

Синтез и молекулярная структура 4-{{6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрила и 4-{{6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-1-[(4-бромфенил)сульфонил]-4-метилпирролидин-2-ил}-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрила

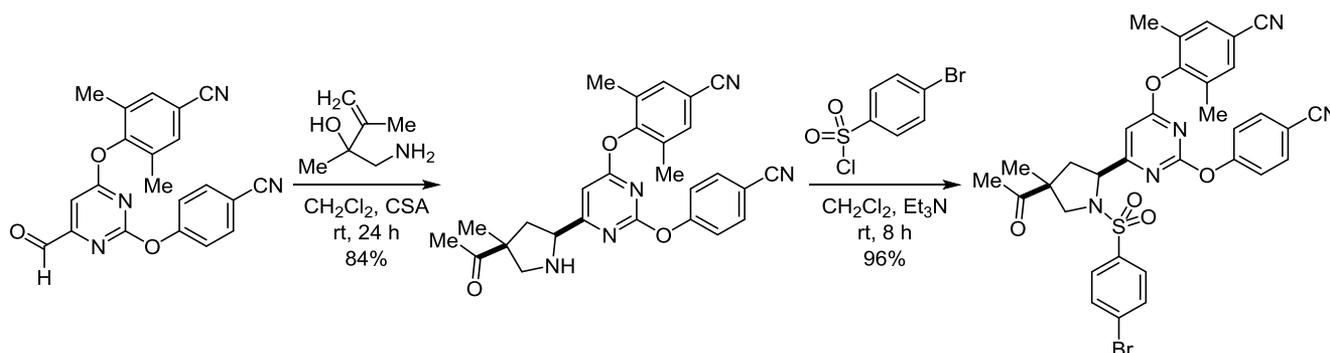
Никита А. Соколов¹, Владимир Н. Иванов¹, Ильдар Р. Юсупов¹, Антон В. Ясевич¹,
Артем В. Трубников¹, Юлия В. Ульянова², Константин А. Лысенко¹, Александр В. Куркин^{1*}

¹ Химический факультет, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия

Поступило 30.12.2021

Принято 19.01.2022



При проведении тандема реакций аза-Коупа и Манниха между 4-{{6-формил-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрилом и 1-амино-2,3-диметилбут-3-ен-2-олом в хлористом метиле в присутствии 10-камфорсульфоновой кислоты было впервые получено новое производное диарилпиримидина – 4-{{6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрил, содержащее пирролидиновый фрагмент в положении 6 пиримидина. Строение продукта его взаимодействия с 4-бромбензолсульфонилхлоридом – 4-{{6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-1-[(4-бромфенил)сульфонил]-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрила – изучено методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: диарилпиримидины, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ВИЧ, рентгеноструктурный анализ, [3,3]-сигматропные перегруппировки, тандем реакций аза-Коупа и Манниха.

Вирус иммунодефицита человека остается одной из глобальных проблем всемирного масштаба в связи с отсутствием терапии, способной предотвратить распространение и полностью подавить развитие ВИЧ-инфекции. Согласно последним данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу, на сегодняшний день около 37.9 млн человек во всем мире живут с ВИЧ, из них около 28.2 млн людей уже получают лечение в рамках антиретровирусной терапии.¹ Тем не менее за 2021 г. число новых случаев заражения ВИЧ составило 1.5 млн человек и почти 36.3 млн человек

умерли от ВИЧ-инфекции и сопутствующих СПИДу болезней с начала эпидемии.¹ Хотя высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) достигла больших успехов в борьбе с эпидемией ВИЧ, превратив ВИЧ-инфекцию из неизлечимой болезни в управляемое хроническое заболевание,² эффективность ВААРТ значительно снизилась из-за появления перекрестно-резистентных штаммов ВИЧ-1 и наличия в организме резервуаров инфекции.³ Кроме того, в случае прекращения противовирусной терапии ВИЧ возобновляет репликацию, что впоследствии приводит к конечной

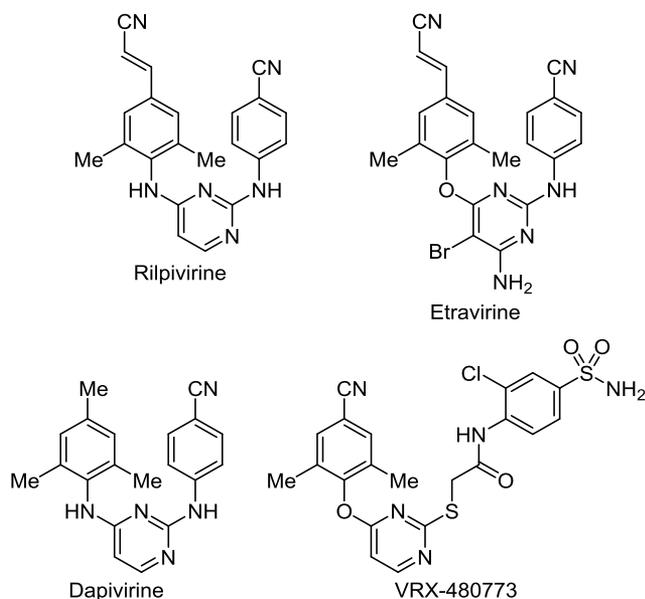


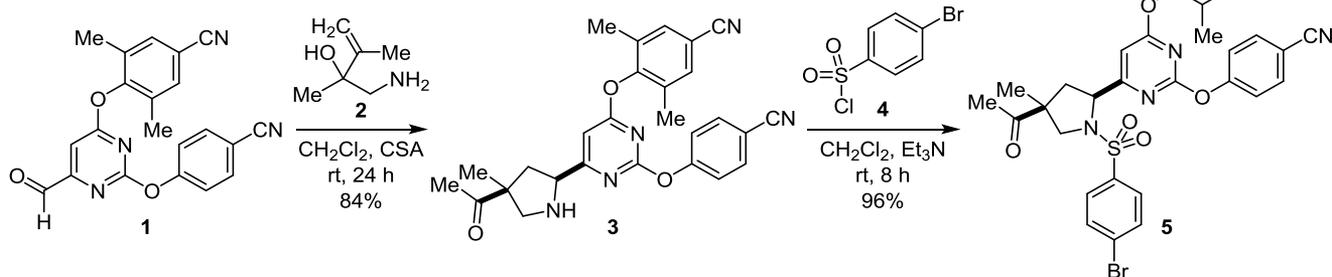
Рисунок 1. Производные диарилпиримидинов, обладающие противовирусной активностью по отношению к ВИЧ.

стадии развития вируса – СПИДу.⁴ В связи с этим лечение приходится продолжать на протяжении всей жизни, что часто сопряжено с низкой приверженностью пациентов лечению при длительном применении комбинированных препаратов и появлением побочных эффектов.⁵ Таким образом, поиск стратегий разработки новых лекарственных препаратов против ВИЧ-инфекции, обладающих повышенной эффективностью, безопасностью, улучшенными фармакокинетическими свойствами и уменьшенными побочными эффектами, весьма актуален как с медицинской, так и с экономической точек зрения.

В последние годы значительные усилия были направлены на структурную модификацию и изучение вариантов химической оптимизации биологически активных диарилпиримидинов (рис. 1).^{6–8} Главной особенностью соединений данного класса является их конформационная гибкость, что позволяет им успешнее адаптироваться к аминокислотным заменам внутри гидрофобного кармана, вызывающим резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ первого поколения.⁶

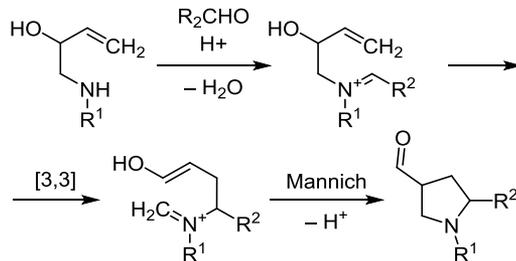
Недавно нами была предложена эффективная методика синтеза производных пирролидина, основанная на использовании тандема реакций аза-Коупа и Манниха.⁹

Схема 2. Синтез 4-[(6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-1-[(4-бромфенил)сульфонил]-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил)окси]-3,5-диметилбензонитрила (**5**)



Тандем реакций аза-Коупа–Манниха многократно использовался в тотальном синтезе алкалоидов пирролидинового ряда и биологически активных веществ.^{10–15} Реакция представляет собой взаимодействие гомоаллильного амина с альдегидом или кетоном с образованием имина (схема 1).

Схема 1. Общая схема [3,3]-сигматропной перегруппировки



Подход к синтезу целевых диарилпиримидинов был основан на использовании на ключевой стадии синтеза тандема реакций аза-Коупа–Манниха. Реакция аза-Коупа–Манниха – взаимодействие 1-аминобут-3-ен-2-олов с карбонильными соединениями с образованием 3-ацилпирролидинов – зарекомендовала себя как надежная и эффективная методика, которая была успешно использована для получения самых разнообразных производных пирролидина, включая сложные природные объекты.¹⁶ Известно также, что реакция протекает без потери энантиомерной чистоты исходного аминспирта и, как правило, с высокой диастереоселективностью.^{17–21}

Предлагаемая нами последовательность превращений для синтеза 4-[(6-((2*SR*,4*SR*)-4-ацетил-1-[(4-бромфенил)сульфонил]-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил)окси]-3,5-диметилбензонитрила включала следующие стадии (схема 2): тандемная реакция аза-Коупа–Манниха с использованием доступного 4-[[6-формил-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил]окси]-3,5-диметилбензонитрила (**1**) и дальнейшая модификация полученного продукта 4-бромбензолсульфонилхлоридом (**4**).

Обработка аминспирта **2** небольшим избытком альдегида **1** и 0.9 экв. 10-камфорсульфоновой кислоты (CSA) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 24 ч приводила к образованию только одного изомера производного диарилпиримидина **3**, содержащего пирролидиновый фрагмент, который был выделен с выходом 84% (схема 2). Снижение количества 10-камфор-

сульфоновой кислоты до 0.3 экв. несущественно увеличивало время реакции и совершенно не влияло на стереохимию продукта реакции. Как известно, растворитель может оказывать влияние на стереохимический результат реакции аза-Коупа–Манниха.^{15,17} В нашем случае, попытки проведения реакции в различных растворителях не приводили к изменению стереохимического результата, во всех растворителях был получен один и тот же продукт **3**. Природа растворителя оказывала влияние только на выход продукта, например при проведении реакции в ДМСО целевой продукт был получен с выходом 40%.

Подробное исследование структур полученных соединений позволяет надежно отнести их к производным диарилпиримидинов. Строение соединений **3** и **5** подтверждено комплексным физико-химическим исследованием. Так, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C показательными являются синглеты протонов метильной и ацетильной групп в пирролидиновом фрагменте: при 0.89–1.20 и 2.03–2.07 и 22.1–22.2 и 25.6–25.7 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3** и **5** имеются триплеты протонов NHCHAr при 4.20–4.72 м. д., дублеты метиленовых протонов NHCH₂ при 2.70–3.76 и мультиплеты метиленовых протонов CH₂CH при 1.91–2.29 м. д. В отличие от спектра диарилпиримидина **3**, спектр ЯМР ¹H производного **5** характеризуется наличием сигналов ароматических протонов 4-BrC₆H₄ при 7.64–7.82 м. д. Очевидно, что для доказательства относительной конфигурации целевых соединений недостаточно тривиальных спектров ЯМР ¹H. Структура арилпиримидина **5** была однозначно доказана с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2), данные которого подтвердили предположение о том, что реакция протекает стереоселективно. Соединение **5** кристаллизуется в гомохиральной пространственной группе P2₁2₁2₁ с одной независимой молекулой в ячейке. Для соединения **5**, конфигурация которого была доказана данными РСА, после РСА был зарегистрирован спектр ЯМР ¹H монокристалла для подтверждения того, что выпавшее в осадок в процессе перекристаллизации вещество не является минорным компонентом смеси. Спектры ЯМР ¹H монокристалла и исходного вещества совпали.

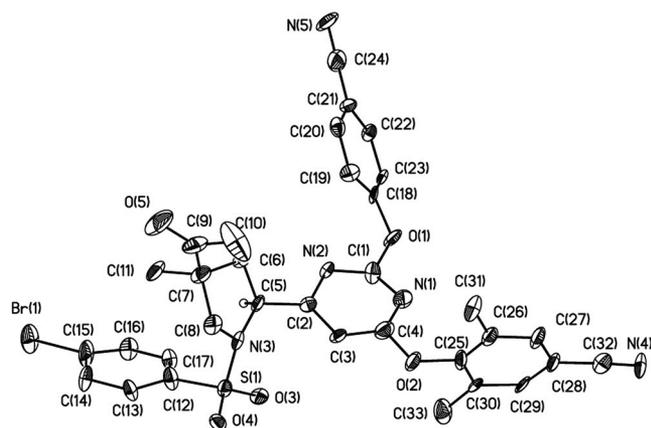


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Таким образом, нами впервые была показана возможность стереоселективного синтеза производных диарилпиримидина, содержащих в положении 6 пиримидинового цикла пирролидиновый фрагмент, при использовании на ключевой стадии синтеза тандема реакций аза-Коупа и Манниха. При использовании в тандемном процессе энантиомерно чистого спирта можно синтезировать энантиомерно чистые производные диарилпиримидина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт – остаточные сигналы недегтерированного растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H и 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектр высокого разрешения соединения **3** зарегистрирован на приборе Thermo Scientific LTQ Orbitrap, ионизация наноэлектрораспылением, орбитальная ионная ловушка в качестве масс-анализатора. Масс-спектр высокого разрешения соединения **5** зарегистрирован на приборе Bruker maXis, оборудованном источником ионизации электрораспылением, в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс *m/z* 50–1600, калибровка с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора Tuning mix (Agilent Technologies). Ввод образцов с помощью шприца Hamilton RN 1750 на 500 мкл в MeCN, скорость потока 3 мкл/мин. Азот использован в качестве газа-распылителя (1.0 бар) и газа-осушителя (4 л/мин), температура интерфейса 200°C. Температура плавления определена в открытых капиллярах и не исправлена. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck (силикагель 60 F₂₅₄, алюминиевая подложка) в системах петролейный эфир – EtOAc, CHCl₃–MeOH, CH₂Cl₂–MeOH, Et₂O–MeOH–NH₄OH или Et₂O–MeOH–Et₃N в различных соотношениях. Визуализация в УФ свете (254 и 365 нм), в парах иода и/или раствором KMnO₄. Очистка продуктов методом флеш-хроматографии с использованием силикагеля Merck 60 (размер частиц 0.040–0.063 мм).

Использованы реагенты и растворители Alinda, Merck и Sigma-Aldrich максимально высокой чистоты.

4-{{6-((2SR,4SR)-4-Ацетил-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрил (3**).** К интенсивно перемешиваемому раствору 1.15 г (10 ммоль) 1-амино-2,3-диметилбут-3-ен-2-ола (**2**),²² 9.94 г (70 ммоль, 7 экв.) безводного Na₂SO₄ в 50 мл CH₂Cl₂ добавляют 0.696 г (3 ммоль, 0.3 экв.) 10-камфорсульфоновой кислоты и затем по каплям добавляют раствор 8.14 г (22 ммоль, 2.2 экв.) 4-{{2-(4-цианфенокси)-6-формилпиримидин-4-ил}окси}-3,5-диметилбензонитрила (**1**) в 50 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 сут и добавляют 150 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяют, водный экстрагируют CH₂Cl₂ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фракцию сушат над Na₂SO₄, отфильтровывают и упаривают на роторном испарителе. Полученную смесь продуктов подвергают очистке методом флеш-хроматографии (элюент гексан–

EtOAc, 20:1). Выход 3.93 г (84%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, с, 4- CH_3); 1.91 (1H, д, $J = 12.9$, $J = 8.2$, 3- CH_2); 2.07 (9H, с, 2 CH_3 Ar, C(O) CH_3); 2.10 (1H, д, $J = 9.7$, 3- CH_2); 2.70 (1H, д, $J = 10.7$, 5- CH_2); 3.18 (1H, д, $J = 10.8$, 5- CH_2); 4.20 (1H, т, $J = 8.0$, 2-CH); 6.98 (1H, с, Н пиримидин); 7.34 (2H, д, $J = 8.7$, Н-2,6 Ar); 7.66 (2H, с, Н-3,5 2,6-(CH_3) $_2$ -4-CNC $_6\text{H}_2$); 7.83 (2H, д, $J = 8.7$, Н-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (2C); 22.2; 25.7; 41.9; 55.9; 56.0; 61.3; 98.5; 107.8; 108.7; 118.4; 122.6 (2C); 132.4 (2C); 132.6 (2C); 133.8 (2C); 152.7; 155.9; 163.2; 170.0; 178.9; 210.8. Найдено, m/z : 468.2034 [M+H] $^+$. C $_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 468.2030.

4-[(6-((2SR,4SR)-4-Ацетил-1-[(4-бромфенил)сульфонил]-4-метилпирролидин-2-ил)-2-(4-цианфенокси)пиримидин-4-ил)окси]-3,5-диметилбензонитрил (5). К перемешиваемому раствору 4.67 г (10 ммоль, 1.0 экв.) пиримидина **3** в 50 мл CH_2Cl_2 последовательно добавляют 1.53 мл (11 ммоль, 1.1 экв.) Et_3N и 2.55 г (10 ммоль, 1.0 экв.) 4-бромбензолсульфонилхлорида (**4**). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 8 ч и промывают 5% водной HCl. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают и упаривают на ротаторном испарителе. Выход 6.59 мг (96%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 242–243°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 4- CH_3); 2.03 (3H, с, C(O) CH_3); 2.08 (6H, с, 2 CH_3 Ar); 2.13 (1H, д, $J = 13.2$, 3- CH_2); 2.29 (1H, д, $J = 13.2$, $J = 6.6$, 3- CH_2); 3.27 (1H, д, $J = 10.4$, 5- CH_2); 3.76 (1H, д, $J = 10.6$, 5- CH_2); 4.72 (1H, т, $J = 7.4$, 2-CH); 6.96 (1H, с, Н пиримидин); 7.28 (2H, д, $J = 8.7$, Н-2,6 Ar); 7.64–7.73 (4H, м, Н-3,5 2,6-(CH_3) $_2$ -4-CNC $_6\text{H}_2$, Н-3,5 SO $_2$ Ar); 7.82 (4H, д, $J = 8.7$, $J = 6.6$, Н-3,5 Ar, Н-2,6 SO $_2$ Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (2C); 21.1; 25.6; 41.3; 54.0; 56.0; 62.2; 100.2; 107.9; 108.8; 118.4; 122.5 (2C); 127.4; 129.2 (2C); 132.3 (2C); 132.5 (2C); 132.6 (2C); 133.8 (2C); 136.3; 152.6; 155.6; 163.2; 169.9; 174.8; 208.6. Найдено, m/z : 688.1062 [M+H] $^+$. C $_{33}\text{H}_{29}\text{BrN}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, m/z : 688.1049.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5. Кристаллы соединения **5** при 110К ромбические; C $_{33}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_5\text{S}$; M 686.57; пространственная группа $P2_12_12_1$; a 8.4335(15), b 10.0693(19), c 38.196(5) Å; V 3243.6(9) Å 3 ; Z 8; $d_{\text{выч}}$ 1.406 г·см $^{-3}$; μ 1.308 мм $^{-1}$; $F(000)$ 1408. Рентгеноструктурное исследование бесцветного монокристалла соединения **5** с линейными размерами 0.35 × 0.21 × 0.04 мм проведено при 110К на дифрактометре Bruker QUEST D8 (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, θ_{max} 26.0°, сегмент сферы $-40 \leq h \leq 34$, $-8 \leq k \leq 8$, $-20 \leq l \leq 20$). Всего собрано 18389 отражений, из которых 5675 независимые (R -фактор усреднения 0.0983). Анализ обратного пространства, как значительные значения полуширины на полувысоте пиков, указывает на двойникование, обусловленное срастанием пластинок. Однако описание данной дифракционной картины как двойника, так и все попытки найти кристалл без двойникования оказались безуспешными. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.²³ Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по

модели "наездник". В уточнении использовано 5675 независимых отражений, из них 4302 отражения с $I > 2\sigma(I)$ и 410 уточняемых параметров. Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.1297, $wR_2(F^2)$ 0.2893 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$. Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2131826).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектры высокого разрешения всех полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00291.

Работа выполнена с использованием оборудования, приобретенного за счет средств программы развития Московского университета.

Масс-спектры высокого разрешения записаны в отделе структурных исследований Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва.

Список литературы

1. Доклад ко Всемирному дню борьбы со СПИДом. 2021 г. <https://www.unaids.org/>
2. Vella, S.; Schwartländer, B.; Sow, S. P.; Eholie, S.; Murphy, R. L. *AIDS* **2012**, *26*, 1231.
3. Flexner, C. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2019**, *105*, 61.
4. Lehmann, C.; Malin, J.; Suárez, I.; Fätkenheuer, G. *Internist* **2019**, *60*, 411.
5. Danel, C.; Moh, R.; Chaix, M.-L.; Gabillard, D.; Gnokoro, J.; Diby, C.-J.; Toni, T.; Dohoun, L.; Rouzioux, C.; Bissagnene, E.; Salamon, R.; Anglaret, X. *J. Infect. Dis.* **2009**, *199*, 66.
6. Ding, L.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Zhuang, C.; Chen, F.-E. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 5067.
7. Kang, D.; Feng, D.; Sun, Y.; Fang, Z.; Wei, F.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Liu, X.; Zhan, P. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4837.
8. Kang, D.; Sun, Y.; Murugan, N. A.; Feng, D.; Wei, F.; Li, J.; Jiang, X.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Zhan, P.; Liu, X. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 2225.
9. Belov, D. S.; Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Kurkin, A. V. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 4141.
10. Overman, L. E. *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 107.
11. Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311.
12. Overman, L. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6432.
13. Overman, L. E.; Humphreys, P. G. *Org. React.* **2011**, *75*, 747.
14. Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 352.
15. Belov, D. S.; Lukyanenko, E. R.; Kurkin, A. V.; Yurovskaya, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10125.
16. Blechert, S. *Synthesis* **1989**, 71.
17. Jacobsen, E. J.; Levin, J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329.
18. Fevig, J. M.; Marquis, R. W., Jr.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5085.
19. Overman, L. E.; Mendelson, L. T.; Jacobsen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6629.
20. Overman, L. E.; Trenkle, W. C. *Isr. J. Chem.* **1997**, *37*, 23.
21. Overman, L. E.; Jacobsen, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2737.
22. Overman, L. E.; Kakimoto, M.; Okazaki, M. E.; Meier, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6622.
23. Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.