

УДК 547.74

СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ α -АМИНОПИРРОЛОВ – 1-(2-АМИНО-1*H*-ПИРРОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИНИЙХЛОРИДОВ

© 2021 г. Е. Е. Галенко, Н. А. Каминский, М. С. Новиков, А. Ф. Хлебников*

Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7/9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: a.khlebnikov@spbu.ru

Поступило в Редакцию 15 июня 2021 г.

После доработки 19 июня 2021 г.

Принято к печати 22 июня 2021 г.

Разработан метод синтеза водорастворимых α -аминопирролов, хлоридов 1-(2-амино-1*H*-пиррол-3-ил)-пиридиния, реакцией хлорида 1-(цианометил)пиридиния с алкил-3-арил-2*H*-азирин-2-карбоксилатами.

Ключевые слова: α -аминопирролы, 2*H*-азирины, пирролилмочевины

DOI: 10.31857/S0044460X21070192

Фрагмент 2-аминопиррола присутствует во многих азагетероциклических соединениях, демонстрирующих широкий спектр фармакологической активности [1, 2]. Упомянем лишь несколько недавно опубликованных примеров биологической активности производных 2-аминопиррола: противоопухолевая активность [3, 4], ингибирование ВИЧ-1 [5], металло- β -лактамазы [6], 15-липоксигеназы-1 [7]. Функционализированные 2-аминопирролы являются важными исходными соединениями в синтезе разнообразных гетероциклических структур, в частности они широко применяются в синтезе конденсированных азагетероциклов, содержащих пиррольное кольцо [8, 9]. Особенно востребованы в таком качестве α -аминопирролы, не замещенные по обоим атомам азота. Между тем методов синтеза таких соединений известно немного [9–13], хотя исследования в этом направлении активно развиваются в последние годы [14–16]. Недавно нами был разработан метод получения производных пиррола реакциями пиридиниевых илидов [17] с азиринами или их синтетическими аналогами – изоксазолами [18, 19].

Базируясь на предложенном нами ранее механизме реакции пиридиниевых илидов **1** (EWG = COAr) с азиринами **2**, катализируемой триэтиламино, мы предположили, что если вместо *N*-фенацилпиридиниевых илидов **1** (EWG = COAr) использовать *N*-(цианометил)пиридиниевые илиды **1** (EWG = CN), то в качестве продуктов реакции могут образовываться ранее неизвестные пирролилпиридиниевые соли, содержащие α -амино-группу (соль **4**) вместо α -арильной группы (соль **3**) (схема 1). Получение аминопирролов **4** представляло дополнительный интерес в связи с их вероятной растворимостью в воде, что является важным свойством при разработке лекарственных средств [20].

Действительно, реакция хлорида *N*-(цианометил)пиридиния **5** [21] с метиловым эфиром 3-фенил-2*H*-азирин-2-карбоновой кислоты **2a** в присутствии триэтиламина привела к образованию хлорида 1-(2-амино-5-(метоксикарбонил)-4-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)пиридиния **4a** (схема 2). Хотя по стехиометрии реакции основание служит лишь катализатором, число используемых эквивалентов

Схема 1.

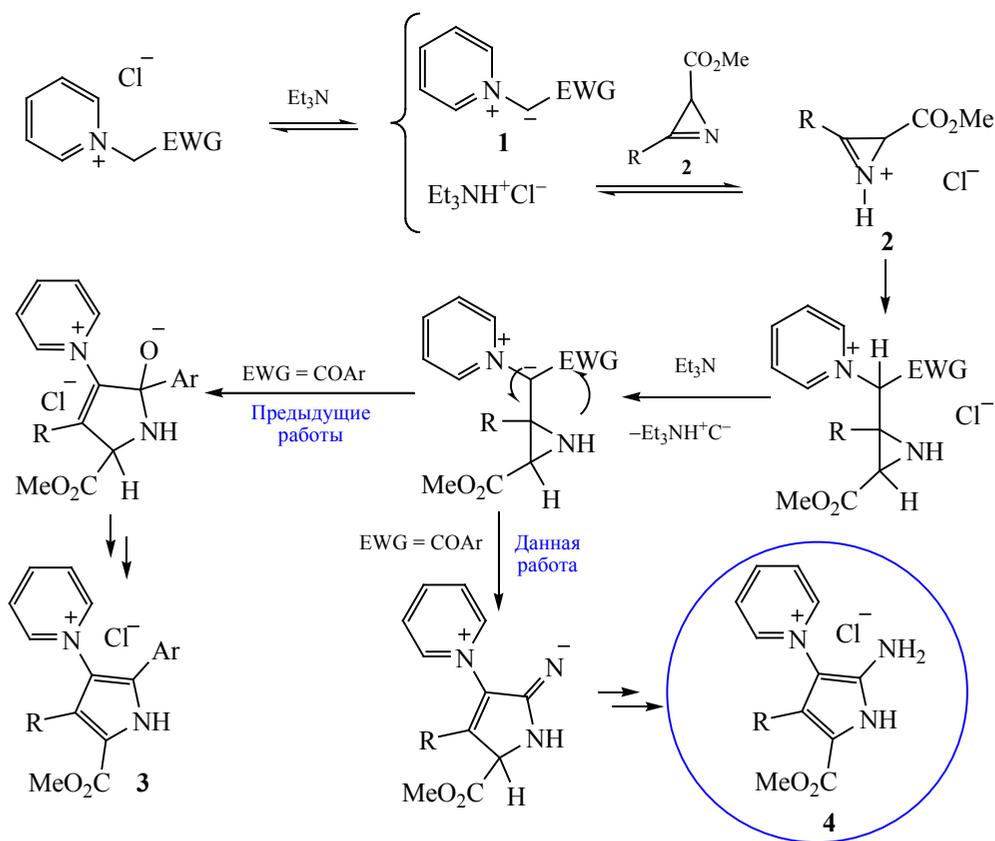
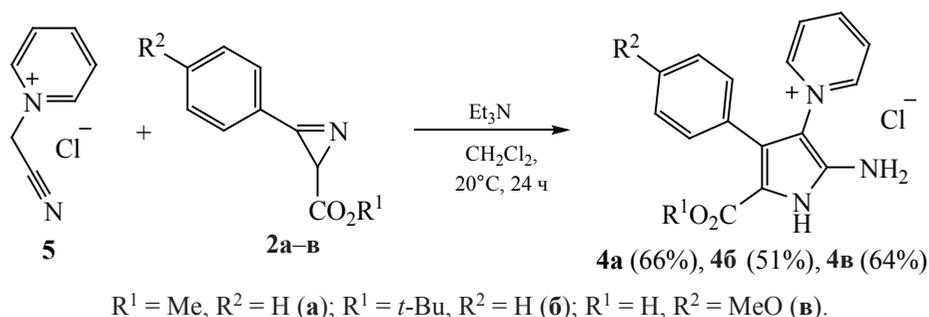


Схема 2.

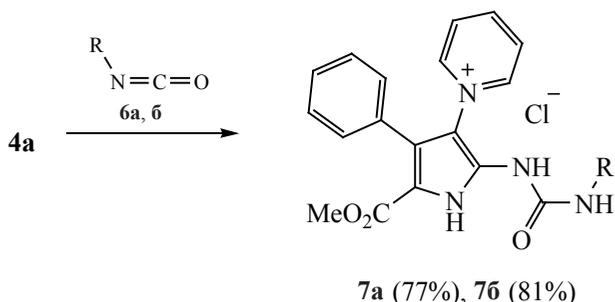


основания, является важным фактором и в проведенных ранее исследованиях колебалось от 0.6 до 3 экв. [17,19]. После оптимизации реакции по данному параметру, было найдено, что при использовании двух экв. триэтиламина реакция хлорида N-(цианометил)пиридиния **5** дает максимальный выход соли **4а**. В этих условиях были проведены реакции хлорида цианометилпиридиния **5** с азиринами **2а-в** и получены α-аминопирролы **4а-в** с выходами 51–66%.

Строение новых соединений **4** установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Соли **4** представляют собой ярко окрашенные оранжевые кристаллические вещества, устойчивые при длительном хранении на воздухе при комнатной температуре и хорошо растворимые в воде.

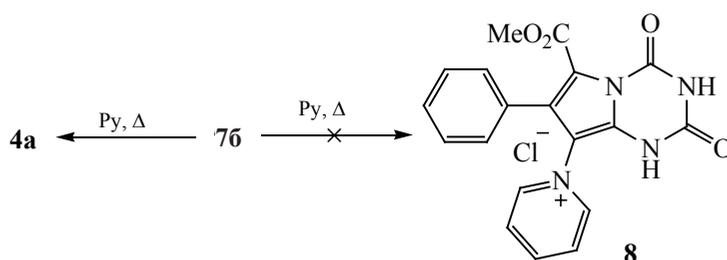
Было установлено, что α-аминопиррол **4а** легко реагирует с изоцианатами **6а**, **6**, образуя соответствующие N-(пиррол-2-ил)замещенные мочевины

Схема 3.



R = Ph (a), CO₂Et (b).

Схема 4.



7a, б с хорошими выходами (схема 3). Соли 7 также представляют собой ярко окрашенные кристаллические вещества, стабильные при длительном хранении на воздухе при комнатной температуре. Заметим, что пирролилзамещенные мочевины используются в анионных сенсорах [22]. Попытка получить производное пирроло[1,2-а][1,3,5]-триазина 8 путем циклизации мочевины 7b при кипячении в пиридине оказалась неудачной. В результате с количественным выходом был выделен пиррол 4a (схема 4).

Таким образом, предложен новый метод синтеза ранее неизвестных водорастворимых производных α -аминопиррола.

Хлориды 1-(2-амино-1H-пиррол-3-ил)пиридиния 4 (общая методика). Триэтиламин (2 экв.) добавляли к перемешиваемой суспензии свежеприготовленного хлорида 1-(цианометил)пиридиния 5 (1 экв.) и соответствующего алкил-3-арил-2H-азирин-2-карбоксилата 2 (1.1–1.2 экв.) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, дважды промывали небольшими порциями дихлорметана и сушили на воздухе.

Хлорид 1-(2-амино-5-(метоксикарбонил)-4-фенил-1H-пиррол-3-ил)пиридин-1-ия (4a). Соединение 4a получали согласно общей методике из хлорида 1-(цианометил)пиридиния 5 (618 мг, 4 ммоль), метил-3-фенил-2H-азирин-2-карбоксилата 2a (788 мг, 4.5 ммоль, 1.1 экв.) и триэтиламина (1.1 мл, 8 ммоль). Выход 875 мг (66%), оранжево-желтые кристаллы, т. пл. 280°C (разл., дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.59 с (3H), 5.90 с (2H), 7.11–7.13 м (2H), 7.20–7.24 м (3H), 8.06–8.10 м (2H), 8.55 т (1H, ³J_{NH} 7.8 Гц), 8.85 д (2H, ³J_{NH} 5.6 Гц), 11.43 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 50.7 (CH₃), 108.0 (C), 109.7 (C), 126.6 (C), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.6 (CH), 130.6 (C), 138.3 (C), 145.7 (CH), 147.8 (CH), 160.2 (C). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z: 294.1238 [M – Cl]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₆N₃O₂⁺: 294.1237).

Хлорид 1-(2-амино-5-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенил-1H-пиррол-3-ил)пиридин-1-ия (4b). Соединение 4b получали согласно общей методике из 1-(цианометил)пиридиния 5 (310 мг, 2 ммоль), трет-бутил-3-фенил-2H-азирин-2-карбоксилата 2b (521 мг, 2.4 ммоль, 1.2 экв.) и триэтиламина (0.6 мл, 4 ммоль). Выход 382 мг (51%), оранжевые кристаллы, т. пл. 229–231°C (разл.,

дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 с (9H), 5.86 с (2H), 7.12–7.15 м (2H), 7.21–7.25 м (3H), 8.07 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 8.55 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 8.85 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 11.22 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 27.8 (CH_3), 79.5 (C), 109.5 (C), 109.9 (C), 125.7 (C), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 129.8 (CH), 131.1 (C), 137.9 (C), 145.6 (CH), 147.7 (CH), 159.6 (C). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 336.1707 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 336.1707).

Хлорид 1-(2-амино-5-(метоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-3-ил)пиридин-1-ия (4в). Соединение **4в** получали согласно общей методике из 1-(цианометил)пиридиния **5** (155 мг, 1 ммоль), метил-3-(4-метоксифенил)-2H-азиридин-2-карбоксилата **2в** (234 мг, 1.1 ммоль, 1.1 экв.) и триэтиламина (0.3 мл, 2 ммоль). Выход 231 мг (64%), оранжевые кристаллы, т. пл. 249–252°C (разл., дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.60 с (3H), 3.70 с (3H), 5.92 с (2H), 6.79 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.04 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.10 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 8.58 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 8.84 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц, 2H), 11.38 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 50.7 (CH_3), 55.0 (CH_3), 107.9 (C), 109.7 (C), 113.3 (CH), 122.5 (C), 126.4 (C), 128.2 (CH), 130.9 (CH), 138.2 (C), 145.7 (CH), 147.7 (CH), 158.7 (C), 160.2 (C). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 324.1343 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3^+$: 324.1343).

Хлорид 1-(5-(метоксикарбонил)-4-фенил-2-(3-фенилуридо)-1H-пиррол-3-ил)пиридин-1-ия (7а). Смесь аминопиррола **4а** (500 мг, 1.5 ммоль) и фенилизотиоцианата **6а** (362 мг, 3 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (15 мл) медленно нагревали до полного растворения компонентов (примерно до 110–120°C), затем реакцию смесь оставляли при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной хроматографией на активированном оксиде алюминия (нейтральный), используя смесь дихлорметан–метанол (100:1→20:1→10:1, по объему) в качестве элюента. После испарения растворителей остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 524 мг (77%), ярко-оранжевые кристаллы, т. пл. 181–183°C (разл., дихлорметан–метанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.57 с (3H), 6.88 уш. с (1H), 6.83–6.94 м (1H), 7.07–7.27 м (7H), 7.48–7.50 м (2H), 7.95–7.98 м (2H), 8.41 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$

7.8 Гц), 8.74 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 9.13 уш. с (0.4 H), 11.74 уш. с (0.3 H), 12.64 уш. с (0.3 H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 49.4 (CH_3), 113.7 (C), 115.5 (C), 117.8 (CH), 120.3 (CH), 124.5 (C), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (C), 129.5 (CH), 133.3 (C), 140.7 (C), 142.8 (CH), 146.1 (CH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 413.1608 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 413.1608).

Хлорид 1-(5-(метоксикарбонил)-4-фенил-2-(3-(этоксикарбонил)уреидо)-1H-пиррол-3-ил)пиридин-1-ия (7б). К суспензии аминопиррола **4а** (400 мг, 1.2 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли (этоксикарбонил)изоцианат **6б** (264 мг, 2.5 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь оставляли при перемешивании ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане и очищали колоночной хроматографией на активированном оксиде алюминия (нейтральный), используя смесь дихлорметан–метанол (100:1→20:1→10:1, по объему) в качестве элюента. После испарения растворителей полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 436 мг (81%), лимонно-желтые кристаллы, т. пл. 191–193 °C (разл., дихлорметан–метанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 3.53 с (3H), 4.11 к (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 7.11–7.20 м (5H), 7.92 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 8.38 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 8.69 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц), 9.72 уш. с (1.6H), 12.96 уш. с (0.1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (CH_3), 51.4 (CH_3), 61.7 (CH_2), 113.5 (C), 118.5 (C), 125.2 (C), 125.6 (C), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (C), 129.9 (CH), 129.9 (C), 146.7 (CH), 147.2 (CH), 150.7 (C), 153.4 (C), 160.1 (C). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 409.1507 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5^+$: 409.1506).

Температуры плавления определены на приборе для определения температуры плавления SMP30. Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) записаны на спектрометре Bruker AVANCE 400 в $\text{DMSO}-d_6$. Масс-спектры (HRMS-ESI-QTOF) измеряли на масс-спектрометре Bruker MaXis. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых листах, покрытых SiO_2 ALUGRAM SIL G/UV254. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Macherey-Nagel 60M (0.04–0.063 мм).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галенко Екатерина Евгениевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5021-7142>

Каминский Никита Андреевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1754-033X>

Новиков Михаил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5106-4723>

Хлебников Александр Феодосиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6100-0309>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00039).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bąchor U., Mączyński M.* // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 438. doi 10.3390/molecules26020438
2. *Li Petri G., Spano V., Spatola R., Holl R., Raimondi M.V., Barraja P., Montalbano A.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 208. P. 112783. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112783
3. *Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zyкова S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P.* // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 616. doi 10.3390/molecules26030616
4. *Boichuk S., Galembikova A., Dunaev P., Micheeva E., Novikova M., Khromova N., Kopnin P.* // *Anti-Cancer Drugs*. 2019. Vol. 30. P. 475. doi 10.1097/CAD.0000000000000753
5. *Corona A., Onnis V., Deplano A., Bianco G., Demurtas M., Distinto S., Cheng Y.-C., Alcaro S., Esposito F., Tramontano E.* // *Pathog. Dis.* 2017. Vol. 75. P. ftx078. doi 10.1093/femspd/ftx078
6. *McGeary R.P., Tan D.T.C., Selleck C., Pedroso M.M., Sidjabat H.E., Schenk G.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 137. P. 351. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.061
7. *Guo H., Eleftheriadis N., Rohr-Udilova N., Dömling A., Dekker F.* // *J. Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 139. P. 633. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.047
8. *Olivier W.J., Smith J.A., Bissember A.C.* // *Org. Biomol. Chem.* 2018. Vol. 16. P. 1216. doi 10.1039/C7OB03144K
9. *Guchhait S.K., Sisodiya S., Saini M., Shah Y.V., Kumar G., Daniel D.P., Hura N., Chaudhary V.* // *J. Org. Chem.* 2018. Vol. 83. P. 5807. doi 10.1021/acs.joc.8b00465
10. *Qi X., Xiang H., He Q., Yang C.* // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. P. 4186. doi 10.1021/o15018855
11. *Yu W., Chen W., Liu S., Shao J., Shao Z., Lin H., Yu Y.* // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69. P. 1953. doi 10.1016/j.tet.2012.11.041
12. *Frolova L.V., Evdokimov N.M., Hayden K., Malik I., Rogelj S., Kornienko A., Magedov I.V.* // *Org. Lett.* 2011. Vol. 13. P. 1118. doi 10.1021/o1103149b
13. *Wamhoff H., Wehling B.* // *Synthesis*. 1976. Vol. 8. P. 51. doi 10.1055/s-1976-23958
14. *Galenko E.E., Linnik S.A., Khoroshilova O.V., Novikov M.S., Khlebnikov A.F.* // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 11275. doi 10.1021/acs.joc.9b01634
15. *Su Z., Wang S., Luo N., Wang C.* // *Synlett*. 2020. Vol. 31. P. 1022. doi 10.1055/s-0040-1707466
16. *Agafonova A.V., Funt L.D., Novikov M.S., Khlebnikov A.F.* // *Org. Biomol. Chem.* 2021. Vol. 19. P. 1976. doi 10.1039/d1ob00053e
17. *Funt L.D., Novikov M.S., Khlebnikov A.F.* // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. P. 131415. doi 10.1016/j.tet.2020.131415
18. *Галенко Е.Е., Хлебников А.Ф., Новиков М.С.* // ХГС. Т. 52. С. 637; *Galenko E.E., Khlebnikov A.F., Novikov M.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. Vol. 52. P. 637. doi 10.1007/s10593-016-1944-1
19. *Galenko E.E., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Novikov M.S.* // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 9825. doi 10.1039/c5ob01537e
20. *Huuskonen J.* // *Comb. Chem. High Throughput Scr.* 2001. Vol. 4. P. 311. doi 10.2174/1386207013331147
21. *Proença M.F., Costa M.* // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. P. 4542. doi 10.1016/j.tet.2010.04.059
22. *Dydyo P., Lichosyt D., Jurczak J.* // *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. P. 2971. doi 10.1039/c1cs15006e

Synthesis of Water-Soluble α -Aminopyrroles – 1-(2-Amino-1*H*-pyrrol-3-yl)pyridinium chlorides

E. E. Galenko, N. A. Kaminskiy, M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov*

St. Petersburg State University, Institute of Chemistry, St. Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: a.khlebnikov@spbu.ru*

Received June 15, 2021; revised June 19, 2021; accepted June 22, 2021

A method was developed for the synthesis of water-soluble α -aminopyrroles, 1-(2-amino-1*H*-pyrrol-3-yl)pyridinium chlorides, by the reaction of 1-(cyanomethyl)pyridinium chloride with alkyl 3-aryl-2*H*-azirine-2-carboxylates.

Keywords: α -aminopyrroles, 2*H*-azirines, pyrrolylureas