

УДК 547.771; 547.791.2

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-18-21

СИНТЕЗ ТРИАЗОЛОВ И ПИРАЗОЛОВ ИЗ МЕТИЛ МАЛЕОПИМАРИМИДЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

© Р.Н. Маликова, И.М. Сахаутдинов

1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана или метил-2-азидоацетата к алленоатам приводит к региоселективному образованию гибридных соединений, содержащих дитерпеновый фрагмент и фармакофорные пиразольное или триазольное кольца соответственно. Пиразол – пятичленный гетероцикл, содержащий два соседних атома азота, стал одним из наиболее важных каркасов в связи с его широким распространением в природных продуктах и фармакологически активных соединениях. Несколько пиразолсодержащих соединений, таких как целекосиб, римонабант и виагра, были успешно коммерциализированы в качестве лекарственных средств. Гетероциклические системы с 1,2,3-триазольным кольцом являются также весьма привлекательными соединениями в плане применения их для создания средств защиты, регуляторов роста растений и лекарственных препаратов, известные своими антибактериальными, противовоспалительными, противомикробными, противоопухолевыми, противосудорожными, антиаллергическими свойствами. Кроме того, малеопимаровая кислота, которая является аддуктом Дильса-Альдера канифоли с малеиновым ангидридом, рассматривается как важный каркас для синтеза многих биоактивных молекул. Учитывая это, нами был выбран метил малеопимарат в качестве легкодоступного стартового блока для синтеза производных пиразола и триазола. Осуществлена модификация производных метилового эфира малеопимаровой кислоты посредством введения фармакофорных 1,2,3-триазольного и пиразольного циклов. Для построения пятичленных циклов нами использована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, для этого сначала были получены алленовые соединения из продуктов конденсации метил малеопимарата с глицином и β -аланином. Следует отметить, что по стандартной методике получения триазолов с использованием эквивольного количества азида, выходы триазолов не превышают 20%, тогда как использование двухкратного избытка метил-2-азидоацетата позволило повысить выход целевых продуктов более чем в два раза. Выявлено, что взаимодействие CH_2N_2 с алленоатами протекает региоселективно с образованием C-N связи в α -положении к сложноэфирной группе. Во всех случаях наблюдалась неполная конверсия алленоатов. Так, разработаны удобные способы синтеза производных метил малеопимарата, содержащих в структуре фармакофорные триазольное и пиразольное кольца.

Ключевые слова: метил малеопимаримиды, пиразолы, 1,2,3-триазолы, алленоаты, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Введение. Пиразолы являются одними из наиболее важных гетероароматических соединений, в связи с их широким распространением в природных продуктах, а также в фармакологически активных соединениях [1, 2]. Производные 1,2,3-триазолов также весьма успешно применяются в качестве биологически активных веществ различного действия, средств защиты и регуляторов роста растений [3]. Продолжая работы по синтезу потенциально биологически активных соединений нами синтезированы новые алленоаты на основе *N*-малеопимаримидзамещенных аминокислот (глицина,

β -аланина), которые далее введены в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диазометаном или метил-2-азидоацетатом.

Результаты и обсуждение. Хлорангидриды кислот **2a,b**, полученные из метилмалеопимаримидных кислот **1a,b** и оксалилхлорида, под действием триэтиламина дают кетены **3a,b**. Вовлечение последних *in situ* в реакцию олефинирования по Виттигу с метил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом приводит к образованию алленоатов **4a,b** (рис. 1).

МАЛИКОВА Рауиля Надировна, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: rolimalika@mail.ru

САХАУТДИНОВ Ильшат Маратович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: ioh039@mail.ru

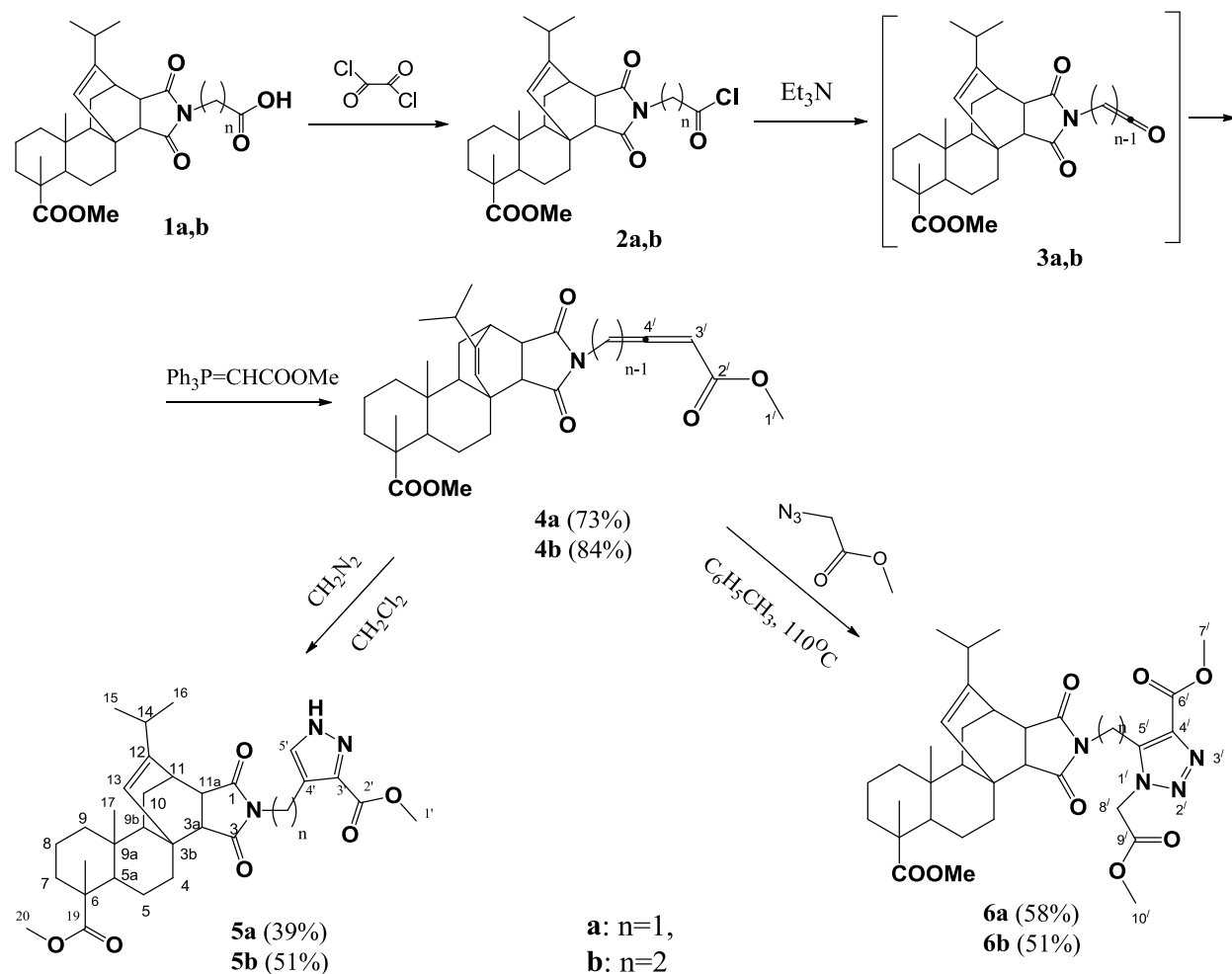


Рис. 1. Химические трансформации кислот **2a,b** и алленоатов **4a,b**

Реакция алленоатов **4a,b** с пятикратным избытком CH_2N_2 в присутствии эквимольного количества Et_3N дает 3,4-дизамещенные 1*H*-пиразолы **5a,b** с выходами 39 и 51% соответственно. Отмечено, что взаимодействие CH_2N_2 с 1,2-диеноатами протекает региоселективно с образованием C-N связи в α -положении к сложноэфирной группе. Триазольные соединения **6a,b** синтезированы путем кипячения алленоатов в толуоле в течение 10 ч с метил-2-азидоацетатом. Во всех случаях наблюдается неполная конверсия алленоатов **4a,b** (70–75%). Структуры полученных соединений доказаны спектральными данными.

Экспериментальная часть. ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C), внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС).

Метилловый эфир малеопимаровой кислоты синтезировали по известной методике [4], физико-химические характеристики соответствовали литературным данным. Кислоты **1a,b** получали по методике, описанной в работах [5, 6], аллены **4a,b** – в [7].

Методика получения пиразолов 5a,b: К охлажденному до 0°C раствору 0.5 г алленоатов **4a,b** в 20 мл хлористого метилена добавляли эквимольное количество Et_3N и приливали в один прием 5-кратный избыток свежеполученного раствора CH_2N_2 в CH_2Cl_2 , довели до комнатной температуры. Реакционную массу перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 1/1).

Метил 12-изопропил-2-{[3'-(метоксикарбонил)-1*H*-пиразол-4'-ил]метил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (5a)

Выход 39%, желтый порошок, $T_{пл}$ 194-195°C. ИК, ν см⁻¹: 3146, 1726, 1693, 1682, 1372, 1337, 1243, 1102. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м. д.: 0.54 (с, 3H, C¹⁷H₃), 0.71 и 0.82 (м, 6H, 2C^{15,16}H₃), 0.91 и 1.39 (м, 2H, *гем*-C⁹H₂), 1.11 (с, 3H, C¹⁸H₃), 1.19 и 1.43 (м, 2H, *гем*-C⁵H₂), 1.47 (м, 2H, C⁸H₂), 1.21 и 1.62 (м, 2H, *гем*-C¹⁰H₂), 1.65 и 2.49 (м, 2H, *гем*-C⁴H₂), 1.35 (м, 2H, C^{9b}H₂), 1.52 и 1.69 (м, 2H, *гем*-C⁷H₂), 1.74 (м, H, C^{5a}H), 2.07 (м, H, C¹⁴H), 2.43 (д, H, C^{3a}H, $J=8.2$), 2.79 (дд, H, C^{11a}H, $J=2.9$, $J=8.2$), 3.02 (м, H, C¹¹H), 3.64 (с, 3H, C²⁰H₃), 3.93 (с, 3H, C²¹H₃), 4.68 и 4.79 (д и д, 2H, *гем*-C¹H₂, $J=15.1$), 5.38 (с, H, =C¹³H), 7.57 (с, H, =C⁵H) 11.3 (с, H, N¹H).

Метил 12-изопропил-2-{2'-[3'-(метокси-карбонил)-1H-пиразол-4'-ил]этил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (5b) Выход 51%, $T_{пл}$ 84-85 °C. ИК, ν см⁻¹: 3114, 1731, 1694, 1685, 1375, 1340, 1256, 1105. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м. д.: 0.56 (с, 3H, C¹⁷H₃), 0.9 и 0.93 (м, 6H, 2C^{15,16}H₃), 0.96 и 1.38 (м, 2H, *гем*-C⁹H₂), 1.14 (с, 3H, C¹⁸H₃), 1.17 и 1.45 (м, 2H, *гем*-C⁵H₂), 1.49 (м, 2H, C⁸H₂), 1.19 и 1.63 (м, 2H, *гем*-C¹⁰H₂), 1.68 и 2.49 (м, 2H, *гем*-C⁴H₂), 1.38 (м, 2H, C^{9b}H₂), 1.53 и 1.72 (м, 2H, *гем*-C⁷H₂), 1.75 (м, H, C^{5a}H), 2.16 (м, H, C¹⁴H), 2.39 (д, H, C^{3a}H, $J=8.1$), 2.77 (дд, H, C^{11a}H, $J=3$, $J=8.1$), 2.88 (м, 2H, C²H₂), 3.04 (м, H, C¹¹H), 3.58 (м, 2H, C¹H₂), 3.66 (с, 3H, C²⁰H₃), 3.96 (с, 3H, C²¹H₃), 5.37 (с, H, C¹³H), 7.59 (с, H, C⁵H), 10.4 (с, H, N¹H).

Методика получения триазолов 6a,b:

0.01 моль алленов 4a,b и 0.02 моль метил-2-азидоацетата кипятили в 15 мл толуола в течение 10 ч. Затем реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир- этилацетат 2:1).

Метил 12-изопропил-2-{[4'-(метокси-карбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'H-1',2',3'-триазол-5'-ил]метил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (6a) Выход 58%. Желтое масло. ИК, ν см⁻¹: 1223, 1388, 1438, 1591, 1703, 2253. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м. д.: 0.52 (с, 3H, H¹⁷); 0.73 (д, 3H, $J=6.8$, C¹⁵H₃); 0.80 (д, 3H, $J = 6.8$, C¹⁶H₃); 0.89 (м, 1H, H⁹); 1.10 (с, 3H, C¹⁸H₃); 1.15 (м, 1H, H⁵); 1.21 (м, 1H, H¹⁰); 1.36 (м, 1H, H^{9b}); 1.41 (м, 1H, H⁹); 1.43-1.51 (м, 2H-гем., H₂⁸); 1.48 (м, 1H, H⁵); 1.51 (м, 1H, H⁷); 1.62 (м, 1H, H¹⁰); 1.65 (м, 1H, H⁴); 1.69 (м, 1H, H⁷); 1.72 (м, 1H, H^{3a}); 2.04 (м, 1H, $J= 6.8$, H¹⁴); 2.41 (д, 1H, $J= 8.1$, H^{3a}); 2.44 (м, 1H, H⁴); 2.74 (дд, 1H, $J = 8.1$, H^{11a}); 2.97 (с, 1H, H¹¹); 3.62

(с, 3H, C²⁰H₃); 3.76 (с, 3H, CH₃¹⁰); 3.92 (с, 3H, C⁸H₃); 4.80, 4.89 (д, 2H, $J=15.2$, H₂¹); 5.25, 5.39 (д, 2H, $J=18.2$, H₂⁶); 5.41 (с, 1H, H¹³).

Метил 12-изопропил-2-{2'-[4'-(метокси-карбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'H-1',2',3'-триазол-5'-ил]этил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (6b) Выход 51%. Желтое масло. ИК, ν см⁻¹: 1377, 1405, 1442, 1690, 1724, 1754. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ м. д.: 0.57 (с, 3H, C¹⁷H₃); 0.88 (д, 3H, $J = 6.8$, C¹⁵H₃); 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, C¹⁶H₃); 0.95 (м, 1H, H⁹); 1.12 (с, 3H, C¹⁸H₃); 1.18 (м, 1H, H⁵); 1.22 (м, 1H, H¹⁰); 1.39 (м, 1H, H^{9b}); 1.42 (м, 1H, H⁹); 1.41-1.49 (м, 2H-гем., H₂⁸); 1.46 (м, 1H, H⁵); 1.52 (м, 1H, H⁷); 1.64 (м, 1H, H¹⁰); 1.68 (м, 1H, H⁴); 1.71 (м, 1H, H⁷); 1.74 (м, 1H, H^{5a}); 2.14 (м, 1H, $J = 6.8$, H¹⁴); 2.41 (д, 1H, $J = 8.0$, H^{3a}); 2.48 (м, 1H, H⁴); 2.77 (дд, 1H, $J = 8.0$, H^{11a}); 3.00 (дд, 2H, $J=8.0$, H₂¹); 3.02 (с, 1H, H¹¹); 3.57 (дд, 2H, $J=8.0$, H₂²); 3.65 (с, 3H, C²⁰H₃); 3.80 (с, 3H, C⁸H₃); 3.95 (с, 3H, C¹⁰H₃); 5.22 (с, 2H, H₂⁶); 5.37 (с, 1H, H¹³).

Заключение. Таким образом, нами получены гибридные соединения, содержащие дитерпеновый остаток и фармакофорные пиразольное и триазольное кольца, путем 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана или метил-2-азидоацетата к алленоатам, полученных из метил *N*-малеопимаримидзамещенных аминокислот.

Работа выполнена по теме АААА-А20-120012090026-9 госзадания с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии УФИЦ РАН.

Литература

1. Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P., Simon-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles // Chem. Rev. 2011. V. 111. P. 6984–7034.
2. Elguero J., Goya P., Jagerovic N. Pirazoles as drugs: Facts and fantasies // Targets in Heterocyclic Systems. 2002. P. 52–98.
3. Кривопапов В.П., Шкурко О.П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца // Успехи химии. 2005. Т. 74. С. 403.
4. Zalkow L.H., Ford R.A., Kutney J.P. Oxidation of maleopimaric acid with alkaline permanganate // J. Org. Chem. 1962. V. 27. P. 3535–3539.

5. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids // *Lett. Org. Chem.* 2017. V. 14 (8). P. 575–584.

6. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Ishbaeva S.M., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate // *Chem. Nat. Compd.* 2018. V. 54 (2). P. 365–367.

7. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Malikova R.N., Fatykhov A.A., Yunusov M. S. Synthesis of new pyrazole–methylmaleopimarate conjugates // *Chem. Nat. Compd.* 2016. V. 52 (4). P. 651–655.

References

1. Fustero S., Sanchez-Rosello M., Barrio P., Simon-Fuentes A. From 2000 to Mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem. Rev.*, 2011, vol. 111, pp. 6984–7034.

2. Elguero J., Goya P., Jagerovic N. Pirazoles as drugs: Facts and fantasies. In: *Targets in Heterocyclic*

Systems. O.A. Attanasi, D. Spinelli (eds). Roma, Italian Chemical Society, 2002, pp. 52–98.

3. Krivopalov V.P., Shkurko O.P. 1,2,3-Triazole and its derivatives. Development of methods for the formation of the triazole ring. *Russ Chem Rev.*, 2005, vol. 74 (4), pp. 339–379.

4. Zalkow L.H., Ford R.A., Kutney J.P. Oxidation of maleopimaric acid with alkaline permanganate. *J. Org. Chem.*, 1962, vol. 27, pp. 3535–3539.

5. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids. *Lett. Org. Chem.*, 2017. vol. 14 (8), pp. 575–584.

6. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Ishbaeva S.M., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate. *Chem. Nat. Compd.*, 2018, vol. 54 (2), pp. 365–367.

7. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Malikova R.N., Fatykhov A.A., Yunusov M. S. Synthesis of new pyrazole–methylmaleopimarate conjugates. *Chem. Nat. Compd.*, 2016, vol. 52 (4), pp. 651–655.

SYNTHESIS OF TRIAZOLES AND PYRAZOLES FROM METHYL MALEOPYRIMARIMIDE SUBSTITUTED AMINO ACIDS

© R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

The 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane or methyl 2-azidoacetate to allenates results in the regioselective formation of hybrid compounds containing a diterpene fragment and pharmacophore pyrazole or triazole rings, respectively. Pyrazole, a five-membered heterocycle containing two neighboring nitrogen atoms, has become one of the most important scaffolds due to its wide distribution in natural products and pharmacologically active compounds. Several pyrazole-containing compounds, such as celecoxib, rimonabant and viagra, have been successfully commercialized as drugs. Heterocyclic systems with a 1,2,3-triazole ring are also very attractive compounds in terms of their use for creating protective agents, plant growth regulators and drugs, known for their antibacterial, anti-inflammatory, antimicrobial, antitumor, anticonvulsant, antiallergic properties. In addition, maleopimaric acid, which is a Diels-Alder adduct of rosin with maleic anhydride, is considered as an important framework for the synthesis of many bioactive molecules. With this in mind, we selected methyl maleopimarate as an easily accessible starting block for the synthesis of pyrazole and triazole derivatives. Maleopimaric acid methyl ester derivatives were modified by introducing pharmacophore 1,2,3-triazole and pyrazole rings. To construct five-membered cycles, we used the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition; for this, first, allenic compounds were obtained from the methyl maleopimarate – glycine and β -alanine condensation products. It should be noted that according to the standard method for the preparation of triazoles using an equimolar amount of azide, the triazole yields do not exceed 20%, while the use of a twofold excess of methyl 2-azidoacetate made it possible to increase the yield of the target products by more than two times. It was revealed that the interaction of CH_2N_2 with allenates proceeds regioselectively with the formation of a C-N bond in the α -position to the ester group. In all cases, incomplete conversion of allenates was observed. Thus, convenient methods have been developed for the synthesis of methyl maleopimarate derivatives containing pharmacophore triazole and pyrazole rings.

Key words: methyl maleopimarimides, pyrazoles, 1,2,3-triazoles, allenates, 1,3-dipolar cycloaddition.