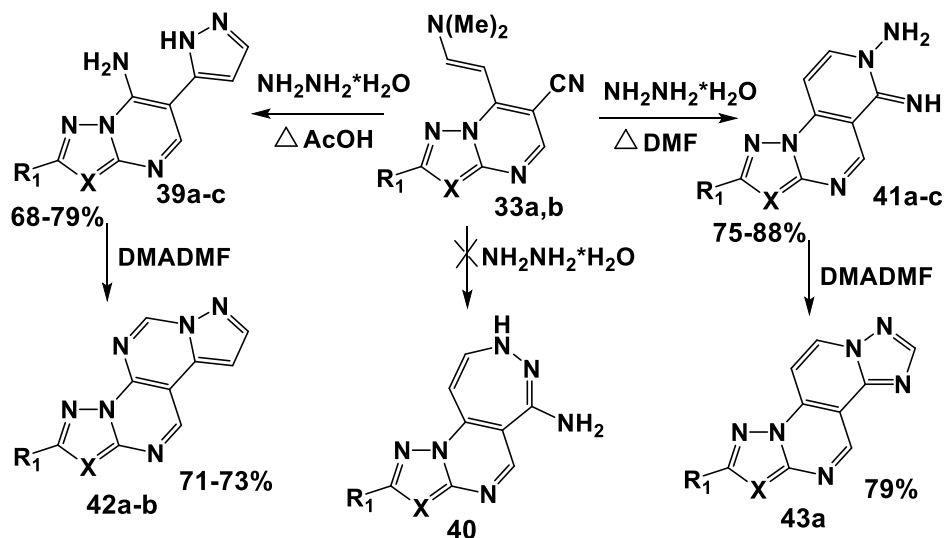
38 a X=CH, $R_1=H$, $R_2=CH_3OCH_2CH_2$; **b** X=PhC, $R_1=H$, $R_2=HOCH_2CH_2$;

c X=PhC, $R_1=H$, $R_2=2-CH_3O-C_6H_4CH_2$

Основная проблема была связана с выбором структуры целевых продуктов. Так как в зависимости от селективности первичного взаимодействия амина **15**, а также вследствие возможного протекания перегруппировки Димрота могут образовываться альтернативные изомеры **37**, **38** и **37'**, **38'**. С помощью комплекса спектральных данных было установлено, что выделенные продукты имеют иминную таутомерную форму пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов **37**, **38**.

2.2 Особенности взаимодействия 7-(диметиламино винил)азоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов с некоторыми динуклеофилами

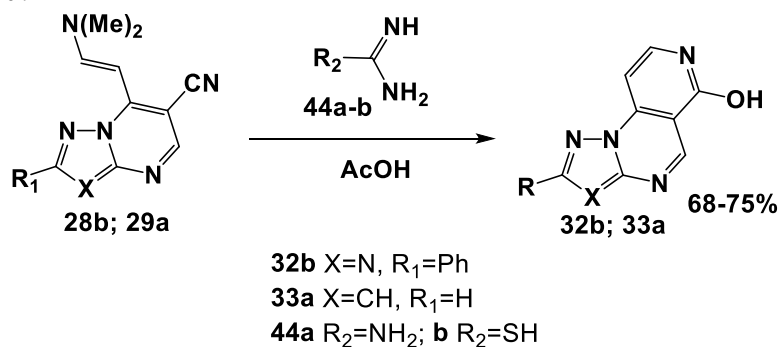
Нам было интересно изучить взаимодействие диметиламинометиленовых производных **33a-c** с гидразин гидратом в разных условиях. Так при кипячении в уксусной кислоте взаимодействие проходит через упомянутую выше ANRORC перегруппировку, приводящую к 3-R-6-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-амини **39a-c** с выходом 68-79%, что подтверждается данными ЯМР спектроскопии.



При использовании ДМФА в качестве растворителя позволяет получить 2-R-6-иминопиразоло[1,5-а]пиридо[3,4-е]пиримидин-7(6H)-амины **41a-c** с хорошими выходами 75-88%.

В дополнение соединения **39a-b**, **41a** были обработаны ДМА ДМФА при кипячении в ДМФ, что привело к гетероциклизации и образованию тетрациклических систем - пиразоло[1,5-а]пиразоло[1',5':3,4]пиримидо[5,6-е]пиримидинам **42a-b** и [1,2,4]триазоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е]пиразоло[1,5-а]пиримидинам **43a**.

Также мы попытались ввести диметиламинометилен-производные **28b**, **29a** в реакции с 1,3-динуклеофилами **44a-b** при кипячении в AcOH. Однако в результате были выделены 2-R-пиридо[3,4-е][1,2,4]азоло[1,5-а]пиримидин-6-олы **32b**, **33a** с выходом 68-75%.



Хотя ранее сообщалось о возможности образования пиридин-илпиразолопиримидинов по механизму ANRORC², в нашем случае 1,3-динуклеофилы **44a-b** выступают в качестве аминирующих агентов, а образующийся

² Chimichi S., Boccacini M., Selleri S. //Organic & Biomolecular Chemistry. 2008. V. 6, No. 4. P. 739-744

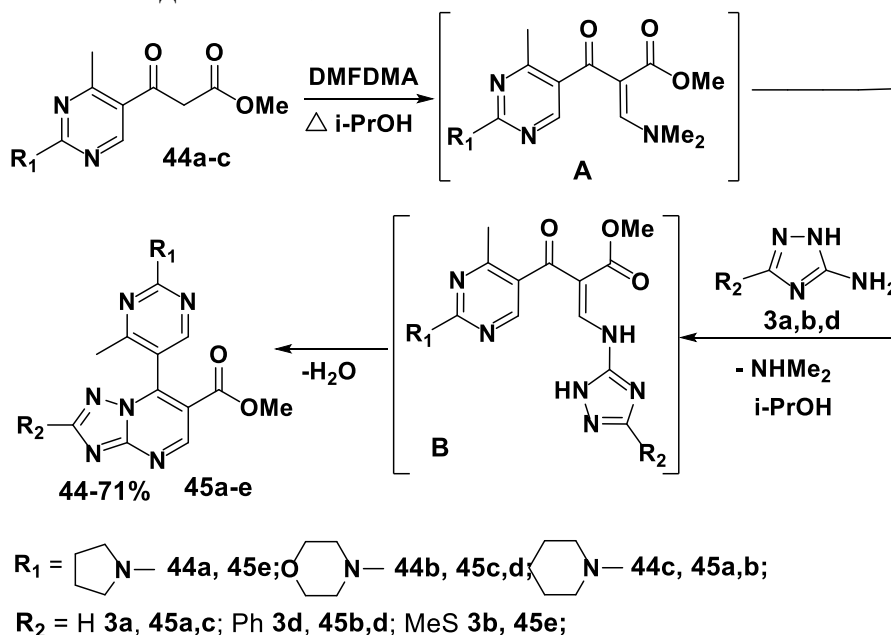
в ходе реакции имидин через стадию гидролиза циклизуется в **32b**, **33a**. Реакция подробно описана в п.п.2.2.2.

3. Синтез триазолопиримидинов с участием эфиров 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот

Эфиры 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот являются интересными соединениями с точки зрения поиска новых гибридных мультитаргентных молекул, содержащих фрагменты, обладающие разной биологической активностью. Поэтому нами было предпринято скомпилировать скаффолды 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина и 2-циклоалкиламинозамещенного пиримидина.

3.1 Конденсация эфиров 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с диметилацеталем диметилформаида и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазолами

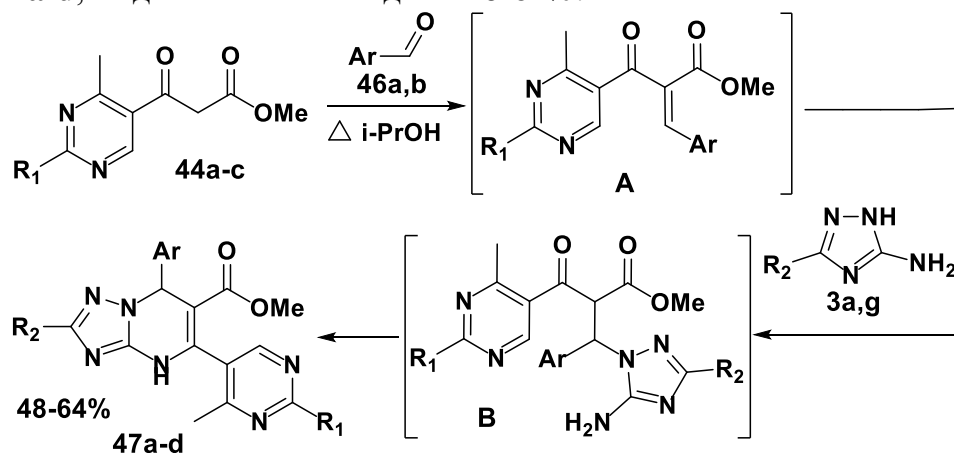
Обнаружено, что результатом трехкомпонентной реакции метиловых эфиров 3-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот **44a-c** с ДМА ДМФА и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазолами **3a,b,d** при использовании различных растворителей и температурных режимов является сложная трудноразделимая смесь веществ. Однако при последовательном проведении процесса и использовании в качестве растворителя изопропилового спирта удалось направить взаимодействие в сторону образования трехкомпонентных продуктов реакции – метиловых эфиров 7-(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)-2-*R*1-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты **45a-e** с выходом 44-71%.



Предполагается, что образовавшийся на первом этапе енаминон **A**, взаимодействует с 5-аминотриазолом с отщеплением диметиламина, причем в этом взаимодействии участвует наиболее реакционно-способная экзоциклическая аминогруппа аминотриазола. Реализовавшийся на этом этапе интермедиат **B**, циклизуется далее в конечный продукт **45**, за счет эндоциклической аминогруппы и карбонильного фрагмента, с отщеплением молекулы воды.

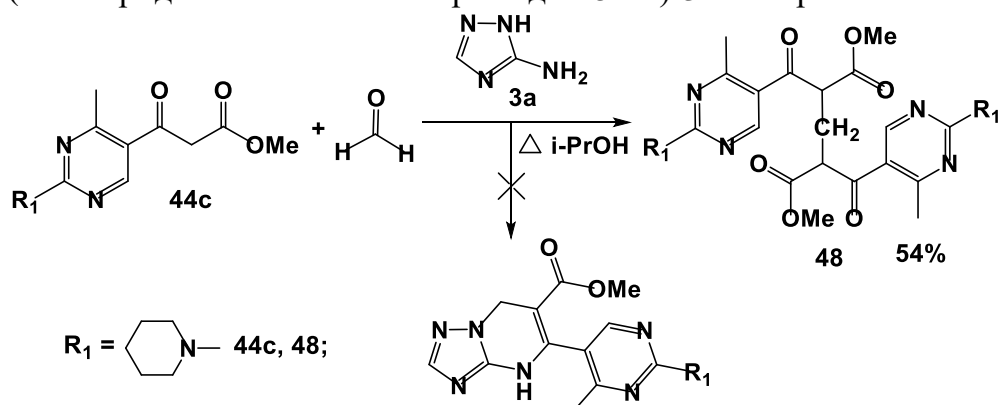
3.2 Трехкомпонентная конденсация эфиров 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот с альдегидами и 3-R-5-амино-1,2,4-триазолами

При использовании альдегидной компоненты **46** в качестве аналога C_1^+ -синтонов во взаимодействии с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот **44a-c** и 5-амино-1,2,4-триазолами **3a-c** найдено, что результатом длительного кипячения эквимольной смеси реагентов в изопропиловом спирте или диоксане является образование каскадных продуктов реакции **47a-d**, выделенных с выходами 48-64%.



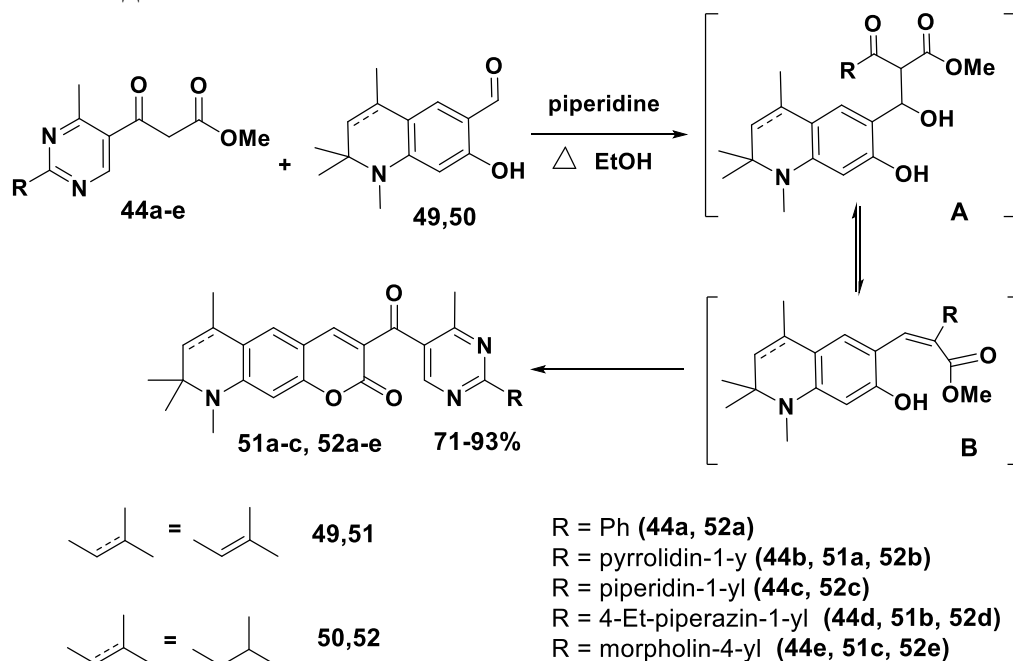
Мы предполагаем, что данное взаимодействие начинается с конденсации метиленактивных эфиров **44** с альдегидами **46** по типу реакции Кневенагеля с образованием промежуточных арилиденовых производных, а последующее присоединение аминотриазолов **3** по двойной связи интермедиата **A**, сопровождающееся циклизацией приводит к конечным пиримидин-5-илтриазоло[1,5-а]пиримидинам **47**.

При попытке синтеза в результате этой трехкомпонентной конденсации 7-незамещенных эфиров 5-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновых кислот с использованием в качестве альдегидной компоненты формальдегида, целевые продукты получены не были. Установлено, что основным продуктом этого взаимодействия является соединение **48** - продукт взаимодействия формальдегида с двумя молекулами метил 3-(2-пиперидин-1-ил-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионата **44c**.



3.3 Двухкомпонентное взаимодействие 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегидом

В связи с полученными нами выше результатами было интересно в целях расширения синтетического потенциала 3-(4-метил-2-*R*-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионатов **44a-e** в рамках молекулярной гибридизации изучить их взаимодействие с 7-гидрокси-1-метил-1,2-дигидрохиолин-6-карбальдегидами **49,50** содержащим в своей структуре фармакофорный гидрохиолиновый фрагмент. В результате нами было установлено, что конденсация 7-гидрокси-1,2,2,4-тетраметилгидрохиолин-6-карбальдегидов **49,50** с метиловыми эфирами 2-*R*-4-метил-5-пиримидин-3-оксопропионовых кислот **44a-e** в присутствии каталитических количеств пиперидина успешно приводит к образованию 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-8,9-дигидро-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*]хиолин-2-онов **51a-c** и 3-[(2-*R*-4-метилпиримидин-5-ил)карбонил]-6,7,8,9-тетрагидро-6,8,8,9-тетраметил-2*H*-пирано[3,2-*g*] хиолин-2-онов **52a-e** с достаточно высокими выходами 71-93%.



Предполагаемая схема процесса включает в себя образование аддукта Кнёвенагеля **A**, дегидратирующегося далее в арилиденное производное **B**, которое внутримолекулярно переектирифицируется в конечный продукт **51,52**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что аминоазолы в трехкомпонентных реакциях с участием некоторых алифатических СН-кислот являются удобными блок-синтонами в синтезе производных азоло[1,5-*a*]пиримидина и других гетероциклических гибридных ансамблей с широким спектром потенциальной физиологической активности.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

Установлено, что трехкомпонентные реакции аминоазолов с участием некоторых алифатических метиленактивных соединений протекают хемо- и региоселективно и ведут к новым функциональным производным азоло[1,5-*a*]пиримидина.

Функционализацией производных азоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих в положениях 6 и 7 реакционноспособные группы, показана возможность построения пиридо[3,4-е]азоло[1,5-а]пиримидинов.

Обнаружено, что реакции некоторых производных азоло[1,5-а]пиримидинов с гидразин гидратом сопровождаются ANRORC-перегруппировкой с участием атомов боковой цепи или аннелированием пиридинового цикла в зависимости от условий проведения.

Показана эффективность одnoreакторного каскадного способа получения метил 7-(2-R1-4-метилпиримидин-5-ил)-2-R2-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-метилкарбоксилатов различной степени гидрированности взаимодействием аминоксолов с эфирами 3-(4-метил-2-R-пиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и различными C1+-синтонами.

Для некоторых полученных соединений экспериментально установлена ингибирующая активность по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa, а также антимикробная активность по отношению к культурам E. Coli и S. Aureu.

Подтверждена антикоррозионная активность новых ингибиторов коррозии меди в нейтральной и кислотной средах в ряду функционально замещенных триазоло[1,5-а]пиримидинов.

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с поиском новых сфер применения синтезированных соединений, в том числе в качестве биологически активных соединений, а также с расширением с использованием разработанных методик комбинаторных библиотек гетероциклических соединений с широким спектром практически полезных свойств.

Основные публикации по теме диссертации:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Новый трехкомпонентный синтез метил-3-(4-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-3-оксопропаноата / В. А. Поликарчук, Х. С. Шихалиев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 3. – С. 18-22.

2. Новые варианты многокомпонентных реакций получения 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов и пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов / В. А. Поликарчук, Ю. В. Чертова, А. Ю. Потапов, И. В. Леденева, Е. А. Кошелева, М. Ю. Крысин, О. А. Козадёров, Г. В. Шаталов, Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, Ч. Прабхакар // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56, № 8. – С. 1054–1061.

3. Трехкомпонентные конденсации 3-амино-1,2,4-триазолов, метиловых эфиров 3-(2-аминозамещенных-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот и ряда C1синтонов как удобный подход к пиримидин-5-ил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинам / А. Ю. Потапов, В. А. Поликарчук, Б. В. Папонов, И. В. Леденева, Н. В. Столповская, Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 259-267.

4. Синтез и исследование новых ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa ряда 2Н-пиранохинолин-2-онов / А. Ю. Потапов, Б. В. Папонов, Н. А. Подоплелова, М. А. Пантелеев, В. А. Поликарчук, И. В. Леденева, Н. В.

Столповская, Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев // Известия Академии наук. Сер. химическая. – 2021. – № 3. – С. 492-497.

5. New copper corrosion inhibitors in chloride environments based on [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates / A. A. Kruzhilin, V. A. Polikarchyuk, O. A. Kozaderov, K. S. Shikhaliev, D. S. Shevtsov, A. Y. Potapov, I. D. Zartsyn, C. Prabkhar // International Journal of Corrosion and Scale Inhibition. – 2021. – V. 10, No. 2. – P. 732-748.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

6. Новые трехкомпонентные реакции с участием аминотриазолов и направления дальнейшей функционализации пиримидиновых гетероциклических систем / В. А. Поликарчук, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы 6 Международной научно-методической конференции "Фармообразование-2016", г. Воронеж, 21-23 апреля 2016 г. – Воронеж, 2016 – С. 462-466.

7. Синтез 6-метисульфонилазоло[1,5-а]пиримидинов / В. А. Поликарчук, А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев // Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии: 10-я Международная научно-практическая конференция для молодых ученых: сборник материалов. – Астрахань, 2016. – С. 62-64.

8. Синтез и некоторые превращения 7-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилов / В. А. Поликарчук, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Проблемы и достижения химии кислород- и азосодержащих биологически активных соединений. Сборник тезисов IV Всероссийской молодежной конференции. УФА РИЦ БашГУ, 2020. – С. 74-76.