

УДК 547.759.6

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ И 1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. С. А. Торосян, З. Ф. Нуриахметова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 24.03.2022 г.

После доработки 04.04.2022 г.

Принята к публикации 06.04.2022 г.

На основе гидразида 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты и метилового эфира 4-(2-пропин-1-ил)тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены новые 1,3,4-оксадиазольные и 1,2,4-триазольные производные.

Ключевые слова: метил-4-пропаргилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат, 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота, гидразид, 1,3,4-оксадиазолы, 1,2,4-триазолы, 1,3-диполярное циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0514749223020143, **EDN:** QKILMJ

В продолжение работ по синтезу новых фармакологически перспективных производных тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты [1–4] на основе 4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбогидразида **1** [4] и метил-4-(2-пропин-1-ил)тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (**2**) [5] нами получены новые соединения 1,3,4-оксадиазольной и 1,2,3-триазольной природы, связанные с тиенопиррольным остовом метиленовым мостиком.

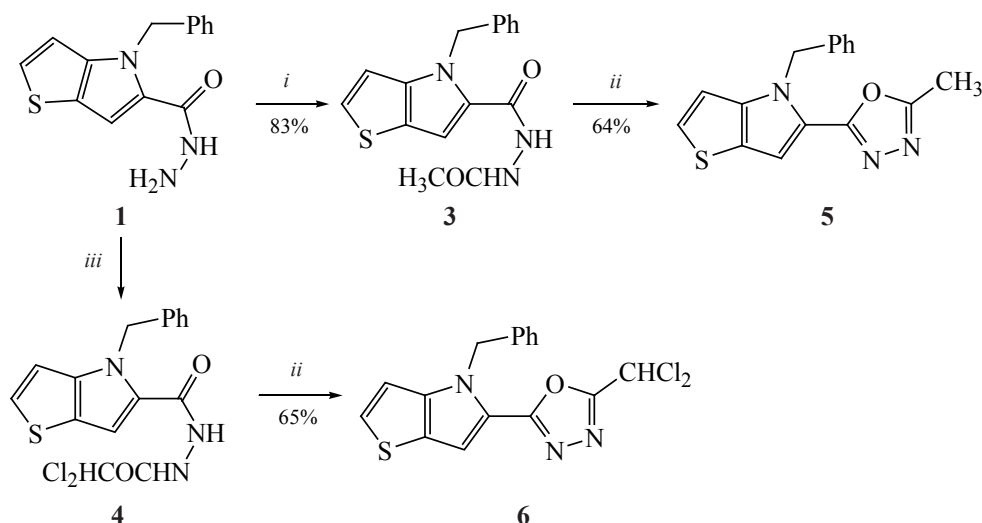
Для синтеза 1,3,4-оксадиазолов гидразид **1** сначала ацилировали действием AcCl или дихлорацетилхлорида с получением ацилгидразонов **3** и **4** [4]. Кипячение последних в толуоле в присутствии POCl₃ [6] сопровождается внутримолекулярной циклизацией и образованием соединений **5** и **6** соответственно (схема 1) с достаточно хорошими выходами.

Синтез 1,2,3-триазольных производных осуществляли с использованием «клик»-реакции –

азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения [7, 8] между соединением **2** и азидами, полученными из метилбромацетата и бензилбромида с использованием азида натрия, в диоксане в присутствии ацетата меди(II). Соединения **7** и **8** получаются с высокими выходами и представляют собой кристаллические вещества (схема 2).

Попытки получения по аналогичной схеме 1,2,3-триазольных производных **9** и **10** с использованием азидов тиофен-2-карбоновой и бензойной кислот не увенчались успехом, в этих опытах наблюдалось образование ранее описанного димерного соединения **11** [5] с выходом более 60%. По-видимому, наличие карбонильной группы в α -положении препятствует протеканию реакции циклоприсоединения. Проведение холостого опыта без добавления азида тиофен-2-карбоновой кислоты с использованием двукратного избытка Cu(OAc)₂ также привело к образованию димера **11**

Схема 1



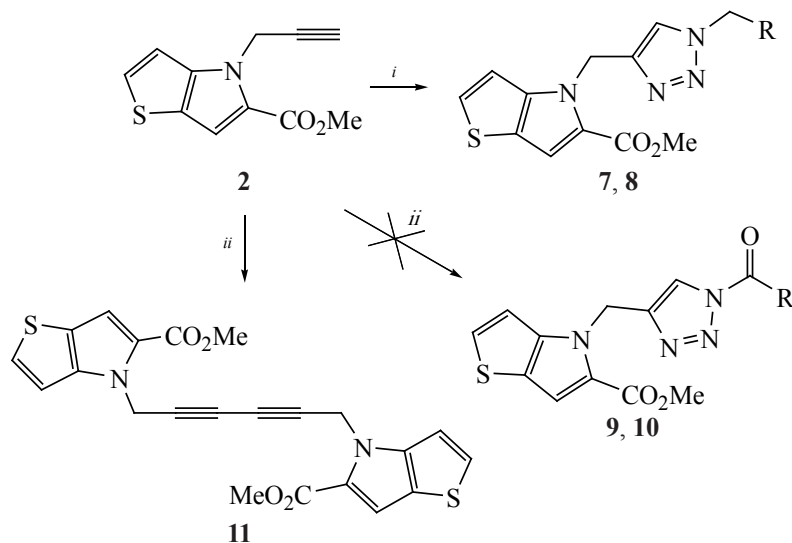
Реагенты и условия: *i*, AcCl, CH₂Cl₂; *ii*, POCl₃, толуол, кипячение; *iii*, Cl₂CHCOCl, CH₂Cl₂.

при практически полной конверсии исходного соединения 2.

4-Бензил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол (5). К раствору 50 мг (0.160 ммоль) соединения 3 в 10 мл толуола при охлаждении прибавляли по каплям 0.3 мл POCl₃, реакционную массу кипятили при перемешивании ~ 2 ч (контроль по ТСХ). После окончания реакции массу выливали в холодную воду (30 мл),

продукт реакции экстрагировали CHCl₃ (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Продукт выделяли колоночной хроматографией на колонке с SiO₂ (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 30 мг (64%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121–123°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3122, 3109, 3088, 2924, 1604, 1676, 1533, 1454, 1430, 1416, 1355, 1322, 1289, 1177, 1159, 1045, 958, 843, 826, 784, 757,

Схема 2



7, R = CO₂Me (82%); 8, R = Ph (78%); 9, R = 2-thienyl; 10, R = Ph.

Реагенты и условия: *i*, N₃CH₂CO₂Me или N₃CH₂C₆H₅, Cu(OAc)₂, диоксан, *ii*, тиофен-2-карбонилазид или бензоилазид, Cu(OAc)₂, диоксан, кипячение.

717, 691, 670. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.57 с (3H, CH_3), 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.84 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 7.10 с (1H, H^6), 7.17 д (2H, Ph, J 7.1 Гц), 7.23–7.27 м (4H, Ph, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 10.89 (CH_3), 50.86 (NCH_2), 105.69 (C^6), 110.83 (C^3), 121.74 (C^{6a}), 123.66 (C^5), 127.07 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.15 (C^2), 137.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.71 (C^{3a}), 159.62 (C^2), 161.97 (C^5). $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (100) $[M + H]^+$, 337 (14) $[M + H + \text{CH}_3\text{CN}]^-$.

4-Бензил-5-(5-дихлорметил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол (6) получен аналогично соединению **5** из 25 мг (0.063 ммоль) соединения **4** и 0.3 мл POCl_3 . Выход 15 мг (65%). Бледно-желтые кристаллы, т.пл. 107–109°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2993, 1593, 1496, 1455, 1429, 1337, 1175, 1097, 981, 913, 792, 772, 714, 687. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5.91 с (2H, CH_2Ph), 6.88 д (1H, H^3 , J 5.3 Гц), 6.90 с (1H, H^6), 7.20 д (2H, Ph, J 6.9 Гц), 7.26–7.30 м (3H, Ph), 7.32 с (1H, CHCl), 7.34 д (1H, H^2 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 51.05 (NCH_2), 57.99 (CHCl_2), 107.71 (C^6), 110.73 (C^3), 120.33 (C^{6a}), 124.03 (C^5), 127.02 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.74 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.70 (C^2), 136.99 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 145.69 (C^{3a}), 160.24 (C^2), 160.93 (C^5). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 (365, 366) (100) $[M + H]^+$.

Метил-4-[[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат (7). К раствору 110 мг (0.502 ммоль) соединения **2** и 69 мг (0.603 ммоль) метилазидоацетата в 10 мл 1,4-диоксана прибавляли 50 мг (0.275 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, реакцию массу кипятили с обратным холодильником 2 ч (до полного расходования исходного соединения, контроль методом ТСХ). Затем растворитель упаривали, продукт выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (элюент – хлороформ–метанол, 30:1). Выход 132 мг (82%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 121–123°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2954, 1758, 1751, 1704, 1696, 1533, 1492, 1465, 1441, 1397, 1371, 1251, 1246, 1223, 1214, 1174, 1107, 1050, 778, 759, 754, 724, 668. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 5.11 с (2H, NCH_2), 5.83 с (2H, CH_2Ph), 7.18 с (1H, H^6),

7.22–7.25 м (2H, H^2 , H^3), 7.33 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 41.98 (CH_2), 51.43 и 53.02 (OCH_3), 67.08 (NCH_2), 109.92 (C^6), 111.16 (C^3), 122.48 (C^{6a}), 125.30 (C^5), 129.84 (C^2 , C^5), 145.38 (C^{3a} , C^4), 162.20 ($\text{C}=\text{O}$), 166.43 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (100) $[M + H]^+$.

Метил-4-[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метил]-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилат (8) получен аналогично соединению **7** из 50 мг (0.228 ммоль) соединения **2** и 36 мг (0.274 ммоль) бензилазида с использованием 23 мг (0.126 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ кипячением в течение ~ 14–15 ч. Выход 60 мг (78%). Светло-желтые кристаллы, т.пл. 145–147°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698, 1532, 1494, 1463, 1440, 1397, 1362, 1325, 1249, 1222, 1208, 1176, 1107, 1085, 842, 820, 778, 728, 696. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 5.45 с (2H, NCH_2), 5.79 с (2H, CH_2Ph), 7.16 с (1H, H^6), 7.22 д (1H, H^3 , J 5.4 Гц), 7.24 д (2H, H_{Ph} , J 8.0 Гц), 7.33–7.35 м (4H, Ph, H^2), 7.48 с (1H, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 42.10 (NCH_2), 54.20 (CH_2Ph), 51.40 (OCH_3), 109.86 (C^6), 111.24 (C^3), 122.45 (C^{6a}), 122.79 (C^5), 125.21 (C^5), 128.01 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.09 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.83 (C^2), 134.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.84 (C^{3a}), 145.42 (C^4), 162.25 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Масс-спектр (ХИ, 250°C), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (100) $[M + H]^+$.

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu (Япония) в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300 МГц) и Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно) (Германия), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры (ХИ, вода) зарегистрированы на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010EV (Япония) (шприцевой ввод раствора образца в CHCl_3 – MeCN при расходе 0.1 мл/мин, элюент MeCN – H_2O , 95:5, в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В). Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Сорбфил (Россия), проявление 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 (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Для проведения реакций и хроматографической очистки использовали свежеперегнанные растворители. В работе использованы ацетилхлористый (98%) фирмы Alfa-Aesar, POCl₃ (99%) и азид натрия (99%) производства Sigma-Aldrich.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые 1,3,4-оксадиазольные и 1,2,4-триазольные производные **5–8**, которые в дальнейшем будут испытаны на противотуберкулезную и противовирусную активность, а также в полимеризационных превращениях с целью выхода к новым π-сопряженным системам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № 122031400261-4 «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных цикlopentanoidов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Торосян Седа Арамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9555-7228>

Нуриахметова Зоя Фазлиахметовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-3452>

Гималова Фануза Арслановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 819. doi 10.1007/s10593-018-2355-2
2. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1624–1629. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1850–1853.] doi 10.1134/S1070428020100309
3. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Егоров В.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1369–1375. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Egorov V.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1545–1549.] doi 10.1134/S1070428020090079
4. Торосян С.А., Нуриахметова З.Ф., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 115–120. [Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 117–120.] doi 10.1134/S1070428021010176
5. Торосян С.А., Загитов В.В., Гималова Ф.А., Ерастов А.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 909–913. [Torosyan S.A., Zagitov V.V., Gimalova F.A., Erastov A.S., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 912–917.] doi 10.1134/S1070428018060131.
6. Fang L., Tian J., Zhang K., Zhang X., Liu Y., Cheng Zh., Zhou J., Zhang H. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *46*, 116370. doi 10.1016/j.bmc.2021.116370
7. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021. doi 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::aid-anie2004>3.3.co;2-x
8. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3062. doi 10.1021/jo011148j

Synthesis of New 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazole Derivatives Based on Thieno[3,2-*b*]pyrrolecarboxylic Acid

S. A. Torosyan, Z. F. Nuriakhmetova, F. A. Gimalova*, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: fangim@anrb.ru*

Received March 24, 2022; revised April 4, 2022; accepted April 6, 2022

Starting from 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid hydrazide and 4-(2-propyn-1-yl)thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid methyl ester new 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives were obtained.

Keywords: 4-(2-propyn-1-yl)thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid methyl ester, 4-benzyl-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid, hydrazide, 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles, synthesis, 1,3-dipolar cycloaddition