

УДК 547.852.2

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИНОСАХАРОВ НА ОСНОВЕ (S)-(1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДАЗИН- 3-ИЛ)МЕТАНОЛА

© 2019 г. Ф. Н. Ахундова^{a, *}, М. М. Курбанова^a, А. Э. Гусейнзаде^a, М. Ж. Алвес^b

^a Бакинский Государственный Университет, 1148, Азербайджан, г. Баку, ул. З. Халилова 23

^b Университет Миньо, 4710-057, Брага, Португалия

*e-mail: kurbanova1972@rambler.ru

Поступила в редакцию 21 мая 2019 г.

После доработки 21 октября 2019 г.

Принята к публикации 24 октября 2019 г.

(S)-(1,2,3,6-Тетрагидропиридазин-3-ил)метанол синтезировали по реакции Дильса-Альдера в присутствии хирального катализатора *S*-бинол в 2 стадии. Далее, блокировка N² положения синтезированного пиридазина Вос-группой с последующим карбонилированием гидроксильной группы и удалением защитной Вос-группы приводит к образованию бициклических аналогов иминосахаров. Структуры синтезированных продуктов были доказаны ЯМР, ИК, масс-спектроскопическими методами, а также элементным анализом.

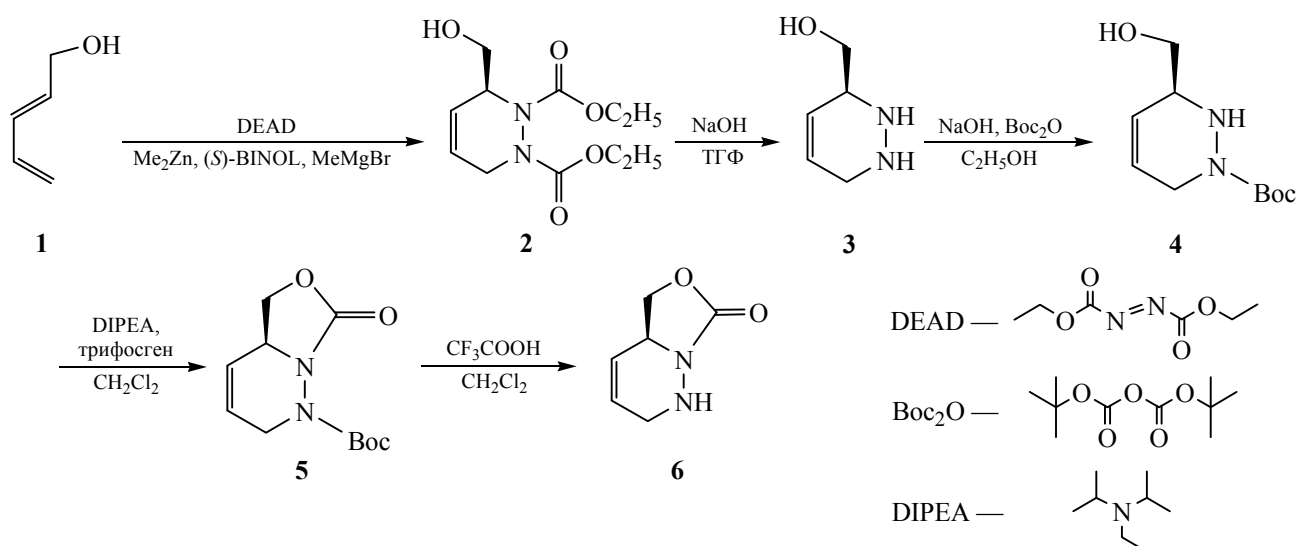
Ключевые слова: пиридазин, иминосахара, 1-азафагомин, реакция Дильса-Альдера, *S*-бинол, Вос-блокировка.

DOI: 10.1134/S0514749219120206

Азасахара или иминосахара, как класс органических соединений с атомом азота в цикле, являются предметом пристального интереса в настоящее время [1–3]. Причина этого заключается в том, что исследования позволили обнаружить интересную структурную особенность данного класса соединений. Было установлено, что незначительное перемещение азота в псевдоаномерное положение (которое соответствует аномерному положению в моносахариде) в классическом иминосахарингибиторе типа нойримицина способствует усилению ингибиторных свойств многократно, что в свою очередь способствовало выделению таких типов ингибиторов глюкозидазы в отдельный класс, так называемые, 1-азасахара [4, 5]. Исследования позволили выявить, что в ряду этого класса соединений 1-азафагомин интенсивно ингибирует как α -, так и β -глюкозидазу [6, 7]. Причина биологической активности 1-азафагомина обусловлена тем, что он имитирует переходные состояния расщепления α -глюкозида и β -глюкозида в про-

тонированной форме [8]. Этот факт способствовал синтезу новых различных аналогов иминосахаров, что привело к развитию методов синтеза указанного класса соединений. Параллельно проводились *in vivo* исследования, которые позволили выявить наличие широкого спектра биологической активности у данного класса соединений: противовирусной, антибактериальной, антипротозойной, противопаразитарной, антипсориазной, противогрибковой, нематоцидной, инсектицидной, противовоспалительной и противоопухолевой [10–16]. Экспериментально было доказано, что ингибиторы гликозидазы потенциально полезны при лечении лизосомальных нарушений памяти (болезни Гоше, Фабри, Сандхоффа или Тея-Сакса), а также могут использоваться в качестве антидиабетических, противомикробных, противораковых и иммунодепрессивных препаратов [8, 9]. Очевидно, что область применения иминосахаров стала очень интересной как для химических, так и для биологических исследований.

Схема 1.



Учитывая важность иминосакхаров, мы поставили цель синтезировать новые бициклические производные 1-азафагомина на основе (*S*)-(1,2,3,6-тетрагидропиридазин-3-ил)метанола (**3**).

Исходным продуктом синтеза соединения **3** служит 2,4-пентадиенол, который получают из 2,4-пентадиеновой кислоты [17]. Дальнейшее циклоприсоединение диэтилазидикарбоксилата (DEAD) и 2,4-пентадиенола в присутствии хирального катализатора *S*-BINOL приводит к оптически чистому циклоаддукту **2** (конфигурация *S*) [18]. Удаление карбаматов в соединении **2** осуществляли при кипячении в диоксане в присутствии 2 М раствора гидроксида натрия в течение 3 ч с последующей обработкой кислотной смолой (амберлит). Чистое соединение **3** было получено с выходом 91% перекристаллизацией из ацетона (схема 1).

Чтобы сохранить положение N¹ в качестве единственного нуклеофильного центра в молекуле для дальнейшей циклизации в реакции с трифосгеном, положение N² было блокировано Вос-группой, в результате чего получали новый продукт *N*-Вос-1-азафагомин **4** с выходом 93%. Обработка соединения **4** трифосгеном в присутствии DIPEA в инертной атмосфере дает новый целевой продукт **5** всего за 5 мин с выходом 90% после очистки колоночной хроматографией. Удаление Вос-группы от соединения **6** проводили в дихлорметане добавлением ТГФ при комнатной температуре, что, в конечном счете, приводило к целевому продукту.

(*E*)-2,4-Пентадиенол (1). Получен по известной методике [16]. Выход 5 г (31.4%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.12 уш.с (1H, OH), 4.07 м (2H, CH₂OH), 5.01 д (1H, CH, *J* 9.6 Гц), 5.13 д (1H, CH, *J* 16.4 Гц), 5.74 д.т (1H, CH=CH₂OH, *J* 14.7, 5.7 Гц), 6.25 м (2H, CH₂=CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 62.3 (CH₂), 116.9 (CH₂), 131.2 (CH), 132.5 (CH), 136.2 (CH). Найдено, %: С 71.47; Н 9.48. С₅H₈O. Вычислено, %: С 71.42; Н 9.52.

(*S*)-Диэтил-3-(гидроксиметил)пиридазин-1,2-(3*H*,6*H*)-дикарбоксилат (2). Соединение **2** получают из двух различных растворов (А и Б).

Раствор А. 1.2 М Раствор Me₂Zn в толуоле (991 мкл, 1.19 ммоль) добавляют к раствору 0.100 г (1.19 ммоль) пента-2,4-диен-1-ола (**1**) в сухом толуоле (6 мл) при 0°C и перемешивают в течение 5 мин.

Раствор Б. 1.4 М Раствор MeMgBr в толуоле/ТГФ (849 мкл, 1.19 ммоль) добавляют к 0.340 г (1.19 ммоль) раствора (*S*)-бинол в сухом толуоле (6 мл) при 0°C и перемешивают в течение 5 мин. Затем раствор А разбавляют в сухом толуоле (10 мл), добавляют к раствору Б, перемешивают в течение 5 мин и затем охлаждают при -78°C. Далее к этой смеси добавляют раствор диэтилазидикарбоксилата (543 мкл, 1.19 ммоль) в сухом толуоле (10 мл). Температуре позволяли постепенно повышаться до комнатной и реакцию смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (1 мл), раствор фильтровали и промывали этилацетатом (3×20 мл). Далее фильтрат

объединяли и растворитель отгоняли под вакуумом, получая желтое масло. Очистку масла проводили колоночной хроматографией (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 1:1). (*S*)-бинол также регенерировали в ходе очистки (0.200 г, 69%). Продукт **2** получают в виде желтого масла, выход 0.225 г (73%). $[\alpha]_D^{20} -23.4^\circ$ (конц. 1.25% в CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3483 (ОН), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.23–1.30 м (12H, 4 CH_3), 2.58 уш.с (1H, ОН), 3.35 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, А, J 12.3, 9.5 Гц), 3.45 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, В, J 12.0, 9.8 Гц), 3.56–3.69 м (2H, 2 $\text{H}^{3'}$, А + В), 3.77 д.д (1H, H^6 , А, J 13.5, 4.3 Гц), 3.91 уш.с (1H, H^6 , В), 4.11–4.26 м (8H, 4 CH_2 , А + В), 4.30 т.д.д (1H, H^6 , В, J 6.0, 3.9, 2.2 Гц), 4.34–4.44 м (1H, H^6 , А), 4.72 уш.с (2H, H^3 , А + В), 5.66–5.88 м (4H, $\text{H}^4 + \text{H}^5$, А + В). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м. д.: 14.30 (CH_3 , А), 14.40 (CH_3 , В), 42.20 (C^6 , А), 43.60 (C^6 , В), 55.90 (C^3 , А), 56.90 (C^3 , В), 61.90 ($\text{C}^{3'}$, А + В), 62.60, 62.70, 62.80, 62.90 (CH_2 , А + В), 123.40, 124.20, 124.60, 125.20 (C^4 или C^5 , А + В), 154.90, 155.70, 156.20, 156.30 (C=O, А + В). HRMS (ESI): 281.1108 ($M + \text{Na}$). Найдено, %: С 51.21; Н 6.91; N 10.81. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 51.16; Н 6.97; N 10.85.

(S)-(1,2,3,6-Тетрагидропиридазин-3-ил)метанол (3). К раствору 0.119 г (0.461 ммоль) циклоаддукта **2** в ТГФ (2 мл) добавляли 2 мл 2 М раствора NaOH. Смесь кипятили в течение 3 ч. По истечении времени смесь охлаждали и добавляли ТГФ (2 мл) и суспензию Амберлита (H^+) в воде. Смесь перемешивали, а затем сразу же фильтровали в вакууме. Далее растворитель отгоняли, в результате получали желтое масло, выход 0.048 г (91.0%). $[\alpha]_D^{20} -20^\circ$ (конц. 0.3% в EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3422 (N–H), 1643 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (D_2O) δ , м.д.: 3.24 д.д.д (1H, H^6 , J 2.6, 3.2, 17.2 Гц), 3.35 д.д.д (1H, H^6 , J 2.8, 5.2, 17.6 Гц), 3.48–3.54 м (1H, H^3), 3.57–3.65 м (2H, $\text{H}^{3'}$), 5.79 д.д.д (1H, H^4 , J 2.0, 4.4, 10.4 Гц), 6.01 д.д.д (1H, H^5 , J 2.4, 5.6, 10.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O) δ , м.д.: 44.2 (C^6), 54.8 (C^3), 62.5 ($\text{C}^{3'}$), 125.0 (C^4), 127.4 (C^5). HRMS (ESI): 114.0793 ($M + \text{H}$). Найдено, %: С 52.67; Н 8.74; N 24.51. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 52.63; Н 8.77; N 24.56.

Четвертичный бутил-(S)-3-(гидроксиметил)-3,6-дигидропиридазин-1(2H)-карбоксилат (N-Вос-1-азафагомина) (4). К смеси 0.044 г (0.385 ммоль) соединения **3** в этаноле (10 мл) добавляли 0.015 г (0.385 ммоль) NaOH и 0.015 г (0.385 ммоль) Wos_2O . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее смесь фильтро-

вали и тщательно промывали этанолом. Раствор концентрировали, получая желтое твердое вещество. Впоследствии желтый осадок растворяли в ацетоне, фильтровали, раствор испаряли, получая желтое масло, выход 0.077 г (93%). $[\alpha]_D^{20} +67^\circ$ (конц. 0.78% в дихлорметане). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3269 (ОН), 1694 (CO). Спектр ЯМР ^1H (D_2O) δ , м.д.: 1.50 с [9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.56–3.68 м (3H, H^3 , $\text{H}^{3'}$), 3.96 уш.д (1H, H^6 , J 10.0 Гц), 4.09 уш.д (1H, H^6 , J 10.0 Гц), 5.90 уш.д (1H, H^4 , J 8.8 Гц), 5.96 уш.д (1H, H^5 , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O) δ , м.д.: 27.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 55.9 (C^3), 61.8 ($\text{C}^{3'}$), 82.7 (C=O), 125.0 (C^5), 125.1 (C^4), 156.8 (C=O). HRMS (ESI): 214.1317 ($M + \text{H}$). Найдено, %: С 56.11; Н 8.37; N 13.05. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.07; Н 8.41; N 13.08.

Четвертичный бутил-(S)-7-оксо-4а,5-дигидро-7H-оксазоло[3,4-*b*]пиридазин-1(2H)-карбоксилат (5). К смеси 0.114 г (0.532 ммоль) соединения **4** в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли DIPEA (10 экв., 0.93 мл, 0.532 ммоль) и трифосген (0.5 экв., 0.077 г, 0.532 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в среде азота. Далее растворитель отгоняли и остаток очищали колоночной хроматографией (EtOAc–петролейный эфир, 1:1), получая желтое масло, выход 0.077 г (90%). $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (конц. 0.4% дихлорметан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1717 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 3.46 д (1H, J 11.2, 7.2 Гц), 3.55 д.д (1H, J 11.2, 4.8 Гц), 3.71 уш.с (1H), 4.02 д.д (2H, J 4.8, 2.4 Гц), 5.86 д.д.д (1H, J 8.4, 4.8, 2.0 Гц), 5.89 д.м (1H, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$) δ , м.д.: 27.4, 27.7, 27.8, 27.9 (CH_3), 43.3, 43.8 (CH_2N), 53.0, 55.6, 56.2 (CH), 59.9, 60.4 (CH_2O), 81.6, 83.0 (C=O), 123.8–124.5 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.6 (CO), 153.6 (CO). HRMS (ESI): 240.0793 ($M + \text{H}$). Найдено, %: С 55.05; Н 6.63; N 11.69. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.00; Н 6.66; N 11.66.

(S)-1,2,4а,5-Тетрагидро-7H-оксазоло[3,4-*b*]пиридазин-7-он (6). К раствору 0.138 г (0.574 ммоль) соединения **5** в дихлорметане (11 мл) добавляли 2.76 мл (0.574 ммоль) ТФА и далее перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По окончании времени реакции добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Впоследствии органический слой сушили MgSO_4 и отгоняли растворитель, получали желтое масло. Применение колоночной хроматографии позволяет более глубоко очистить полученный продукт (EtOAc–петролейный эфир, 2:1), выход 0.061 г (76%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926 (N–H), 1788 (C=C), 1729 (C=O). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.90–4.03 д.д.д (1H, J 18.4, 3.6, 2.0 Гц), 4.20–4.26 м (2H), 4.45–4.50 м (1H), 4.52–4.58 м (1H), 4.62 д.д (1H, J 8, 1.2 Гц), 5.87 уш.д (1H, J 8.4 Гц, H_C), 6.00–6.10 м (1H, H_D). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 39.7 (CH_2N), 47.6 (CH_2N), 52.9, 53.7 (CH), 67.10, 67.12 (CH_2O), 124.3, 124.7, 125.8, 125.9 (CH), 156.4–156.6 (CO). HRMS (ESI): 140.0586 ($M + \text{H}$). Найдено, %: C 51.42; H 5.75; N 19.99. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 51.48; H 5.81; N 19.91.

Все реактивы (Merck), используемые в данной работе, использовались без дополнительной очистки. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Удельное вращение определяли поляриметром AUTOPOL III. Элементный анализ проводили на анализаторе Carlo Erba 1108. ЯМР-эксперименты проводили на ЯМР-спектрометре BRUKER FT AVANCE 400 (Bruker, Карлсруэ, Германия) [400 (^1H) и 100.6 (^{13}C) МГц]. ИК спектры регистрировали на Bomem MB 104. Спектр снимали в диапазоне 4000–400 cm^{-1} при комнатной температуре. Спектры МС записывали на спектрометре Vary 500-MS LC Ion Trap Mass и VG Autopsc M.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heightman T.D., Vasella A.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 750. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19990315)38:6<750::AID-ANIE750>3.0.CO;2-6
2. Zechel D.L., Withers S.G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 11. doi 10.1021/ar970172+
3. Stütz A.E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*. Weinheim: Wiley–VCH, **1999**.
4. Bols M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 1. doi 10.1021/ar970058r
5. Ichikawa Y., Igarashi Y., Ichikawa M., Suhura Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3007. doi 10.1021/ja985509x
6. Bols M., Hazell R., Thomsen I. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 940. doi 10.1002/chem.19970030616
7. Ernholz B.V., Thomsen I.B., Lohse A., Jensen K.B., Hazell R.G., Plesner I., Liang X., Jacobsen A., Bols M. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 278. doi 10.1002/(SICI)1521-3765(20000117)6:2<278::AID-CHEM278>3.0.CO;2-6
8. Compain P., Martin O.R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*. Chichester: Wiley, **2007**.
9. Karpas A., Fleet G.W.J., Dwek R.A., Fellows L.E., Tyins A.S., Petursson S., Namgoong S.K., Ramsden N.G., Jacob G.S., Radenincher T.W. *PNAS.* **1988**, 85, 9229. doi 10.1073/pnas.85.23.9229
10. Lee R.E., Smith M.D., Nash R.J., Griffiths R.C., McNeil M., Grewal R.K., Yan W., Besra G.S., Brennan P.J., Fleet G.W.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6733. doi 10.1016/S0040-4039(97)01539-6
11. Veerapen N., Yuan Y., Sanders D.A.R., Pinto B.M. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2205. doi 10.1016/j.carres.2004.07.012
12. Maddry J.A., Bansal N., Bermudez L.E., Comber R.N., Orme I.M., Suling W.J., Wilson L.N., Reynolds R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 237. doi 10.1016/S0960-894X(98)00017-1
13. Marques E.T.A., Ichikawa Jr.Y., Strand M., August J.T., Hart G.W., Schnaar R.L. *Glycobiology.* **2001**, 11, 249. doi 10.1093/glycob/11.3.249
14. Evans S.V., Gatehouse A.M.R., Fellows L.E. *Entomol. Exp. Appl.* **1985**, 37, 257. doi 10.1111/j.1570-7458.1985.tb03483.x
15. Bols M., Hazell R.G., Thomsen I.B. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 940. doi 10.1002/chem.19970030616
16. Shen C., Bullens D., Kasran A., Maerten P., Boon L., Aerts J.M.F.G., Assche G. van, Geboes K., Rutgeerts P., Ceuppens J.L. *Int. Immunopharmacol.* **2004**, 4, 939. doi 10.1016/j.intimp.2004.04.008
17. Tang C.C., Wilmington D. US Патент 4526993, **1982**.
18. Duarte Vera C.M., Alves Maria J., Fortes António Gil. *Synlett.* **2014**, 25, 1751. doi 10.1055/s-0034-1378227

Synthesis of New Derivatives of Imino Sugars Based on (*S*)-(1,2,3,6-Tetrahydropyridazin-3-yl)methanol

F. N. Axundova^a, M. M. Kurbanova^a*, A. E. Huseynzada^a, and M. J. Alves^b

^a Baku State University, AZ 1148, Azerbaijan, Baku, ul. Z. Khalilova 23

^b Universidade do Minho de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

*e-mail: kurbanova1972@rambler.ru

Received May 21, 2019; revised October 21, 2019; accepted October 24, 2019

(*S*)-(1,2,3,6-tetrahydropyridazin-3-yl) methanol was synthesized by the Diels-Alder reaction in the presence of the chiral catalyst *S*-BINOL in two stages. Further, the blocking of the N² position of the synthesized pyridazine by the Boc group, followed by carbonylation of the hydroxyl group and the removal of the protective Boc group, leads to the formation of bicyclic analogues of imino sugars. The structures of the synthesized products were proved by NMR, IR, mass spectroscopic methods, as well as elemental analysis.

Keywords: pyridazine, imino sugars, 1-azafagomine, Diels–Alder reaction, *S*-BINOL, Boc- protection