

УДК 542.06

К ВОПРОСУ О СИНТЕЗЕ И СТАНДАРТИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА И ПИРРОЛА

С. Комесс¹, Ф. Шампеттер¹, З.М. Саркисян^{2*}, А.О. Карасавиди²,
Е.Н. Кириллова², С. Булангас²

Резюме. Проведены предварительные поисковые исследования в области синтеза производных из группы пирролопиридинов, обладающих биологической активностью. Предложен механизм реакции с использованием принципа домино-реакций. Структура полученных соединений установлена физико-химическими методами. Синтезированные бензиловый эфир 5-трет-бутил-1-бензил-2,4-диоксогексагидро-1Н-пирроло[3,2]пиридин-3а,5-(6Н)-дикарбоксилата и бензиловый эфир 5-трет-бутил-2,4-диоксо-1-фенэтилгексагидро-1Н-пирроло[3,2с]-3а,5(6Н)-дикарбоксилата выделены методом колоночной хроматографии (адсорбент – силикагель), чистота продуктов на этапах очистки контролировалась методом тонкослойной хроматографии [ТСХ, элюент – циклогексан : ацетон (3:2), сорбент на пластинках Silufol – силикагель].

Ключевые слова: пирролопиридины, синтез, домино-реакции, анализ, биологически активные соединения.

TO THE QUESTION OF SYNTHESIS AND STANDARDIZATION OF PHARMACOLOGICALLY ACTIVE PYRIDINE AND PYRROLE DERIVATIVES

S. Comesse¹, Ph. Champetter¹, Z.M. Sarkissyan^{2*}, A.O. Karasavidi², E.N. Kirillova², S. Bulangas²

Abstract. The pilot studies on derivative synthesis based on pyrrolo-pyridine and pyrrolo-pyrrole groups possessing pharmacological activity have been conducted. Domino reactions principle has been used during the studies. The possibility of physico-chemical methods appliance has been studied in order to standardize the obtained chemical compounds. Synthesized benzyl ether 5-tert-butyl-1-benzyl-2,4-dioxohexahydro-1H-pyrrolo[3,2]pyridine-3a,5-(6H)-dicarboxylate and benzyl ether 5-tert-butyl-2,4-dioxo-1-phenethylhexahydro-1H-pyrrolo[3,2c]-3a,5(6H)-dicarboxylate were isolated by column chromatography (adsorbent - silica gel). The purity of products were monitored by TLC (thin layer chromatography) during the purification steps, eluent cyclohexane:acetone=3:2, sorbent on Silufol silica gel plates.

Keywords: pyrrolopyridines, synthesis, pyrrolo-pyrroles, analysis, pharmacologically active compounds.

1 – Университет Гавра, 76600, Франция, Гавр, ул. Филиппа Лебона, д. 25

2 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Université du Havre, 25 rue Philippe Lebon, 76600 Le Havre, France

2 – Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., Saint-Petersbourg, 197376, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: zara-sark@inbox.ru
Тел.: 8 (812) 499 39 00

ВВЕДЕНИЕ

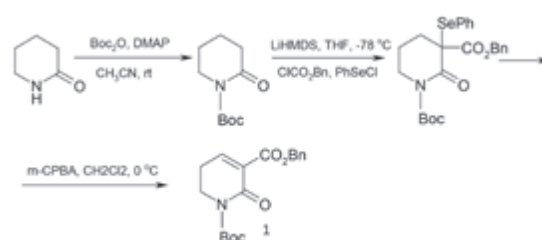
Важнейшей задачей современной фармацевтической науки является поиск новых биологически активных соединений. В настоящее время в области изыскания лекарственных средств актуальным остается как скрининг синтезированных соединений, так и направленный синтез соединений. В современном органическом синтезе всё большим успехом на пути рационализации реакций и получения целевых продуктов пользуются домино-реакции, позволяющие получить новые соединения в один этап, избежать выделения неустойчивых промежуточных продуктов и, наконец, сделать работу более экономически эффективной.

Из данных литературных источников [1, 2] известно о биологической активности ряда дикето-производных пирролопиридинов, обладающих

высокой анальгезирующей и противовирусной активностью, а также перспективных в лечении гиперпролиферативных заболеваний.

В связи с этим представлялось целесообразным провести исследования, включающие синтез отдельных бициклических производных указанного строения, при использовании акцепторов Михаэля.

Синтез исходных акцепторов Михаэля проведен по схеме [3]:

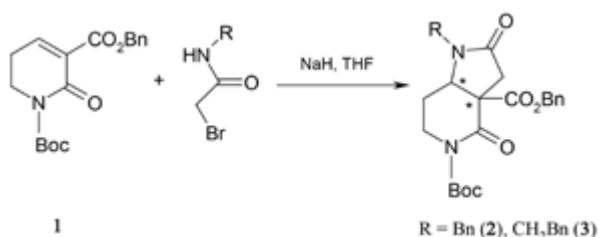


МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полученный бензиловый эфир 1-трет-бутоксикарбонил-2-карбонил-пиперидин-3-ен-3-карбоновой кислоты (**1**), акцептор Михаэля, был введен в домино-реакцию с N-бензил- α -бромацетамидом в присутствии гидрида натрия (Acros Organics, Бельгия, кат. номер 189860050, номер CAS 7646-69-7, годен до 15.05.2018), реакция проводилась в растворе тетрагидрофурана (99,9%, extra pure, безводн., стаб. с ВНТ, Acros Organics, Бельгия, кат. номер 181500025, номер CAS 109-99-9, годен до 08.04.2017). В результате методом колоночной хроматографии были выделены 3а-бензиловый эфир 5-трет-бутил-1-бензил-2,4-диоксогексагидро-1Н-пирроло[3,2]пиридин-3а,5-(6Н)-дикарбоксилата (**2**) и 3а-бензиловый эфир 5-трет-бутил-2,4-диоксо-1-фенэтилгексагидро-1Н-пирроло[3,2с]-3а,5(6Н)-дикарбоксилата (**3**) в форме одного-единственного диастереомера, о чем свидетельствуют данные их ^1H -ЯМР-спектров. Строение полученных промежуточных соединений устанавливали на основании данных ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии.

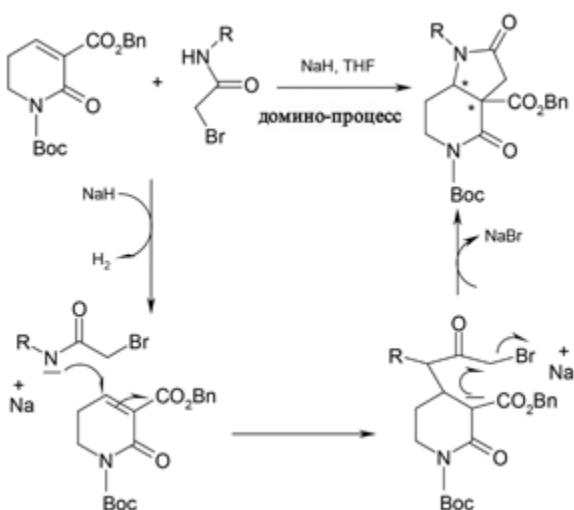
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Домино-реакция синтеза производных октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридина проведена по схеме:



Выходы продуктов бициклического бис-лактама составили 25% (**2**) и 33% (**3**) соответственно.

В качестве механизма домино-реакции может быть предложена схема:



Контроль хода реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом препаративной тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254, используя восходящую хроматографию в подвижной фазе циклогексан : ацетон (3:2).

Данные ЯМР-соединений, снятых в CDCl_3 , подтверждают предполагаемые структуры полученных веществ. Обнаружены сигналы в областях ^1H -спектров для 3а-бензилового эфира 5-трет-бутил-1-бензил-2,4-диоксогексагидро-1Н-пирроло[3,2]пиридин-3а,5-(6Н)-дикарбоксилата (**2**), м.д.: 1,79 (CH₃), 1,81 (CH₂ мультиплет), 2,26 CH₂ м, 3,04-3,10 (CH₂ д), 3,37-3,48 CH₂ д, 5,00-5,25 (C₆H₅ м), 6,93 (OCH₂ т), 7,25-7,35 (C₆H₅); в спектрах ^{13}C обнаруживаются сигналы в следующих областях, м.д.: 26,94; 27,92; 37,93; 39,14; 41,08; 56,10; 59,02; 68,28; 77,08; 77,28; 77,51; 84,11; 125,96; 127,02; 128,55; 128,67; 134,75; 137,72; 151,65; 167,38; 169,39; 170,78. Сигналы в спектрах ^1H -ЯМР 3а-бензилового эфира 5-трет-бутил-2,4-диоксо-1-фенэтилгексагидро-1Н-пирроло[3,2с]-3а,5(6Н)-дикарбоксилата соответственно обнаружены в областях, м.д.: 1,70 (CH₃), 1,71-1,76 (CH₃ м), 2,15-2,20 (CH₃ м) 3,75-3,79 и 3,80-3,83 (CH₂ м), 4,90-4,95 и 5,08-5,19 (CH₂ д и кв соответственно), 7,21-7,28 (C₆H₅ м).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучен и предложен механизм домино-реакций с образованием новых представителей пирролопиридинов. Полученные результаты позволяют расширить ряд агентов, вступающих в аналогичные реакции, с использованием акцепторов Михаэля, что, в свою очередь, открывает перспективы синтеза спектра биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Martini, L. Di Cesare Mannelli, G. Bartolucci. Synthesis and biological evaluation of 3,7-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-ones as potential nootropic and analgesic drugs // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 2512–2516.
2. S.K. Shan, N. Chen. Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2005. V. 15. P. 977–982.
3. M. Ecija, A. Diez, M. Rubiralta, N. Casamitjana. Synthesis of 3-aminolactams as X-Gly constrained pseudodipeptides and conformational study of a Trp-Gly surrogate // *J. Org. chem.* 2003. V. 68. P. 9541–9553.