ГРАНАТ ДМИТРО СТАНІСЛАВОВИЧ. Назва дисертаційної роботи: "CИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-d]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИНІВ [5+1] ЦИКЛІЗАЦІЄЮ"

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

На правах рукопису

ГРАНАТ ДМИТРО СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 547.779:547.859:547.853.5

CИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-d]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИНІВ

 [5+1] ЦИКЛІЗАЦІЄЮ

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор

Шиванюк Олександр Миколайович

КИЇВ 2016

2

ЗМІСТ

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. NCNCC+C СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ

ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ МЕТОДОМ

(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

9

1.1. Реакції NCNCC бінуклеофілів з карбонільними

сполуками

1.1.1. N-Арилсечовини та тіосечовини 11

1.1.2. Похідні аніліну 13

1.1.3. Похідні аміногетероциклів 13

1.1.4. N-імідоїлімінофосфорани та N-ариламідини 16

1.2. Реакції, каталізовані паладієм

1.2.1. Циклізації за участю амідинів 19

1.2.2. Циклізації за участю карбодіімідів 24

1.3. Інші методи 33

РОЗДІЛ 2. CИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-d]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИНІВ [5+1] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯМ

39

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 49

РОЗДІЛ 3. ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ

КОНДЕНСОВАНИХ ТРИЦИКЛІЧНИХ ЛІНІЙНИХ

ПІРАЗОЛО[3,4-d]-ДИГІДРОПІРИМІДИНІВ

3.1. Синтез 5-(гетариламіно)піразолів 61

3.2.5-(Гетариламіно)піразоли в реакціях [5+1]

циклоприєднання з карбонільними сполуками

67

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 77

3

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО[3,4-d]-4,5-ДИГІДРОПІРИМІДИН-6-ОНІВ

88

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 93

РОЗДІЛ 5. ОДНОСТАДІЙНИЙ СИНТЕЗ β-ІМІДАЗОЛІЛПРОПІОАМІДІВ

102

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 109

ВИСНОВКИ 116

ЛІТЕРАТУРА 118

4

Перелік умовних скорочень

ДМСО диметилсульфоксид

ДМФА N,N-диметилформамід

КДІ карбонілдіімідазол

ТМСХ триметилсилілхлорид, Me3SiCl

ТГФ тетрагідрофуран

УЗ баня ультразвукова баня

Ас ацетил (СН3СО–)

APCI хімічна іонізація при атмосферному тиску

Bn бензил (С6Н5СН2–)

Bz бензоїл (С6Н5СО–)

DABCO 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан

dba дибензиліденацетон

DIPEA диізопропілетиламін

DMA диметилацетамід

НРLC-MS високоефективна рідинна хроматографія –

мас-спектрометрія

MW мікрохвильове опромінення (microwave)

Ру піридин

XPhos 2-дициклогексилфосфіно-2′,4′,6′-триізопропілбіфеніл

5

ВСТУП

Актуальність теми. Одним із найбільш перспективних підходів до

створення нових лікарських засобів у сучасній медичній хімії є синтез

молекул, близьких за структурою до тих природних речовин, що відіграють

ключову роль у певних біологічних процесах. Це повною мірою відноситься

до різноманітних конденсованих гетероциклічних систем із ядром

піримідину. Не зважаючи на те, що перші здобутки у хімії конденсованих

піримідинів налічують уже понад двісті років, інтенсивність вивчення

властивостей відомих та пошуку шляхів синтезу нових сполук цього класу

лише зростає. Неможливо перебільшити значимість піримідинів у живій

природі, достатньо лише згадати наскільки важливі сполуки ряду пурину для

функціонування організмів. На сьогодні відома значна кількість піримідинів

з анельованими за гранню d бензеновим циклом, а також різноманітними

гетероциклами. Серед них вирізняються ізомерні пуринам

піразолопіримідини, адже, з одного боку схожість структур ґарантує високу

біологічну активність піразолопіримідинів, з іншого – відмінність у будові

дозволяє очікувати нових властивостей. Але, порівняно із іншими

конденсованими піримідинами, група піразолопіримідинів є відносно

нечисленною, а відомі методи синтезу даної гетероциклічної системи не

дозволяють комбінаторній хімії створювати достатньо великі бібліотеки

сполук для подальшого пошуку нових ефективних лікарських субстанцій.

Універсальним для синтезу багатьох конденсованих піримідинів є

прийом [5+1] циклізації, коли до функціоналізованої циклічної молекули

добудовують піримідинових фрагмент, включаючи додатковий атом карбону

за схемою NCNCC+C. І саме у випадку залучення сполук ряду піразолу,

враховуючи їх активність до електрофільної атаки, наприклад, атомом

Карбону карбонільних сполук, даний прийом може виявитися зручним

знаряддям одержання нових піразолопіримідинів.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконувалася в рамках бюджетної наукової теми кафедри органічної

хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка

“Конденсовані гетероцикли рослинного та синтетичного походження в

синтезі нових типів біорегуляторів – шлях до створення лікарських засобів

нової генерації” (№ держреєстрації 06БФ 037-03).

6

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка методик

одержання піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідинів згідно схеми,

завершальною стадією якої є замикання піримідинового циклу шляхом

реакції [5+1] циклізації. Для досягнення мети необхідно було вирішити

наступні задачі:

• проаналізувати відомі способи синтезу конденсованих піримідинів

шляхом [5+1] циклізації;

• синтезувати активні, здатні до реакції [5+1] циклізації за принципом

NCNCC+C функціоналізовані піразоли;

• встановити оптимальні умови конденсації моноциклічних та

гетериланельованих піразолів, що містять у 5-ому положенні

піразольного ядра амідиновий фрагмент або залишок сечовини, з

карбонільними сполуками; а також адаптувати розроблені реакції до

потреб комбінаторного синтезу;

• продемонструвати ефективність розроблених методик шляхом

створення бібліотек піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідинів та

піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, зосередивши увагу в

першу чергу на сполуках, що за основними параметрами (молекулярна

маса, cLogP тощо) відповідають правилам Ліпінського для потенційних

лікарських засобів.

Об’єкт дослідження – комбінаторний синтез піразоло[3,4-d]-4,5-

дигідропіримідинів та піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Предмет дослідження – реакції [5+1] циклізації за схемою

NCNCC+C в ряду 5-амінофункціоналізованих піразолів за участі

карбонільних сполук як спосіб побудови піразоло[3,4-d]-4,5-

дигідропіримідинової системи.

Наукова новизна одержаних результатів. Продемонстровано

результативність та високу ефективність застосування реакційноздатних

функціоналізованих піразолів в рамках NCNCC+C підходу в синтезі

піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-d]-4,5-

дигідропіримідин-6-онів.

Розроблено нові методики синтезу дигідропіразолопіримідинів за

участю моноциклічних та гетериланельованих піразолів з амідиновим

фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра

та карбонільних сполук. Показано, що оптимальним для замикання

дигідропіримідинової системи є використання ароматичних альдегідів;

7

натомість варіанти побудови спіросистем (за участю кетонів) обмежуються

лише карбонільними сполуками ряду ізатину, а спроби застосування кетонів

аліфатичного ряду призводять до утворення ациклічних енамінів.

В ході досліджень можливості синтезу оксааналогів

піразолопіримідинів (піразолооксазинів) шляхом ОCNCC+C підходу

встановлено, що піразоли із амідним фрагментом у положенні 5, а також інші

близькі за будовою електронозбагачені циклічні сполуки із амідною групою,

з альдегідами не взаємодіють.

Під час одержання різноманітних за будовою амідів для

вищезгаданого перетворення, вперше знайдено цікаву трикомпонентну

реакцію, що дозволяє в одну стадію отримати β-імідазолілпропіоаміди –

міметики гістидину – шляхом взаємодії α,β-ненасичених карбонових кислот

(акрилових та коричної), амінів та карбонілдіімідазолу.

Практичне значення одержаних результатів. Опрацьовано нові

синтетичні методики, що дозволяють залучати сполуки із піразольним

циклом до побудови дигідропіримідинової системи шляхом [5+1] циклізації і

отримувати ізомерні пуринам піразолопіримідини на основі доступних

речовин та з високим виходом.

Завдяки розробленим методикам комбінаторного синтезу отримано

понад 100 нових піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідинів та понад 100

піразоло[3,4-d]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Удосконалено методи синтезу піразолів із амідиновим фрагментом

або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра. Отримано

понад 150 нових сполук даного ряду, які, завдяки високій реакційній

здатності піразольної системи у реакціях з електрофілами та наявності

активних функціональних груп, окрім як для одержання конденсованих

піримідинів, можуть бути застосовані у інших галузях органічного синтезу.

Розроблено нову трикомпонентну одностадійну реакцію синтезу

β-імідазолілпропіоамідів, що характеризується високими виходами й

дозволяє варіювати замісники у базовому фрагменті у досить широких

межах, отже, має значні переваги перед відомими раніше методами синтезу

даного класу сполук.

Молекулярна будова та фізико-хімічні параметри синтезованих

речовин відповідають вимогам до об’єктів біологічного скринінгу.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних джерел із методів

побудови конденсованих піримідинових систем з використанням NCNCC+C

8

підходу, основна частина експериментальної роботи, обробка

експериментальних даних виконані особисто здобувачем. Постановка задачі,

планування синтетичної роботи, обговорення результатів дослідження, аналіз

експериментальних даних і формулювання висновків дисертації проводилися

спільно з к.х.н. Рябухіним С. В. та науковим керівником д.х.н., проф.

Шиванюком О. М., на окремих етапах роботи разом з д.х.н., проф.

Толмачовим А. О., д.х.н., проф. Воловенком М. Ю., д.х.н. Волочнюком Д. М.

Оформлення результатів у вигляді публікацій проводилося спільно з к.х.н.

Рябухіним С. В., науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком О. М., к.х.н.

Григоренком О. О., к.х.н. Бійцевою А. В., Лукіним О. В. Синтез частини

сполук для проведення досліджень було зроблено разом з к. х. н.

Ходаковським П. В., к.х.н. Смалієм Р. В. та к.х.н. Пласконем А. С.

Хемоінформатичний аналіз синтезованих бібліотек проводився спільно з

к.х.н. Григоренком О. О.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної

роботи був представлений на International Conference Chemistry of Nitrogen

Containing Heterocycles CNCH – 2006 (м. Харків), 4th International Chemistry

Conference Toulouse-Kiev – 2007 (м. Тулуза, Франція), V International

Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CHCN – 2009

(м. Харків), ХХII Українській конференціії з органічної хімії – 2010

(м. Ужгород) та International symposium on Advances in Synthetic and

Medicinal Chemistry “ASMC – 2011” (м. Санкт-Петербург, Росія).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5

статей у фахових виданнях та 7 тез доповідей.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі

вступу, літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені

результати досліджень та їх обговорення (розділи 2–5, наприкінці кожного

розділу подано експериментальну частину, де наведені синтетичні методики

та фізичні характеристики отриманих сполук) та списку використаних

джерел (160 найменувань). Повний обсяг дисертації – 138 сторінок, обсяг

основного тексту – 118 сторінок; дисертація містить 66 схем, 14 рисунків, 5

таблиць

ВИСНОВКИ

Входіроботирозробленокомплексметодіводержанняпіразоло

дигідропіримідинівзгідносхемзавершальноюстадієюякихєзамикання

піримідиновогоциклушляхомреакціїциклоприєднаннякарбонільних

сполукСдофункціоналізованованихпіразолівОпрацьовані

методикизоглядунаїхефективністьтазручністьбулизастосованіу

комбінаторномусинтезімасиву“”структурзядром

піразолодигідропіримідину

Розробленопростудвостадійнуметодикусинтезупіразоло

дигідропіримідинів–структурнихізомерівпуринівзавдякиякійстворено

комбінаторнубібліотекупотенціальнихбіологічноактивнихречовиніз

чотирматочкамиваріації

Опрацьованопрепаративнуметодикуодержанняпіразоло

дигідропіримідинівзанельованимпогранігетероциклом

ефективністьтазручністьякоїдозволиластворитибібліотекуізпонад

представниківосновніфізикохімічніпараметрибільшостіізяких

відповідаютькатегорії“”

Розробленопростудвостадійнупрепаративнуметодикукомбінаторного

синтезупіразолодигідропіримідинонівщобазуєтьсяна

використаннідоступнихреагентівамінопіразолівізоціанатівта

ароматичнихальдегідів

Удосконаленометодисинтезувихіднихсполукдлясинтезу

піразолодигідропіримідинівасамемоноциклічнихтагетериланельованих

піразолівізамідиновимфрагментомабозалишкомсечовиниутретьому

положенніпіразольногоядра

Зважаючинависокурезультативністьвивченихреакційтазначнийобсяг

отриманогоурезультатідослідженняекспериментальногоматеріалу

доведеноперспективністьвикористанняреакціїреакції



циклоприєднаннязасхемоюнаосновіфункціоналізованих

піразолівтаароматичнихальдегідівдлясинтезуновихпіразоло

дигідропіримідинівтапіразолодигідропіримідинонів

Показанощоамідинаосновіелектронозбагаченихгетероциклічних

амініватакожаніліниізсильнимиелектронодонорнимизамісникамине

зважаючинависокуактивністьαабоортоположеннядоелектрофільної

атакиневступаютьуреакціюциклоконденсаціїізальдегідамиі

відповідніанельованіоксазининеутворюються

Входісинтезуамідівнаосновірізноманітнихамінівтакарбонових

кислотвідкритоновутрикомпонентнуконденсаціюзаучастюакрилових

кислоткарбонілдіімідазолутаамінівпервиннихівториннихаліфатичних

тапервиннихароматичнихігетероциклічнихДанареакціявнаслідок

більшоїекономічностіірезультативностізточкизорузагальноговиходу

цільовихречовинмаєбеззаперечніперевагипередранішевідомими

багатостадійнимиметодамисинтезуβімідазолілпропіоамідів