

DOI: 10.33184/dokbsu-2019.6.3

Синтез новых гидразидов *N*-замещенных производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата

А. Р. Зинатуллина¹, Э. М. Миннибаева^{1*}, С. А. Торосян²,
З. Ф. Нуриахметова²

¹Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

²Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, просп. Октября, 69.

*Email: minel1@rambler.ru

Система 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата активно используемая платформа в дизайне биоактивных соединений. Данная работа посвящена синтезу гидразидов *N*-замещенных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Для осуществления этой цели щелочным гидролизом *N*-аллил- и *N*-бензилпроизводных метилового эфира 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты были получены соответствующие кислоты, которые действием карбонилдимидазола перевели в более активные ацилимидазолы. Последние вводили в конденсацию с 65%-ным водным раствором гидразина, что привело после обработки к целевым гидразидам – 4-бензил- и 4-аллил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразидам, представляющие интерес как фармакологически перспективные соединения.

Ключевые слова: синтез, гидразиды, карбоксамиды, ацилимидазолы, фармакологическая активность.

Производные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата **1** широко используется в дизайне биоактивных соединений [1–4]. Так на основе соединения **2** получены тризамещенные 2-*Bt*-карбоксамиды – высокоактивные ингибиторы альфавирусов – по активности на 2 порядка превосходящие родоначальный тиенопиррол [5] (рис. 1). Структурной оптимизацией в ряду производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата разработаны стабильные ингибиторы особо опасного для людей вируса ChikungunyaVirus (CHIKV) – соединения **3** [6].

Среди амидных производных также найден новый обратимый ингибитор лизин-специфичной деметилазы 1 (LSD1), предлагаемый как потенциальный агент для лечения онкологических заболеваний [7].

Данная работа посвящена синтезу новых гидразидов *N*-замещенных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты.

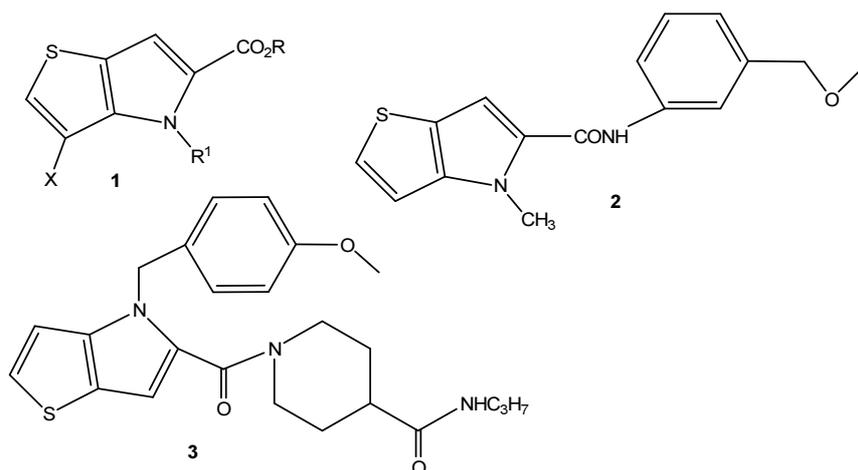


Рис. 1. Биологически активные производные 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты.

В качестве исходных взяты ранее синтезированные нами *N*-аллил- и *N*-бензил-производные метилового эфира 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **4a,b** [8], превращенные щелочным гидролизом в кислоты **5a,b** (схема 1).

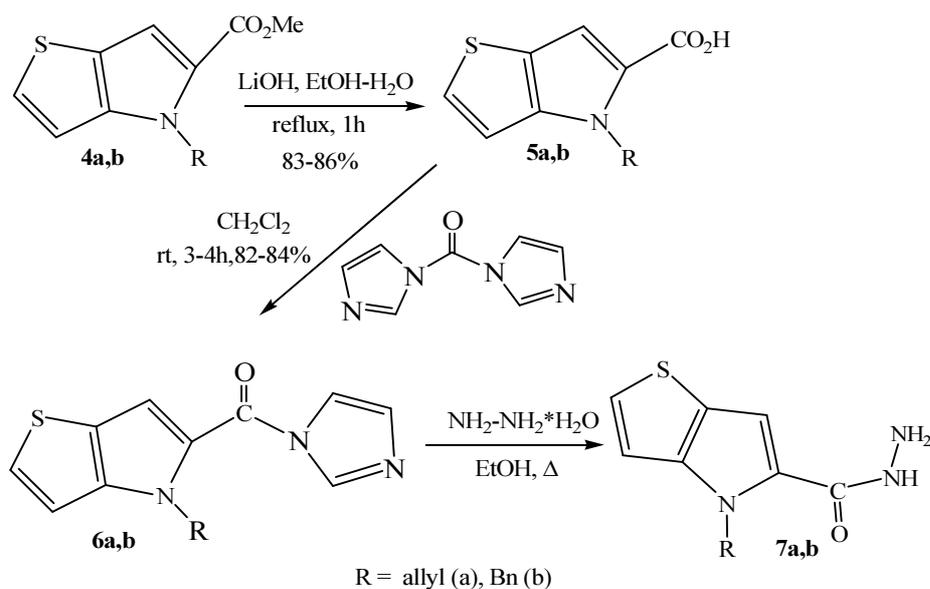


Схема 1.

С целью выхода к целевым гидразидам кислоты **5a,b**[9] превращали в более активные ацилимидазолы **6a,b** и вводили в конденсацию с 65%-ным водным раствором гидразина, что привело после обработки к соединениям **7a,bc** высокими выходами (60–80%). Данный метод оказался более подходящим, чем прямая реакция эфиров **4a,b** с водным раствором гидразина в этаноле при кипячении [3], в ходе которой по ТСХ не наблюдалось образование целевых соединений **7a,b**.

Полученные гидразиды будут исследованы на наличие фармакологической активности, кроме того они могут быть превращены в более сложные структуры, в которых гидразидный фрагмент будет выполнять роль связывающего звена с другими фармакофорными фрагментами.

Таким образом, в данной работе мы, исходя из 4-аллил- и 4-бензил-производных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пирролкарбоновой кислоты, разработали синтезы фармакологически и синтетически перспективных гидразидов **7a,b**.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно), растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявляя раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

4-Бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (7b). К раствору 0.63 г (2.05 ммоль) имидазолида **6b** в 10 мл этанола при перемешивании добавляли 0.18 г (3.59 ммоль) 65%-ного раствора гидразина, реакцию кипятили с обратным холодильником до израсходования исходного амида (контроль методом ТСХ). Затем массу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл дистиллированной воды, массу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровали, растворитель упарили, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ-метанол, 30:1). Выход 0.45 г (81%). Белые кристаллы. Т.пл. 192–193°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.75 с (2*H*, NCH_2), 6.95 д (1*H*, *J* 5.4 Гц, H^5), 6.98 с (1*H*, H^6), 7.09 д (2*H*, *J* 7.2 Гц, Ph), 7.19 д (1*H*, *J* 7.1 Гц, Ph), 7.23 м (2*H*, Ph), 7.29 д (1*H*, *J* 5.3 Гц, H^2), 9.60 уш.с (1*H*, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 49.74 (NCH_2), 104.21 (C^6), 110.40 (C^3), 121.95 (C^{6a}), 126.42 (C_{Ph}), 126.88 (C^2), 127.27 (C_{Ph}), 128.07 (C_{Ph}), 129.02 (C^5), 138.94 (C_{Ph}), 144.39 (C^{3a}), 163.70. Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 272 [MH]⁺ (100).

4-Аллил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразид (7a) получен аналогично **7b** из 0.423 г (1.63 ммоль) имидазолида **6a** и 0.165 г (3.30 ммоль) 65%-ного раствора гидразина. Выход 0.21 г (58%). Белый порошок, т.пл. 157–168°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 5.03 д (1*H*, *J* 17.1 Гц, $=\text{CH}_2$) и 5.06 д (1*H*, *J* 10.2 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.20 д (2*H*, *J* 5.4 Гц, NCH_2), 6.02 д.д.д (1*H*, *J* 5.2, 10.4 и 17.0 Гц, $=\text{CH}$), 7.11 д (1*H*, *J* 5.4 Гц, H^5), 7.15 с (1*H*,

H⁶), 7.16 уш.с (1H, NH), 7.40 д (1H, J 5.2 Гц, H²), 9.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 48.96 (NCH₂), 110.88 (C⁶), 110.94 (C⁵), 115.61 (=CH₂), 121.80 (C^{6a}), 127.53 (C²), 129.0 (C⁵), 135.04 (=CH), 144.10 (C^{3a}), 164.30 (C=O).

Работа выполнена по теме АААА-А17-117011910032-4 госзадания Министерства высшего образования и науки и при финансовой поддержке РФФИ (проект №19-33-90113).

Литература

1. Яровенко, В. Н., Семенов, С. Л., Заварзин, И. В., Игнатенко, А. В., Краюшкин, М. М. Regioselective acylation of methyl 2-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylate // Изв. АН. Сер.хим. 2003. Р. 431.
2. Гетероциклические ингибиторы НН-сигнального каскада, лекарственные композиции на их основе и способ лечения заболеваний, связанных с абберантной активностью НН сигнальной системы. Пат. РФ 2364597 (2009) / Иващенко, А. А., Лавровский, Я. В., Лакнер, Ф., Малярчук, С. В., Окунь, И. М., Савчук, Н. Ф., Ткаченко, С. Е., Хват, А. В. // Заявл. 14.12.2007. Оpubл. 20.08.2009. Бюл. №23.
3. Ilyin, A. P., Dmitrieva, I. G., Kustova, V. A., Manaev, A. V., Ivachtchenko, A. V. Synthesis of Heterocyclic Compounds Possessing the 4H-Thieno[3,2-b]Pyrrole Moiety // J. Combin. Chem. 2007. V. 9. P. 96.
4. Sindac, J. A., Yestrepesky, B. D., Barraza, S. J., Bolduc, K. L., Blakely, P. K., Keep, R. F., Irani, D. N., Miller, D. J., Larsen, S. D. Novel Inhibitors of Neurotropic Alphavirus Replication That Improve Host Survival in a Mouse Model of Acute Viral Encephalitis // J. Med. Chem. 2012. V. 55. Is. 7. P. 3535.
5. Chin, K.-Ch., Kam, Y.-W., Merits, A., Ng, L. F. P., Chai, C. L. L. Trisubstituted Thieno[3,2-b]pyrrole 5-Carboxamides as Potent Inhibitors of Alphaviruses // J. Med. Chem. 2015. V. 58. P. 9196.
6. Ching K.-Ch., Tran T. N. Q., Amrun S. N., Kam Y.-W., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. Structural Optimizations of Thieno[3,2-b]pyrrole Derivatives for the Development of Metabolically Stable Inhibitors of Chikungunya Virus // J. Med. Chem. 2017. V.60. P.3165.
7. Sartori, L., Mercurio, C., Amigoni, F., Cappa, A., Faga, G., Fattori, R., et.al. Thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxamides as New Reversible Inhibitors of Histone Lysine Demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High-Throughput Screening and Preliminary Exploration // J. Med. Chem. 2017. V.60. P.1673.
8. Torosyan, S. A.; Zagitov, V. V.; Gimalova, F. A.; Biglova, R. Z.; Miftakhov, M. S. Self-condensation of N-substituted (4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl)methanols into bis(thienopyrrolyl)methanes // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. P. 192.
9. Торосян, С. А., Нуриахметова, З. Ф., Загитов, В. В., Гималова, Ф. А., Мифтахов, М. С. Новые 4H-тиено[3.2-b]пиррол-5-карбоксамиды // Химия гетероцикл. соед. 2018. Т. 54. №8. С. 819.

Статья рекомендована к печати кафедрой технической химии и материаловедения Башкирского Государственного университета (д-р.техн. наук, А. А. Мухамедзянова)

Synthesis new hydrazides of n-substituted derivatives of methyl 4*h*-thieno[3.2-*b*]pyrrole-5-carboxylate

A. R. Zinatullina¹, E. M. Minnibaeva^{1*}, S. A. Torosyan²,
Z. F. Nuriakhmetova²

¹*Bashkir State University*

32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences*

69 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

**Email: minel1@rambler.ru*

The 4*H*-thieno [3.2-*b*] pyrrole-5-carboxylate system is an actively used platform in the design of bioactive compounds. This work to the synthesis of hydrazides of *N*-substituted derivatives of 4*H*-thieno [3.2-*b*] pyrrole-5-carboxylic acid is devoted. With this goal by alkaline hydrolysis of the *N*-allyl- and *N*-benzyl derivatives of 4*H*-thieno[3.2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid methyl ester were yielded the corresponding acids, which by the action of carbonyldiimidazole to more active acyl imidazolides were converted. The latter were introduced in the reaction condensation with a 65% aqueous solution of hydrazine, which after treatment led to the target pharmacological perspective compounds – 4-benzyl- and 4-allyl-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazides.

Keywords: synthesis, hydrazide, carboxamides, acylimidazolides, pharmacological activity.