

На правах рукописи



ЖИДОВИНОВА Мария Сергеевна

**ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ
И ПОДАНДОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Екатеринбург- 2005

Работа выполнена в лаборатории гетероциклических соединений Института органического синтеза Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург)

Научный руководитель: кандидат химических наук, с.н.с.
Геннадий Леонидович Русinov

Научный консультант: кандидат химических наук, с.н.с.
Федорова Ольга Васильевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, в.н.с.
Федорова Ольга Анатольевна

доктор химических наук, профессор
Бакулев Василий Алексеевич

Ведущая организация: Институт технической химии УрО РАН

Защита состоится «5» декабря 2005 года в 15 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском государственном техническом университете по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УГТУ-УПИ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского государственного технического университета.

Ваш отзыв в одном экземпляре, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, Екатеринбург, К-2, Уральский государственный технический университет. Ученому секретарю Диссертационного совета института, тел. (343)3754574.

Автореферат разослан «5» ноября 2005 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета, к.х.н.



Т.А. Поспелова

2006-4
19641

2194782

3

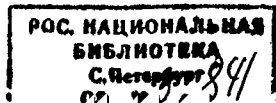
Актуальность проблемы. Создание лекарственных препаратов, обеспечивающих не только специфичность взаимодействия «рецептор-субстрат», но и адресную доставку является одной из важных задач органической и медицинской химии. При этом поиск новых лекарственных препаратов в настоящее время эффективно ведется на уровне целенаправленного синтеза субстратов с использованием подходов комбинаторной химии, в частности, одnoreакторных методов. Одним из таких методов является трехкомпонентная реакция Биджинелли, позволяющая получать дигидропиримидиновые аналоги нифедипина, известные как модуляторы кальциевых каналов, обладающие кардиотропным действием. Известны производные пиримидинов, обладающие противотуберкулезной, противоопухолевой и другими видами биологической активности. Тем не менее, остается нерешенной проблема доставки фармакофора к рецептору. В этой связи особое внимание привлекают краун-эфиры, и особенно их нециклические аналоги (поданды), способные легко проникать через биологические мембраны. Комбинация в одной молекуле дигидропиримидинового и полиэфирного фрагментов может привести к новому классу биологически активных соединений, обладающих транспортной функцией, а также к комплексообразователям органических молекул, например, аминокислот или коротких пептидов. Однако методы синтеза гетероциклсодержащих подандов ограничиваются, в основном, сочетанием готового гетероцикла с оксизтиленовым фрагментом. Методы, позволяющие формировать азаетероцикл непосредственно на полиэфирной матрице, практически отсутствуют.

Цель исследования. Разработка одnoreакторных методов синтеза подандов, содержащих дигидро(азоло)пиримидиновые фрагменты. Оптимизация трехкомпонентных реакций синтеза замещенных дигидро(азоло)пиримидинов. Исследование рецепторных свойств и биологической активности новых соединений.

Научная новизна. Впервые с использованием методологии многокомпонентных реакций получены дигидро(азоло)пиримидиновые поданды, что является новым подходом к синтезу гетероциклсодержащих подандов.

Разработан новый сонохимический метод синтеза замещенных дигидропиримидинов (соединений Биджинелли). Показано, что ультразвуковое

Выражаю искреннюю благодарность академику Олегу Николаевичу Чулахину за постоянное внимание, ценные советы и консультации по этой работе.



воздействие на порядок сокращает время реакции, увеличивает выход целевого продукта. Метод успешно перенесен на синтез дигидропиримидиновых подандов.

Проведены исследования по влиянию микроволнового воздействия на процесс образования дигидропиримидиновых подандов и показана его высокая эффективность при использовании в качестве катализатора дигидрата хлорида меди в отсутствие растворителя. В сравнении с обычным нагреванием наблюдается сокращение времени реакции с 30 часов до нескольких минут, а также в 1.5 раза повышаются выходы целевых подандов.

Подробно исследована реакция трехкомпонентной конденсации аминокетонных соединений с замещенными альдегидами и ацетоуксусным эфиром и установлено, что в зависимости от продолжительности нагревания, ее продуктами являются 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидины, обычно редко выделяемые, замещенные 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидины, а также изомеры положения 5-R-6-этоксикарбонил-7-метил-5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиримидины. Сонохимическое воздействие приводит к регио- и стереоселективному формированию 7-замещенных (5S,6R,7S)-6-этокси-карбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов. Показано, что сонохимическая активация является доминирующим фактором для региоселективного синтеза 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиримидинового поданда.

Впервые в качестве катализаторов трехкомпонентных конденсаций замещенных дигидропиримидинов использованы нанопорошки оксидов меди, а также гидрогели оксидов элементов. Показано, что введение гидрогеля оксида титана в реакцию гетероароматизации замещенных дигидропиримидинов значительно повышает селективность процесса.

Практическая значимость. Предложены простые и удобные методы синтеза дигидропиримидиновых подандов, среди которых найдены эффективные кальциевые ионофоры, а также соединения способные транспортировать некоторые аминокислоты через модельные липофильные мембраны.

Разработаны представляющие интерес для комбинаторной химии экспрессный сонохимический метод синтеза соединений Биджинелли, а также новый одnoreакторный метод синтеза 5,6,7-замещенных 4,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидинов и ранее труднодоступных 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиримидинов. Предложен

региоспецифичный сонохимический метод синтеза (5S,6R,7S)-6-этоксикарбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидинов.

Разработаны методы окислительной гетероароматизации дигидро-(азоло)пиримидинов с использованием гидрогеля TiO_2 в качестве катализатора.

С использованием расчетных методов среди синтезированных соединений обнаружены потенциальные противоопухолевые, антиВИЧ, психотропные препараты, причем благоприятность прогноза возрастает при переходе от дигидропиримидинов к соответствующим подандам. Среди замещенных дигидро(азоло)пиримидинов и подандов на их основе обнаружены соединения с выраженным противовирусным действием (черная оспа, грипп). Найдены вещества, сочетающие высокую противотуберкулезную активность и специфичность с низкой токсичностью. Четыре соединения рекомендованы для расширенных испытаний, два из них уже проявили значительный терапевтический эффект при лечении туберкулеза лабораторных животных (мыши) и представляют интерес для практической медицины.

Публикации и апробация. По теме диссертационной работы опубликовано 19 работ: 6 статей, из них 3 в реферируемых журналах; 13 тезисов докладов конференций различных уровней. Материалы исследований доложены и обсуждены на I Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000); Молодежных школах по органической химии (Екатеринбург, 2000, 2004; Иркутск, 2000; Новосибирск, 2001; Казань, 2005); XI Всероссийской научной студенческой конференции (Екатеринбург, 2001); IV Международном симпозиуме по химии и применению фосфор, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002); II International Symposium of Supramolecular Architectures II (Казань, 2002); II International Conference on Multi Component Reactions, Combinatorial and Related Chemistry (Genova, Italy, 2003); XVI Уральской конференции по спектроскопии (Екатеринбург, 2003); II International Conference "Highly-Organized Catalytic Systems (Moscow, Russia, 2004); X Belgian Organic Synthesis Simposium (Louvain-la-Neuve, Belgium, 2004). Основные результаты диссертации доложены в виде устного доклада на II Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Novgorod the Great, 2002).

Структура работы. Диссертационная работа общим объемом 133 страницы состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам введения в поданды азотсодержащих гетероциклов и методам синтеза производных дигидропиримидинового

и дигидроазолопиримидинового ряда, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов. Список литературы включает 178 ссылок, диссертация содержит 22 таблицы и 14 рисунков.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (проекты 00-03-32789-а, 02-03-32332а, 04-03-96011); Президиума РАН (проект «Сорбенты и катализаторы с применением нанокристаллических металлов и их оксидов»); фонда МНТЦ (проект №708); Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НИИ 1766.2003.3); «Fund for Scientific Research-Flanders», «Research Fund of the University of Leuven» (Belgium); Korea Atomic Energy Research Institute (contract 05/3K «New catalysts on the basis of copper nanooxides in synthesis of cardiotropic drugs as an analogue of nifedipine»).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Известные методы получения N-гетероциклсодержащих подандов представляют собой многостадийные процессы. Методология многокомпонентных реакций позволяет формировать гетероциклы непосредственно на полиэфирной матрице в одну стадию.

1. Изучение трехкомпонентной реакции Биджинелли и синтез подандов, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-она и 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-тиона

Впервые для синтеза подандов с дигидропиримидиновыми фрагментами использована методология многокомпонентного синтеза. По реакции Биджинелли взаимодействием формил-подандов **1a-b** с ацетоуксусным эфиром и (тио)мочевинной при кипячении в этаноле (катализатор HCl) получены поданды **2a-b** и **3a-b**:

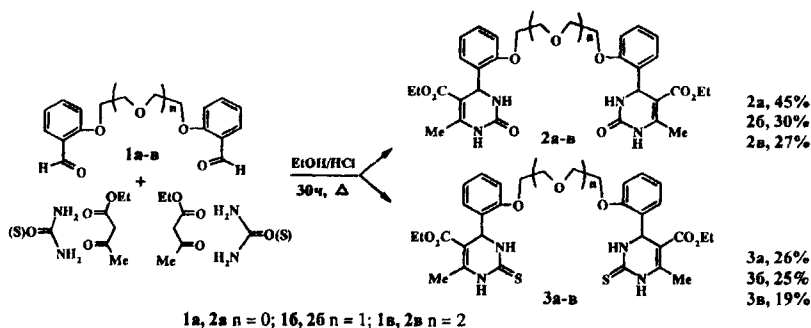


Схема 1

Использование многокомпонентных процессов существенно расширяет синтетические возможности химии дигидропиримидиновых подандов, поскольку позволяет вводить оксиэтиленовый фрагмент в различные положения азиновой системы. Так, использование уреидо-подандов **4a,б** в реакции Биджинелли в качестве NH-активного компонента позволило получить дигидропиримидиновые поданды **5a,б** и **6a,б**, представляющие особый интерес как отдаленные аналоги N-нуклеозидов (Схема2).

В ходе работы показано, что введение таких объемных субстратов, как оксиэтиленовый фрагмент в реакцию Биджинелли приводит к существенному снижению скорости реакции (до 30 ч) и к снижению выходов целевых продуктов до 19-45 %. Кроме того, с ростом длины оксиэтиленового фрагмента заметно усложняется процесс очистки целевых подандов.

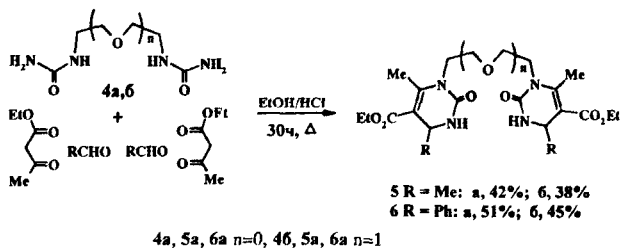


Схема 2

Строение и индивидуальность всех синтезированных подандов однозначно подтверждены результатами элементного анализа, данными ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В процессе синтеза в симметричной молекуле дигидропиримидинового поданда образуются два идентично замещенных хиральных центра, что теоретически должно привести к образованию трех стереоизомеров. В спектрах ^1H ЯМР технических продуктов синтезированных подандов обнаружено удвоение сигналов основных групп, что связано с образованием двух изомеров, названных нами **A** и **B**, которые отличаются химическими сдвигами протонов $C(4)H$, $N(1)H$ и $N(3)H$ (Рис.1).

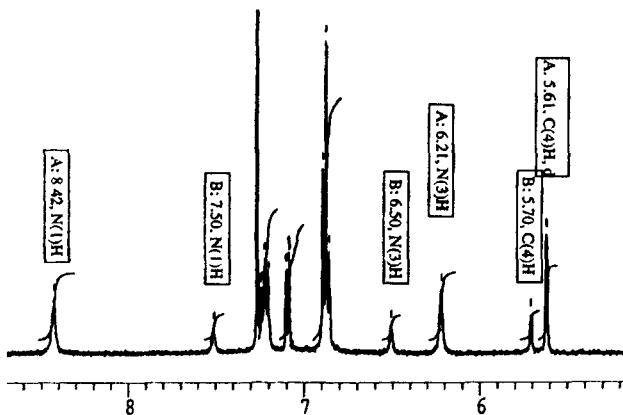


Рис.1. Спектр ^1H ЯМР смеси изомеров **2b(A)** и **2b(B)** в CDCl_3

Для соединения **2b** изомеры **A** и **B** были разделены с помощью дробной перекристаллизации и хроматографии. По-видимому, один из них является мезо-формой, а второй смесью *S,S* и *R,R* стереоизомеров. Как видно из таблицы 1 изомеры **2b(A)** и **2b(B)** имеют различные физико-химические характеристики.

Таблица 1. Характеристики изомеров **2b(A)** и **2b(B)**

	Химические сдвиги протонов в CDCl_3 , м.д., КССВ, Гц			Растворимость	Тпл., $^{\circ}\text{C}$
	H-N(1), с	H-N(3), уш.с.	H-C(4), д		
2b(A)	8.28	7.39	5.74 $J=2.3$	хор.р. в CHCl_3 , спиртах, ДМФА	232-234
2b(B)	7.90	7.36	5.77 $J=2.4$	хор.р. в ДМФА; н.р. в CHCl_3 , спиртах	180-182

Изомеры **A** хуже растворимы в органических растворителях и легко отделяются от изомеров **B**, поэтому остальные поданды были выделены и идентифицированы в виде высокоплавкого изомера **A**.

1.1. Влияние сонохимической активации на синтез подандов, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-она и 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-тиона

Известно, что многие органические реакции под действием ультразвукового облучения протекают с высокой эффективностью, как в гомогенных, так и в гетерогенных системах. Поскольку синтез целевых дигидропиримидиновых подандов при кипячении в этаноле приводит к относительно невысоким выходам, нами впервые использован метод сонохимического активирования исследуемых реакций. Предложенная методология изначально была изучена на реакции синтеза эфиров 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты - модельных соединениях Биджинелли. Процесс активации вели при прямом введении излучателя ультразвукового диспергатора в реакционную смесь (частота 22 кГц, мощность 80 Вт). Температура гомогенной реакционной смеси не превышала 50-60°C. После завершения реакции в большинстве случаев целевые продукты выпадают при охлаждении реакционной смеси до комнатной температуры.

Нами впервые показано, что реакция Биджинелли гладко протекает при ультразвуковом воздействии (метод I) и позволяет получать аналитически чистые продукты Биджинелли за 5 мин с выходами близкими к количественным. Напротив, классический вариант этой реакции (метод II: кипячение исходных компонентов в этаноле, 3 часа) приводит лишь к 50-78% выходу целевых дигидропиримидинов при использовании ароматических альдегидов и менее 40% в случае гетероциклических и алифатических альдегидов, а также для тиомочевин. Разработанный нами метод применим для ароматических, алифатических, α,β -незамещенных и гетероароматических альдегидов, а также тиомочевины:

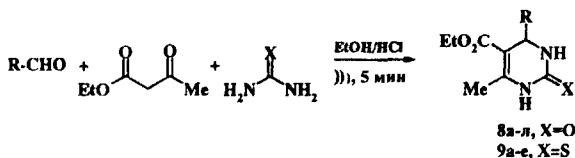


Схема 3

Таблица 2. Синтез эфиров 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты под воздействием ультразвукового облучения и при обычном нагревании

№	R	Выход, %		№	R	Выход, %	
		метод I	метод II			метод I	метод II
8а	Me	93	68	8к	2-CH ₃ -2-тиенил	79	64
8б	Ph	95	78	8л	4-NH ₂ -Ph	73	47
8в	2-NO ₂ -Ph	95	73	9а	Me	68	45
8г	2-OEt-Ph	81	65	9б	Ph	85	49
8д	2-O(CH ₂) ₉ CH ₃ -4-Cl-Ph	80	59	9в	2-NO ₂ -Ph	77	42
8е	CH=CH-Ph	86	60	9г	2-OEt-Ph	76	45
8ж	2-тиенил	90	61	9д	2-тиенил	70	38
8з	2-пироллил	93	65	9е	2-пиридил	69	40
8и	2-пиридил	92	68				

Применение сонохимической активации, в синтезе дигидропиримидиновых подандов **2**, **3**, **5** и **6** оказалось еще более эффективным, нам удалось уменьшить время реакций с 30 часов до 10 минут, а выход целевых продуктов увеличить в 1.5 раза. Обнаружено повышение стереоселективности процесса, что выражается в преимущественном образовании высокоплавкого изомера **A**.

1.2. Влияние микроволнового излучения на синтез подандов с фрагментами 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-она и 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-тиона*

В настоящее время известны работы, посвященные микроволновой активации реакции Биджинелли. Нами подходы микроволнового синтеза были успешно применены для получения подандов **2-3** с фрагментами дигидропиримидинона(тиона). Оптимизация условий была проведена на примере синтеза поданда **2б** (Табл. 3). В ходе исследования установлено, что рассматриваемая реакция протекает более эффективно при атмосферном давлении в отсутствие растворителя. При этом показано, что в сравнении с соляной кислотой CuCl₂·2H₂O, как мягкая кислота Льюиса, является более эффективным катализатором. Целевой продукт образуется за 30 минут при 120°C с выходом 61%, в то время как при проведении этой реакции без микроволновой активации с использованием того же набора параметров (время, температура, катализатор CuCl₂·2H₂O, количество исходных компонентов), поданд **2б** был получен лишь с 20 % выходом. Это указывает на существование специфического нетеплового

* Исследования проводили в микроволновых химических реакторах CEM-Discover и ProLabo, Католический университет г. Левен, Бельгия, Парижский Южный университет, Франция

микроволнового эффекта. Разработанная методика с использованием микроволновой активации позволила повысить выход подандов **2а**, **2в**, **3а-в** в сравнении с обычным нагреванием, до 28-68%.

Таблица 3. Сравнение между обычным нагреванием (Δ) и микроволновым облучением (MW) в синтезе подандов **2**

№	Метод	Растворитель	Катализатор [мас%]	Время (мин)	Температура (°C)	Мощность (Вт)	Выход (%)
26	MW	EtOH	HCl [1.0]	30	120	80	11
	MW	EtOH	HCl [1.0]	90	120	80	16
	MW	EtOH	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	80	14
	MW	EtOH	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	90	120	80	25
	Δ	EtOH	HCl [1.0]	1800	78		35
	MW	-	HCl [1.0]	30	120	300	9
	Δ	-	HCl [1.0]	30	120		0
	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	61
2а	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	68
	Δ	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120		20
2в	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	45
3а	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	40
3б	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	39
3в	MW	-	CuCl ₂ ·2H ₂ O [0.01]	30	120	300	28

2. Трехкомпонентный синтез [1,5-а]-азолоаннелированных дигидропиримидинов

Нами впервые было установлено, что в исследуемой реакции Биджинелли в качестве изомеров мочевины могут выступать аминоказолы: аминотриазол и аминотетразол. Это позволило разработать однореакторный метод синтеза замещенных 7-Р-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов с узловым атомом азота. Показана применимость метода для алифатических, ароматических и гетероароматических альдегидов, что позволило получить ряд новых соединений (Схема 4). Было найдено, что формирование азолодигидропиримидинового ядра, в сравнении с дигидропиримидиновым (реакция Биджинелли), требует более жестких условий (кипячение в течение 7-8 ч) и проходит менее однозначно (Схема 5).

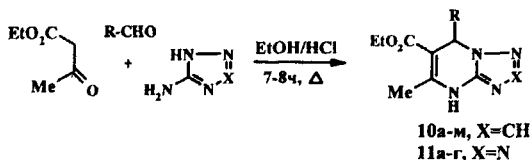


Схема 4

Таблица 3. Синтез 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидроазоло-[1,5-а]пиримидинов 10,11

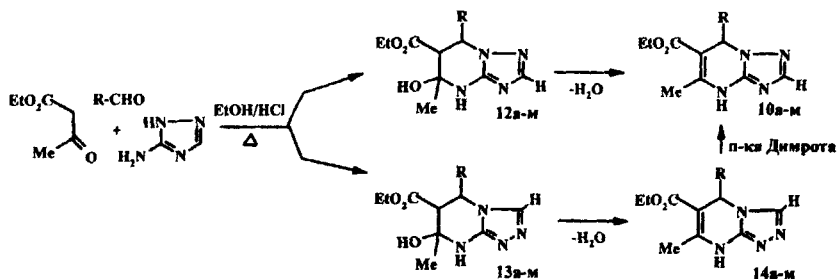
№ соединения	R	Выход, %	№ соединения	R	Выход, %
10а	H	65	10и	3-Пу	69
10б	Me	52	10к	2-Пу	62
10в	Ph	56	10л	4-SMe-Ph	58
10г	2-NO ₂ -Ph	56	10м	3,5-OMe-4-OH-Ph	40
10д	2-OEt-Ph	63	11а	Ph	68
10е	CH=CH-Ph	70	11б	2-NO ₂ -Ph	61
10ж	4-Пу	67	11в	4-Пу	59
10з	2-тиенил	52	11г	2-Пу	57

Детальное изучение процесса формирования 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов 10 позволило нам определить ключевые интермедиаты реакции (Схема 5). Оказалось, что в первые 20-30 минут нагревания в реакционной смеси образуются необычно устойчивые 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины 12, которые были выделены нами и идентифицированы с помощью спектроскопии ¹H, ¹³C ЯМР, а также экспериментов COSY и NOESY (¹H, ¹³C). В спектрах ¹H ЯМР неочищенных продуктов 12 наблюдаются следовые количества 5-R-6-этоксикарбонил-7-метил-7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидинов 13. Реакция замыкания тетрагидропиримидинового цикла 12 идет стереоселективно: в спектрах ¹H ЯМР наблюдаются сигналы лишь двух из возможных диастереомеров в соотношении 96 : 4. Эти результаты хорошо согласуются с теоретическими расчетами*, согласно которым мажорный изомер является S,R,S изомером, а минорный – S,S,S. Величина KCCB 7-CH и 6-CH J_{HH} = 11.6-11.7 Гц, типичная для констант J_{aa} типа, указывает на экваториальное расположение (гет)арильного и этоксикарбонильного заместителей в молекуле мажорного изомера.

Очевидно, что элиминирование молекулы воды в [1,5-а]-интермедиатах 12 приводит к образованию целевого продукта 10 (Схема 5). Аналогичное превращение [4,3-а]-интермедиатов 13 должно приводить к 5-R-6-этоксикарбонил-7-метил-5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидинам 14 - изомерам положения соединений 10. Действительно, данные изомеры 14 образуются в ходе реакции. Согласно спектрам ¹H ЯМР реакционная смесь через 2-3 часа нагревания содержит изомеры 14 и 10 в

* Расчеты выполнены в ЧелГУ к.х.н. Барташевич Е.В. и с.н.с., к.х.н. Потемкиным В.А.

соотношении ~ 1:1, которое является функцией времени и температуры. Более длительное кипячение приводит к трансформации [4,3-а]-изомеров в [1,5-а]-изомеры по классической перегруппировке Димрота.



Смесь изомеров **10в** и **14в** исследована методом спектроскопии ^1H и ^{13}C ЯМР, включая двумерные эксперименты HSQC, HMBC и NOESY. Химические сдвиги свободного углеродного атома триазольного цикла смещены в спектрах ^{13}C ЯМР в слабое поле на 11 м.д. в изомере **10в** в сравнении с изомером **14в**. Сигнал С-2 для соединения **10в** наблюдается в области δ 150 м.д. ($^1J_{\text{CH}} = 207$ Гц), а сигнал атома С-1 изомера **14в** при 139 м.д. ($^1J_{\text{CH}} = 213$ Гц). Подтверждение региоориентации триазольного цикла в изомерах **10в** и **14в** получено с помощью экспериментов 2D NOESY. Для изомера **14в** наблюдаются кросс-пики между протоном Н-7 и Н-1 протоном триазольного кольца, а также между протоном Н-7 и H^{ortio} протоном. Для протона Н-2 изомера **10в** подобного явления не наблюдается. Кроме того, структура изомера **10в** подтверждена методом PCA (Рис.2).

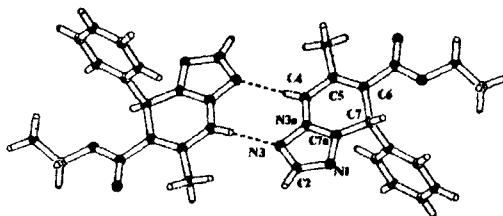
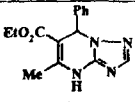
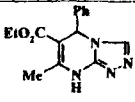


Рис. 2. Структура и образование димера соединения **10в**

Нам удалось выделить изомер **14в**, разделив смесь изомеров с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Табл.4)

Таблица 4. Характеристики изомеров **10в** и **14в**

Изомер	R_f , гексан:этанол 8:1	Хим. сдвиги (ДМСО- d_6), м.д.			Масса молекул. иона	$T_{пл}$, °C
		C(7)H, с	C(2/1)H, с	NH, ущ.с		
 10в	0.31	6.27	7.65	10.81	284 (100%)	192-194
 14в	0.15	6.36	8.15	10.79	284 (100%)	115-117

При исследовании процесса синтеза 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидро-тетразоло[1,5-а]пиримидинов **11** не удалось зафиксировать образование соответствующих 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидротетразоло[1,5-а]пиримидинов. Даже при осуществлении реакции при комнатной температуре наряду с непрореагировавшим исходным аминотетразолом были выделены конечные продукты **11**, структура которых подтверждена методом PCA (Рис.3).

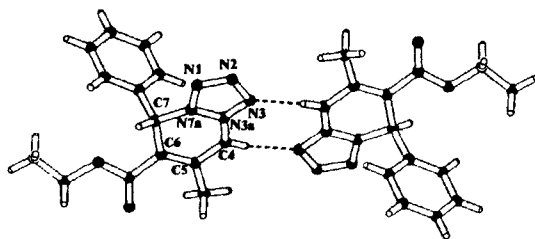


Рис. 3. Структура и образование димера соединения **11а**

При использовании 3-аминопиразола в реакции конденсации с ацетоуксусным эфиром и замещенными альдегидами вместо ожидаемого 4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина **18а** был получен 7-фенил-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин **18б** (Схема 6), структура которого однозначно подтверждена с помощью спектроскопии 1H , ^{13}C ЯМР и экспериментов COSY и NOESY (1H , ^{13}C).

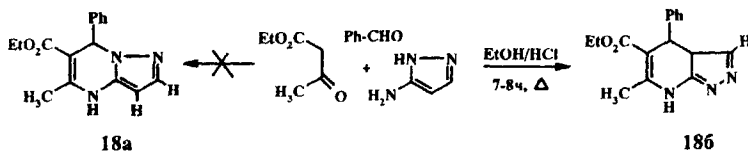


Схема 6

2.1. Влияние сонохимической и микроволновой активации на синтез [1,5-а]-азолоаннелированных дигидропиримидинов

Мы применили сонохимическое и микроволновое излучение в синтезе азолоаннелированных дигидропиримидинов **10** и **11**. Было установлено, что сонохимическая обработка смеси 3-амино-1,2,4-триазола, ацетоуксусного эфира и соответствующего альдегида приводит к регио- и стереоселективному формированию 7-замещенных (5S,6R,7S)-6-этоксикарбонил-5-метил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов **12**, с выходом 75-85% за 10 минут. При переходе к 5-аминотетразолу реакция протекает гладко с образованием целевых 7-R-6-этоксикарбонил-5-метил-4,7-дигидро-тетразоло[1,5-а]пиримидинов **11**.

На примере синтеза дигидропиримидина **10в** было показано, что микроволновая активация значительно ускоряет все стадии трехкомпонентной конденсации и приводит к формированию целевого продукта **10в** за 30 минут при 120°C и 250W с выходом (68 %). Присутствия интермедиата **12в** не было обнаружено. Реакционная смесь после 15 минут облучения содержала 5% [4,3-а]-изомера **14в**, исходя из спектров ¹H ЯМР.

Таким образом, используя обычное нагревание, сонохимическую или микроволновую активацию, из одних и тех же реагентов в зависимости от задачи можно направленно синтезировать 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины **10**, его предшественники 5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-а]пиримидины **12**, или изомеры положения 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-а] пиримидины **14**.

2.2. Синтез подандов функционализированных фрагментами 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина и 4,7-дигидро-1,2,4-тетразоло[1,5-а]пиримидина

Нагревание формил-поданда **16**, ацетоуксусного эфира и 3-амино-1,2,4-триазола сопровождается образованием интермедиатов с фрагментами 5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина и 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-а] пиримидина (аналогичных соединениям **12** и **14**), наряду с целевым подандом **19**.

В случае сонохимической активации обнаружено отличие в поведении формил-поданда в исследуемой реакции - наблюдается селективное формирование 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидинового (поданд **21**), а не 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло [1,5-а]пиримидинового цикла.

В спектрах тетразолопиримидинового поданда **20** сигналы 5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидротетразоло[1,5-а]пиримидинового фрагмента отсутствуют.

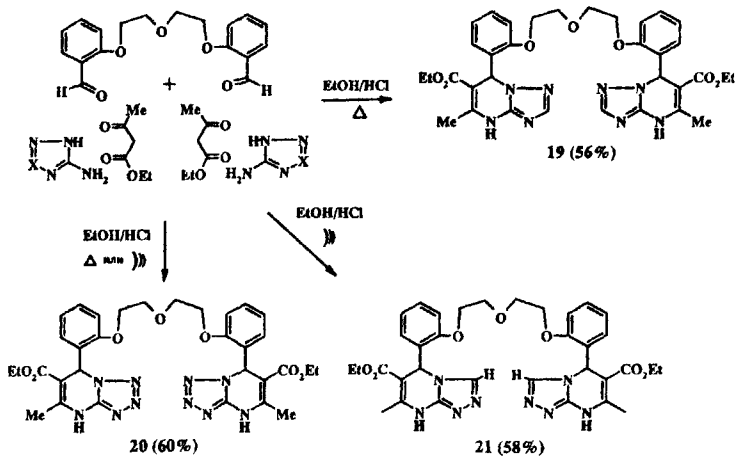


Схема 7

3. Использование наноструктурных оксидов меди и гидрогелей оксидов элементов в качестве новых катализаторов многокомпонентных конденсаций

Впервые показано, что оксиды меди, а также гидрогели оксидов элементов (Si, Zr, Ti), отличающиеся высокоразвитой поверхностью, могут выступать в качестве катализаторов многокомпонентных конденсаций.

Применение нанопорошков оксидов меди или гидрогелей оксидов элементов (Si, Zr, Ti), в реакции Биджинелли позволило получить аналитически чистые целевые эфиры 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты без использования соляной кислоты, приводящей к побочным продуктам. Лучшие результаты получены при использовании $\text{Cu}_2\text{O}\cdot\text{CuO}$ (0.7:0.3, мольн.) и гидрогеля оксида титана (Таблица 5).

Таблица 5. Оптимизация условий синтеза модельного дигидропиримидина 9б

Катализатор, [экв.]	Температура, °С	Время, час	Выход, %
TiO ₂ -гидрогель, содержание твердой фазы в 1 мл геля – 0,0512 г, [0.5]	78	3	40
TiO ₂ 0,7 H ₂ O, [0.5]	78	3	60
TiO ₂ 0,7 H ₂ O, [0.5]	78	72	84
TiO ₂ 0,7 H ₂ O, [1.0]	78	72	63
TiO ₂ 0,7 H ₂ O, [0.25]	78	72	36

При исследовании влияния гидрогелей SiO₂, TiO₂ и ZrO₂ на процесс трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазола, бенальдегида и ацетоуксусного эфира, наибольшую активность проявил диоксид титана (Таблица 6). В этом случае выход целевого 5-метил-6-карбэтокси-7-фенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина 10в достигает 51%, при этом не требуется дополнительной очистки целевого продукта.

Таблица 6. Оптимизация условий синтеза 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]пиримидина 10в

Катализатор, [2 экв]	Температура, °С	Время, час	Продукт, 10в/12в	Выход, %
SiO ₂	20	24	12в	41
ZrO ₂ (HSO ₃) 2 H ₂ O	20	24	12в	46
ZrO ₂ (HSO ₃) 2 H ₂ O	78	7	10в / 12в	32 / 16
ZrO ₂ HSO ₃	20	24	12в	50
TiO ₂	20	24	12в	57
TiO ₂	78	7	10в / 12в	51 / 21

4. Окислительная гетероароматизация замещенных дигидро(азоло)пиримидинов*

Исследована окислительная гетероароматизация некоторых синтезированных замещенных дигидропиримидинов. Показано, что соединение 10в устойчиво к воздействию таких окислителей как кислород воздуха и ионы Cu²⁺. Применение бромсукцинимида, брома или перекисных реагентов: H₂O₂, CH₃CO₃H приводит к трансформации некоторых заместителей дигидропиримидинового цикла либо его деструкции (Схема 8). Проведение реакции в присутствии перманганата калия приводит к сложной смеси продуктов, некоторые из которых нам удалось идентифицировать. Наряду с целевым триазолопиримидином 25 обнаружены продукты гидролиза сложной

* Работа выполнена совместно с группой каталитического окисления ИОС УрО РАН (н с ВГ Харчук, м.н с А Б Шишмаков)

эфирной группы **26** и его дальнейшей этерификации метанолом **27**. В технических продуктах найдены дикислота **28** и анизол **29**. Введение в эту реакцию гидрогеля TiO_2 приводит к значительному повышению селективности процесса гетероароматизации. Гидрогель регулирует глубину процесса окисления, полностью предотвращает реакцию образования анизола **29**, значительно снижает выход продуктов гидролиза.

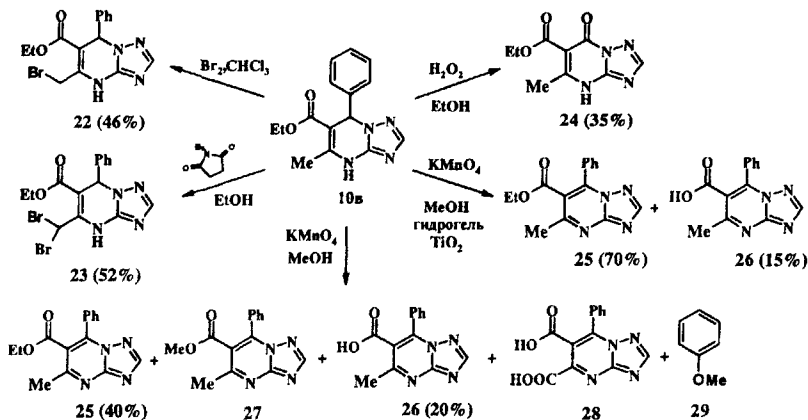


Схема 8

С использованием окислительной системы CrO_3 -гидрогель TiO_2 осуществлена гетероароматизация дигидротриазолопиримидина **10и**, дигидротетразолопиримидина **11а** и дигидропиримидинона **86**:

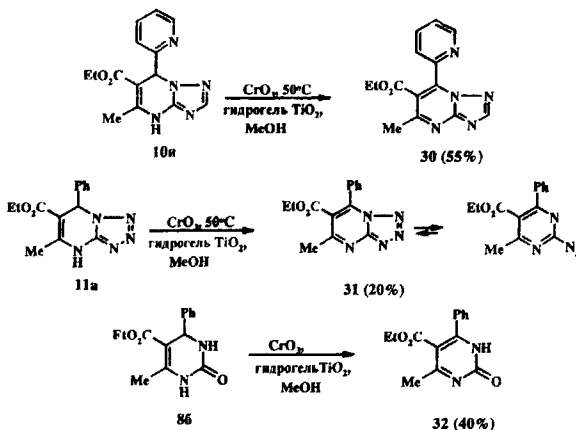


Схема 9

5. Исследование рецепторных свойств синтезированных дигидропиримидинсодержащих лигандов

5.1. Жидкостная экстракция и транспорт катионов металлов

Изучение комплексообразующей способности подандов **26** и **66** методом экстракции пикратов катионов металлов из водной фазы в органическую показало, что они слабо экстрагируют катионы Ca^{2+} , Mg^{2+} и K^{+} .

При исследовании мембранотропных свойств было обнаружено преимущество подандов **26** и **66** в транспорте катионов кальция и L-фенилаланина по сравнению с модельным соединением **86** (Табл. 7), что указывает на особую роль оксиэтиленового фрагмента в транспортных процессах. Другим, не менее важным фактором является наличие способных к внутримолекулярному водородному связыванию групп, осуществляющих закрытие и открытие молекулярной полости в процессе транспорта. Показана высокая эффективность поданда **2в** в транспорте D-серина и L-глутаминовой кислоты.

Таблица 7. Мембранотропные свойства дигидропиримидиновых подандов

№ соединения	Транспортируемая частица (скорость переноса, 10^7 моль ч^{-1})
86	Ca(II) (10,4) L-фенилаланин (4,8)
26(A)	Ca(II) (13,3) L-фенилаланин (13,5)
66(A)	Ca(II) (21,7) L-фенилаланин (12,0)
2в(A)	Ca(II) (18,4) D-серин (33,47) L-глутаминовая кислота (33,83)

5.2. Исследование координационных свойств дигидропиримидиновых подандов*

Сопоставление ИК спектров кристаллических образцов подандов **2а-в** и модельного соединения **86** показало, что наличие и длина оксиэтиленового фрагмента влияет на характер внутри- и межмолекулярных водородных связей, а также на таутомерные превращения исследуемых соединений. В ИК спектрах соединения **26** содержатся четкие спектральные признаки гидроксипиримидиновой таутомерной

* Работа выполнена совместно с группой ИК- и УФ-спектроскопии ИОС УрО РАН (к х н О В Корякова)

формы: интенсивная полоса 1558 см^{-1} ($\text{C}=\text{N}$) и широкое поглощение в области $3500\text{--}2700\text{ см}^{-1}$ характерное для ОН-группы, участвующей в сильном водородном связывании. Стабилизацию гидроксипиримидинового таутомера **26** можно объяснить параллельным расположением дигидропиримидиновых колец, которое создает условия для реализации сильной ВМВС между водородом гидроксильной группы и карбонилем сложноэфирного фрагмента. В пользу этого заключения свидетельствует наличие единственной полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы, смещенной на 80 см^{-1} в низкочастотную область в сравнении с модельным соединением (1725 см^{-1}).

Сравнение ИК-спектра лиганда **26** с ИК-спектром его кальциевого комплекса в твердом виде показало, что гидроксипиримидиновая таутомерная форма лиганда, имеющая псевдоциклическую структуру, создает благоприятные условия для вхождения катиона кальция. В спектре кристаллического комплекса с кальцием наблюдается перераспределение интенсивностей и уширение полос в области поглощения $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, за счет небольшого изменения валентных углов и, следовательно, конформации оксиэтиленового фрагмента. Кроме этого наблюдается смещение полосы деформационных колебаний NH -связей до 1281 см^{-1} по сравнению с полосой, наблюдаемой в спектре соответствующего лиганда (1287 см^{-1}), а также понижение частоты амидной группы NH до 3309 см^{-1} .

6. Прогноз биологической активности полученных соединений с использованием квантово-химических расчетов*

С использованием расчетных 3D-QSAR методов сделан прогноз биологической активности синтезированных соединений, среди которых выявлены вещества с потенциальной анальгезирующей, анестезирующей, противоопухолевой, антиВИЧ, психотропной и прогестогенной активностью. Необходимо подчеркнуть, что благоприятность прогноза усиливается при переходе от малых молекул к подандам. Показано, что синтезированные замещенные дигидропиримидины (в том числе поданды) являются потенциальными ингибиторами фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR) микобактерии туберкулеза, чем можно объяснить высокую туберкулостатическую активность новых соединений. В отличие от малых молекул поданды участвуют в π - π взаимодействии с липофильными ароматическими

* Расчеты выполнены в ЧелГУ к х н Е В Барташевич, к х н М А Гришиной и с н с, к х н В А Потемкиным

фрагментами (Phe) связывающего сайта DHFR, что связано с особенностями конформационного поведения подандов.

7. Исследование фармакологических свойств полученных соединений

Исследованы противовирусная активность и цитотоксичность ряда синтезированных соединений (НПО «Вектор» - черная оспа; Институт гриппа, С-Петербург - грипп). Найдены вещества с выраженной противовирусной активностью. Цитотоксичность (CD_{50}) большинства соединений составляет 25-250 мкг/мл.

Свердловским областным НПО фтизиопульмонологии Министерства Здравоохранения РФ (д.м.н. Мордовской, к.м.н. Зуева), а также Уральским НИИ фтизиопульмонологии (к.б.н. М.А.Кравченко), была исследована туберкулостатическая и антибактериальная активность большинства синтезированных соединений. Для 7 из 25 соединений эта активность составляет 0,75-6,25 мкг/мл. Найдены вещества, отличающиеся при высокой активности и специфичности к микобактериям туберкулеза, незначительной токсичностью ($LD_{50}=4000-5000$ мг/кг). Два соединения проявили значительный терапевтический эффект при лечении туберкулеза лабораторных животных и рекомендованы для дальнейших предклинических испытаний.

ВЫВОДЫ

- 1) Впервые осуществлен трехкомпонентный синтез дигидропиримидиновых подандов в классических условиях реакции Биджинелли, при этом сонохимическая или микроволновая активация процесса значительно сокращает время конденсации, кроме того, ультразвуковое воздействие положительно влияет на стереоселективность реакций. Разработан сонохимический метод синтеза эфиров 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.
- 2) Предложен одnoreакторный метод синтеза 5-метил-6-карбэтоксн-7-R-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов и соответствующих подандов путем трехкомпонентной конденсации аминоазола, ацетоуксусного эфира и замещенного альдегида. Показано, что из одних и тех же реагентов, в зависимости от условий реакции (обычное нагревание, сонохимическая, микроволновая активация, катализ гелями) можно направленно синтезировать 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины и 5,8-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиримидины, либо 5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидины.

- 3) Разработаны методы гетероароматизации замещенных дигидропиримидинов в присутствии гидрогеля TiO_2 как катализатора.
- 4) Среди синтезированных дигидропиримидиновых подандов найдены эффективные кальциевые ионофоры, и переносчики некоторых аминокислот через модельную мембрану.
- 5) Найдены ингибиторы DHFR, сочетающие высокую активность и специфичность в отношении микобактерии туберкулеза с низкой токсичностью. Выявлены потенциальные противотуберкулезные препараты, представляющие интерес для практической медицины.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи:

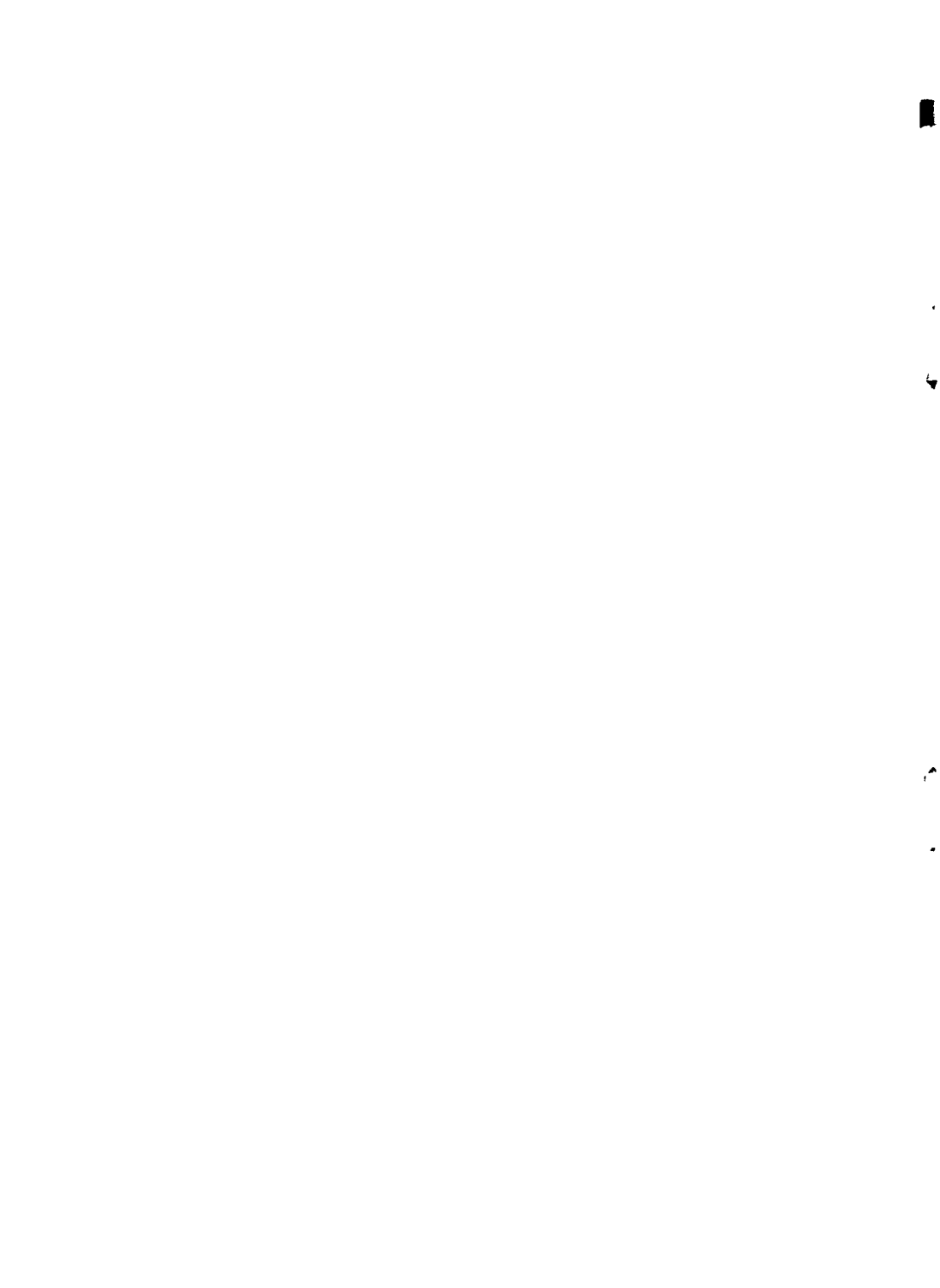
1. Синтез и исследование мембраноактивных противотуберкулезных препаратов. / *О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, М.А. Гришина, В.А. Потемкин, И.Г. Овчинникова, В.А. Попова, М.С. Жидовинова, О.Н. Чупахин.* // В книге «Химия и технологии органических веществ». Екатеринбург, УрО РАН.- 2002.- с. 321-340.
 2. Multicomponent sonochemical synthesis of podands. / *M.S. Zhidovinova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, I.G. Ovchinnikova.* // *Molecular Diversity.*- 2003.- V. 6.- p. 323-326.
 3. Аминоазолы в трехкомпонентном синтезе 7-замещенных 6-карбэтокси-5-метил-4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинов. / *М.С. Жидовинова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, И.Г. Овчинникова.* // *Изв. АН сер.хим.*- 2003.- № 8.- с. 1677-1678.
 4. Сонохимический синтез соединений Биджинелли. / *О.В. Федорова, М.С. Жидовинова, Г.Л. Русинов, И.Г. Овчинникова* // *Изв. АН сер.хим.*- 2003.- № 11.- с. 2389-2390.
 5. Новый подход к синтезу азинсодержащих подандов. / *М.С. Жидовинова, И.Г. Овчинникова, М.С. Валова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, О.Н. Чупахин.* - Сб. статей «Достижения в органическом синтезе».- Екатеринбург, УрО РАН.- 2003.- с. 77-84.
- Тезисы докладов:
6. *М.С. Жидовинова, И.Г. Овчинникова* Синтез и исследования дигидропиримидиновых подандов. // Тез. докл. Молодежной научной школы «Байкальские чтения-2000».- Иркутск.- 2000.- с. 117.

7. *О В Федорова, Г Л Русинов, И Г Овчинникова, М С Жидовинова.* Реакция Биджинсли в синтезе нециклических аналогов краун-эфиров (подандов). // Тез. докл. 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста - Суздаль.- 2000.- с. 396.
8. *М С Жидовинова, И Г Овчинникова, О В. Федорова, Г Л Русинов* Новый метод синтеза 5,6,7-замещенных триазолодигидропиримидинов. // Тез. докл. Молодежной научной школы по органической химии - Новосибирск - 2001.- с. 110.
9. *О В Федорова, М С Жидовинова, И.Г Овчинникова, М С Валова, Г Л. Русинов* Сонохимический синтез замещенных 4-R-1,4-дигидропиримидин-2-тионов // Тез. докл. 4-ой Международной конференции по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» - С-Петербург.- 2002.- с. 320.
10. *O.V. Fedorova, G. L.Rusinov, M. S. Zhidovinova, I.G. Ovchinnikova, O.N. Chupakhin* Multicomponent reactions in the synthesis of dihydropyrimidine podands. // Abstracts of the Second International Symposium of Supramolecular Architectures.- Kazan.- 2002.- p. 154.
11. *M.S. Zhidovinova, I.G. Ovchinnikova, O.V. Fedorova, M.S. Valova, G.L. Rusinov, O.N. Chupakhin.* Three-component reactions in the combinatorial synthesis of azines. // Abstracts of the Second Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry.- Novgorod the Great.- 2002.- p. 53.
12. *M S Zhidovinova, O V Fedorova, G.L Rusinov, I.G. Ovchinnikova.* Multicomponent sonochemical synthesis of podands // Second International Conference on Multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry.- Italy, Genova.- 2003.- p. 115.
13. *О В. Корякова, О В Федорова, Н Н Некрасова, М С Жидовинова, Г Л Русинов* ИК спектроскопическое исследование дигидропиримидиновых подандов. // Тез. докл. XVI Уральской конференции по спектроскопии.- Екатеринбург.- 2003.- с. 183-184.
14. *М С Жидовинова, О В Федорова, Г Л. Русинов, Л.А. Петров.* Гидрогели диоксидов элементов – новые катализаторы мультикомпонентного синтеза азолоди гидропиримидинов. // Тез. докл. VII Молодежной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург.- 2004.- с. 294.

15. *M.S. Zhidovinova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, V.G. Kharchuk, A.B. Shishmakov, L.A. Petrov.* Role of dioxide hydrogels in multicomponent synthesis of azolodihydropyrimidines. // Abstracts of the Second International Conference "Highly-Organized Catalytic Systems.- Moscow, Russia.- 2004.- p. 205.
16. *M.S. Zhidovinova, O.V. Fedorova, G.L. Rusinov, V.G. Kharchuk, L.A. Petrov.* Titanium dioxide hydrogel-catalysed synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. // Abstracts of the 10th Belgian Organic Synthesis Symposium.- Belgium, Louvain-la-Neuve.- 2004.- p. 76.
17. *В.Г. Харчук, Л.А. Петров, А.Б. Шишмаков, О.В. Корякова, О.В. Федорова, М.С. Жидовинова, Г.Л. Русинов, А.Е. Ермаков, М.А. Уймин, А.А. Мысик, В.В. Выходец* Нанокристаллические оксиды меди как катализаторы реакций органического синтеза. // Тез. докл. Международной конференции, посвященной 60-летию создания института физической химии российской академии наук «Физико-химические основы новейших технологий XXI века».- Москва.- 2005.- с 362.
18. *М.С. Жидовинова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, E. Van der Fycken, A. Loupy* Новый Cu-катализируемый трех-компонентный *one-pot* синтез 1,4-дигидропиримидинон(тион)-содержащих подандов в условиях микроволнового промотирования. // Тез. докл. VIII Молодежной школы-конференции по органической химии, Казань.- 2005.- с. 207.

Подписано в печать 31 10 2005 г. Формат 60х84/16. Бумага типографская №1
Усл.п.л. 1.5 Тираж 130. Заказ № 70

Размножено с готового оригинал-макета в типографии УрО РАН. 620219, г. Екатеринбург,
ГСП-169, ул. С.Ковалевской, 18





№21006

РНБ Русский фонд

2006-4

19641