

УДК 542.91

ПИРАЗИН-2-ИЛИМИН МЕТИЛТРИФТОРПИРУВАТА В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ И ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

© 2019 г. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко*

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия
e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Поступило в Редакцию 5 июля 2018 г.

После доработки 13 июля 2018 г.

Принято к печати 15 июля 2018 г.

Изучены превращения пиаэрин-2-илимина метилтрифторпирувата в реакции циклоконденсации с 2-аминогиаэолином, амидами, аминокротонитрилом и аза-реакции Дильса–Альдера с цианаминами, приводящие к пяти- и шестичленным трифторметилсодержащим гетероциклам. Показана возможность использования продукта циклоконденсации пиаэрин-2-илимина метилтрифторпирувата – 4-(пиаэрин-2-иламино)-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она – для модификации фенотиазина медь-катализируемым алкин-азидным 1,3-диполярным циклоприсоединением.

Ключевые слова: пиаэрин-2-илимин метилтрифторпирувата, 2-аминогиаэолин, бензамидины, аминокротонитрил, цианамины, фенотиазин, аза-реакция Дильса–Альдера, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.1134/S0044460X19020239

Производные пиаэрина представляют перспективный класс биологически активных веществ широкого спектра действия [1, 2], среди которых обнаружены ингибиторы перекисного окисления липидов [3], гепатопротекторы [4], антитуберкулезные препараты [5], ингибиторы киназ [6–8]. Целью настоящего исследования явилась экзо- и эндоциклическая модификация 2-аминопиаэрина трифторметилсодержащими пяти- и шестичленными гетероциклами. Предпосылкой послужили полученные ранее данные о превращениях *N*-замещенных иминов метилтрифторпирувата в реакциях циклоконденсации [9] и циклоприсоединения [10–12], а также модификации лекарственных препаратов, например рилузола, фторсодержащими гетероциклами [13].

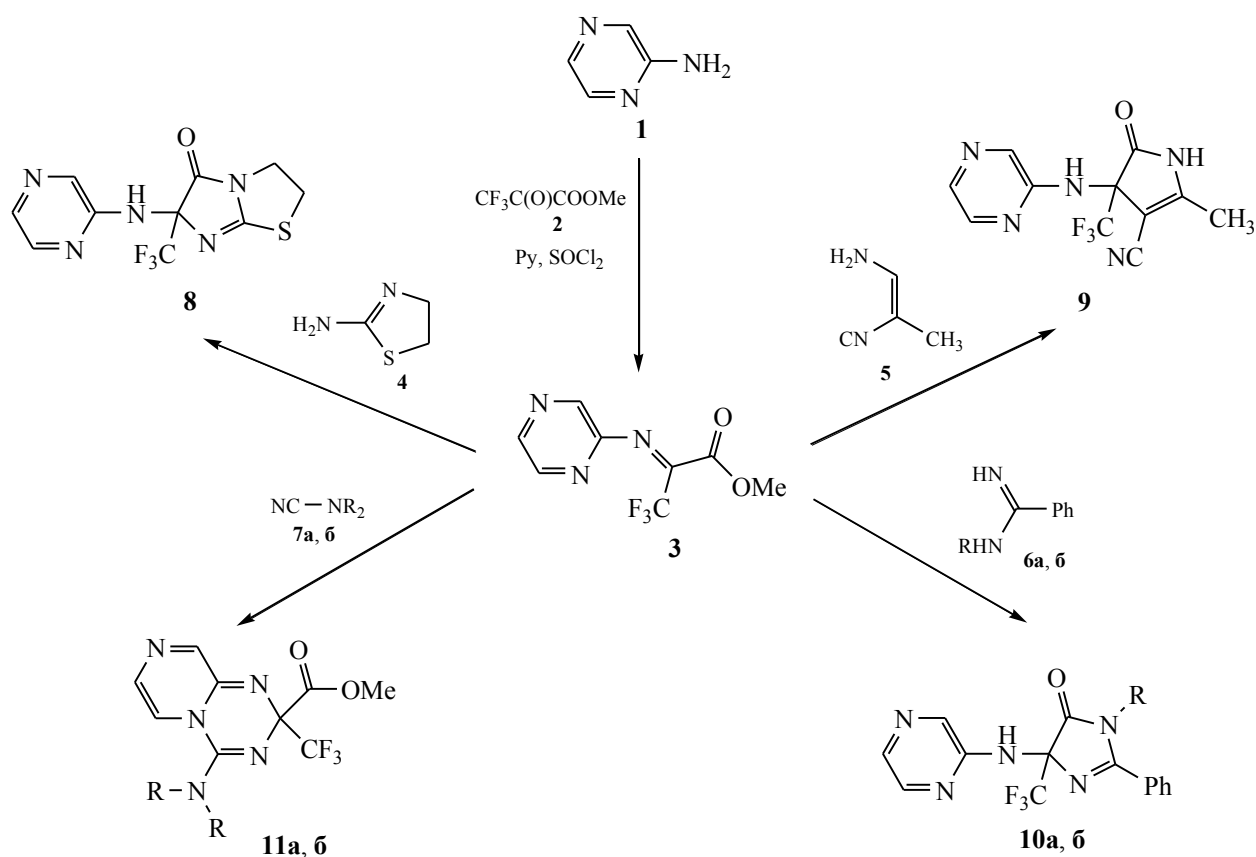
В качестве прекурсора для синтеза производных 2-аминопиаэрина **1** получен с выходом 82% ранее неизвестный *N*-пиаэрин-2-илимин метилтрифторпирувата **3** с использованием однореакторной методики последовательным прибавлением к раст-

вору соединения **1** в бензоле пиридина, метилтрифторпирувата **2** и SOCl₂ (схема 1). Имин **3** экзотермично взаимодействует с 1,3-бинуклофилами – 2-аминогиаэолином **4**, 2-аминокротонитрилом **5** и бензамидинами **6a**, **6b**, образуя соответствующие дигидроимидазотиазолон **8**, дигидропиррол **9** и имидазолон **10a**, **10b** с выходом 81–86%. В аза-реакции Дильса–Альдера с цианаминами **7a**, **7b** имин **1** проявляет свойства 1,4-гетеродиена и при нагревании эквимольной смеси реагентов в бензоле образуются пиаэрино[1,2-*a*]-[1,3,5]триазины **11a**, **11b** с выходом 79–82% (схема 1).

Соединения **8–11** – твердые вещества, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР, а для соединения **10b** – также химическими превращениями. В спектрах ЯМР ¹⁹F полученных соединений характерными являются синглетные сигналы CF₃-группы в области –3–1 м. д.

Пропаргилсодержащий имидазолон **10b** оказался удобным прекурсором для модификации азидо-

Схема 1.



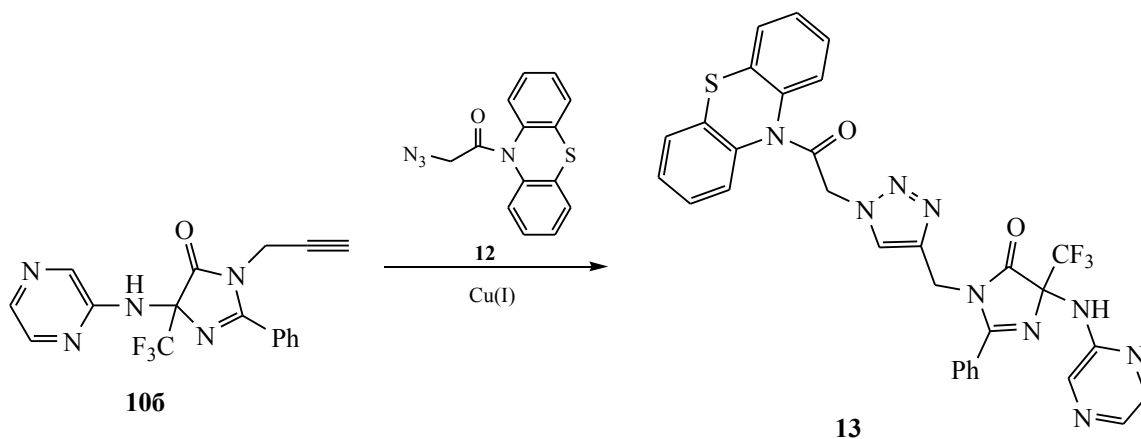
6, 10, R = H (а), пропин-1-ил (б); 7, 11, R = CH₃ (а), пиперидин-1-ил (б).

содержащих фармакофоров, например фенотиазина, производные которого проявляют когнитивно-стимулирующие или пронеурогенные свойства [14–16]. Так, имидазолон **10б** в присутствии каталитических количеств Cu(I) взаимодействует с азидосодержащим фенотиазином **12**, образуя 1,4-замещенный 1,2,3-триазол **13** с выходом 86% (схема 2).

Спектр ЯМР ¹H конъюгата **13** представляет суперпозицию фенотиазинового и имидазольного фрагментов и характерных синглетных сигналов метиленовых групп спейсера в области 4.8 и 5.5 м. д.

Таким образом нами предложен оригинальный подход к эндо- и экзоциклической модификации

Схема 2.



биологически активного 2-аминопиразина трифторметилсодержащими пяти- и шестичленными гетероциклами, основанный на превращениях пиразин-2-илимина метилтрифторпирувата в реакциях циклоконденсации и циклоприсоединения

Азид **12** получали по методике [17], 2-аминопиразин **1**, метилтрифторпируват **2**, 2-амино-тиазолин **4**, аминокротонитрил **5**, бензамидины **6а**, **б**, цианамины **7а**, **б** (Aldrich) использовали без предварительной очистки.

Метил-3,3,3-трифтор-2-(пиразин-2-илимино)-пропионат (3). К раствору 0.05 моля соединения **1** в 50 мл бензола при 20°C и перемешивании последовательно прибавляли 0.1 моля пиридина и 0.05 моля соединения **2**. Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем прибавляли 0.05 моля SOCl_2 и перемешивали еще 1 ч. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали из гексана. Выход 9.6 г (82%), т. пл. 89–91°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.86 с (3H, MeO), 8.40 д. д. (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{NH}} = 2.2$, $^4J_{\text{NH}} = 1.1$), 8.58 д. (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{NH}} = 2.2$), 8.73 д. (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{NH}} = 1.1$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 6.06 м. д. Найдено, %: C 41.34; H 2.37; N 18.26. $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 41.21; H 2.59; N 18.02.

6-(Пиразин-2-иламино)-6-(трифторметил)-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-5(6H)-он (8). К раствору (0.05 моль) имида **3** в 20 мл ДМФА при перемешивании прибавляли (0.05 моль) 2-амино-тиазолина **4**. Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем выливали в 50 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола. Выход 1.3 г (86%), т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 3.57–3.86 м (3H, CH_2), 3.92–4.05 м (1H, CH_2), 7.78–7.85 м (1H, CH_{Ar}), 7.88–7.96 с (1H, CH_{Ar}), 8.64–8.76 с (1H, CH_{Ar}), 8.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –1.25 м. д. Найдено, %: C 48.56; H 4.57; N 8.96. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: C 48.75; H 4.72; N 8.75.

2-Метил-5-оксо-4-(пиразин-2-иламино)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбонитрил (9) получали аналогично. Выход 1.2 г (85%), т. пл. 212–213°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19 с (3H, CH_3), 6.79–7.93 м (2H, CH_{Ar}), 7.24 с (1H, CH_{Ar}), 7.66 с (1H, NH), 10.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} 0.86 м. д. Найдено, %: C 46.44; H 2.67; N 24.91. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 46.65; H 2.85; N 24.73.

4-(Пиразин-2-иламино)-4-(трифторметил)-2-фенил-1H-имидазол-5(4H)-он (10a) получали аналогично. Выход 1.3 г (81%), т. пл. 203–205°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.37–7.64 м (3H, CH_{Ar}), 7.68–7.81 с (2H, CH_{Ar}), 7.93 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{NH}} = 7.1$), 8.21 с (1H, CH_{Ar}), 8.66 с (1H, NH), 12.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –1.91 м. д. Найдено, %: C 52.53; H 3.37; N 21.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 52.34; H 3.14; N 21.80.

4-(Пиразин-2-иламино)-1-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол-5(4H)-он (10b) получали аналогично. Выход 1.5 г (83%), т. пл. 211–212°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.50 т (1H, $\equiv\text{CH}$, $^4J_{\text{NH}} = 2.4$), 4.41–4.79 м (2H, CH_2), 7.67–7.93 м (3H, CH_{Ar}), 7.99–8.30 м (5H, CH_{Ar}), 8.59 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –1.74 м. д. Найдено, %: C 56.65; H 3.55; N 19.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 56.83; H 3.37; N 19.49.

Метил-4-(диметиламино)-2-(трифторметил)-2H-пиразино[1,2-*a*][1,3,5]триазин-2-карбоксилат (11a). Смесь 0.05 моля имида **3** и 0.01 моля цианамина **7a** в 20 мл бензола кипятили 5 ч, затем упаривали. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 1.2 г (79%), т. пл. 122–124°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.83 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.82 с (3H, CH_3O), 6.99 с (2H, CH_{Ar}), 8.22 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –2.94 м. д. Найдено, %: C 43.75; H 3.78; N 23.27. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 43.57; H 3.99; N 23.10.

Метил-4-(пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-2H-пиразино[1,2-*a*][1,3,5]триазин-2-карбоксилат (11b) получали аналогично. Выход 1.4 г (82%), т. пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.53–1.83 м (6H, CH_2), 2.98–3.30 м (4H, CH_2), 3.83 с (3H, CH_3O), 6.92–7.04 м (2H, CH_{Ar}), 8.24 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{NH}} = 0.7$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –2.54 м. д. Найдено, %: C 48.75; H 4.51; N 20.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 48.98; H 4.70; N 20.40.

3-({1-[2-Оксо-2-(10H-фенотиазин-10-ил)этил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)-5-(пиразин-2-иламино)-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (13). К раствору 0.5 ммоль имидазолонна **10b** в 20 мл хлористого метилена прибавляли 0.5 ммоль азиды **12**, 0.1 ммоль CuSO_4 в 1 мл H_2O и 0.1 ммоль аскорбата натрия в 1 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 40°C, затем промывали 10 мл 1%-ного раствора водного аммиака. Органический слой отделяли, хлористый метилен упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (60 меш, метанол–хлороформ, 1:15).

Выход 0.25 г (86%), т. пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.80 с (2H, CH_2), 5.36–5.61 уш. с (2H, CH_2), 7.21–7.84 м (17H,), 8.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6): δ_{F} 0.77 м. д. Найдено, %: С 58.28; Н 3.31; N 19.48. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.03; Н 3.46; N 19.65.

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записывали на спектрометре Bruker DPX 200 при частоте 200.13 и 188.0 МГц относительно SiMe_4 (внутренний эталон) и CF_3COOH (внешний эталон) соответственно. Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-03-00693) в рамках государственного задания на 2018 г. (тема № 0090-2017-0023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Miniyar P.B., Murumkar P.R., Patil P.S., Barmade M.A., Bothara K.G.* // Mini Rev. Med. Chem. 2013. Vol. 13. N 11. P. 1607. doi 10.2174/1389557511313110007
2. *Adams J., Kauffman M.* // Cancer Invest. 2004. Vol. 22. N 2. P. 304. doi 10.1081/CNV-120030218
3. *Dubuisson M.L., Reesa J.F., Marchand-Brynaert J.* // Mini Rev. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 4. P. 421. doi 10.2174/1389557043403927
4. *Kim N.D., Kwak M.K., Kim S.G.* // Biochem. Pharmacol. 1997. Vol. 53. N 3. P. 261. doi 10.1016/S0006-2952(96)00647-8
5. *Lian X., Wang S., Xu G., Lin N., Li Q., Zhu H.* // Appl. Surf. Sci. 2008. Vol. 255. N 2. P. 480. doi 10.1016/j.apsusc.2008.06.068
6. *Hayward D.G., Fry A.M.* // Cancer Lett. 2006. Vol. 237. N 2. P. 155. doi 10.1016/j.canlet.2005.06.017
7. *Whelligan D.K., Solanki S., Taylor D., Thomson D.W., Cheung K.M.J., Boxall K., Mas-Droux C., Barillari C., Burns S., Grummitt C.G., Collins I., Aherne G.W., Bayliss R., Hoelder S.* // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. N 21. 7682. doi 10.1021/jm1008727
8. *Dubinina G.G., Platonov M.O., Golovach S.M., Borysko P.O., Tolmachov A.O., Volovenko Y.M.* // Eur. J. Med. Chem. 2006. Vol. 41. N 6. P. 727. doi 10.1016/j.ejmech.2006.03.019
9. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Мартынов И.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 2. С. 462; *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Epishina T.A., Goreva T.V., Martynov I.V.* // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 2. P. 472. doi 10.1007/s11172-005-0281-9
10. *Aksinenko A.Yu., Goreva T.V., Epishina T.A., Trepalin S.V., Sokolov V.B.* // J. Fluor. Chem. 2017. Vol. 201. P. 19. doi 10.1016/j.jfluchem.2017.07.015
11. *Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 1988. № 1. С. 132; *Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V.* // Russ. Chem. Bull. 1988. Vol. 37. N 1. P. 122. doi 10.1007/BF00962670
12. *Осипов С.Н., Коломиец А.Ф., Фокин А.В.* // Усп. хим. 1992. Т. 61. № 8. С. 1457; *Osipov S.N., Kolomiets A.F., Fokin A.V.* // Russ. Chem. Rev. 1992. Vol. 61. N 8. P. 798. doi 10.1070/RC1992v061n08ABEH000999
13. *Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Соколов А.В., Габрельян А.В., Ефимова А.Д., Григорьев В.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 1. С. 99; *Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Gabrelian A.V., Efimova A.D., Grigoriev V.V.* // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 1. P. 99. doi 10.1007/s11172-017-1706-y
14. *Sen S., De B., Mallik A. Roy B., Kumar D.* // Indian J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 28. N 2. P. 221.
15. *Yamashita M., Nonaka T., Arai T., Kametani F., Buchman V., Ninkina N., Bachurin S.O., Akiyama H., Goedert M., Hasegawa M.* // FEBS Lett. 2009. Vol. 583. N 14. P. 2419. doi 10.1016/j.febslet.2009.06.042
16. *Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A.* // Med. Res. Rev. 2017. Vol. 37. N 5. P. 1186. doi 10.1002/med.21434
17. *Rusu R., Szumna A., Rosu N., Dumea C., Danac R.* // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 19. P. 2922. doi 10.1016/j.tet.2015.03.060

Methyl Trifluoropyruvate Pyrazin-2-ylimine in Cyclocondensation and Cycloaddition Reactions

V. B. Sokolov and A. Yu. Aksinenko*

*Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Severnyi Proyezd 1, Chernogolovka, 142432 Russia*

**e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

Received July 5, 2018; revised July 13, 2018; accepted July 15, 2018

The transformations of methyl trifluoropyruvate pyrazin-2-ylimine in the cyclocondensation reactions with 2-aminothiazoline, amidines, aminocrotonitrile and aza-Diels–Alder reactions with cyanamines, leading to five- and six-membered trifluoromethyl-containing heterocycles, were studied. The possibility of using 4-(pyrazin-2-ylamino)-1-(prop-2-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)-1*H*-imidazol-5(4*H*)-one, the product of methyl trifluoropyruvate pyrazin-2-ylimine cyclocondensation, for modification of phenothiazine by copper-catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition was shown.

Keywords: methyl trifluoropyruvate pyrazin-2-ylimine, 2-aminothiazoline, benzamidines, aminocrotonitrile, cyanamines, phenothiazine, aza-Diels–Alder reaction, 1,3-dipolar cycloaddition