

УДК 547.828.1, 547.793.4

ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 2-([5'-АРИЛ-2,2'-БИПИРИДИН]-6-ИЛ)-5-АРИЛ- 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

© 2023 г. М. И. Валиева^{a, b}, Е. С. Старновская^{a, b}, Д. С. Копчук^{a, b}, Э. Р. Шарафиева^{a, c},
Н. В. Словеснова^{a, b, c}, И. С. Ковалев^a, Э. В. Носова^{a, b}, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, ГСП-147

^c ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 28.11.2022 г.

После доработки 10.12.2022 г.

Принята к публикации 11.12.2022 г.

Предложен удобный подход к синтезу производных 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов в результате получения с использованием «1,2,4-триазиновой» методологии эфиров 5-арил-2,2'-бипиридин-6-карбоновых кислот и последующего построения 1,3,4-оксадиазольного цикла за счет модификации сложноэфирной группы.

Ключевые слова: 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолы, гетероциклизация, дегидратация, «1,2,4-триазиновая» методология

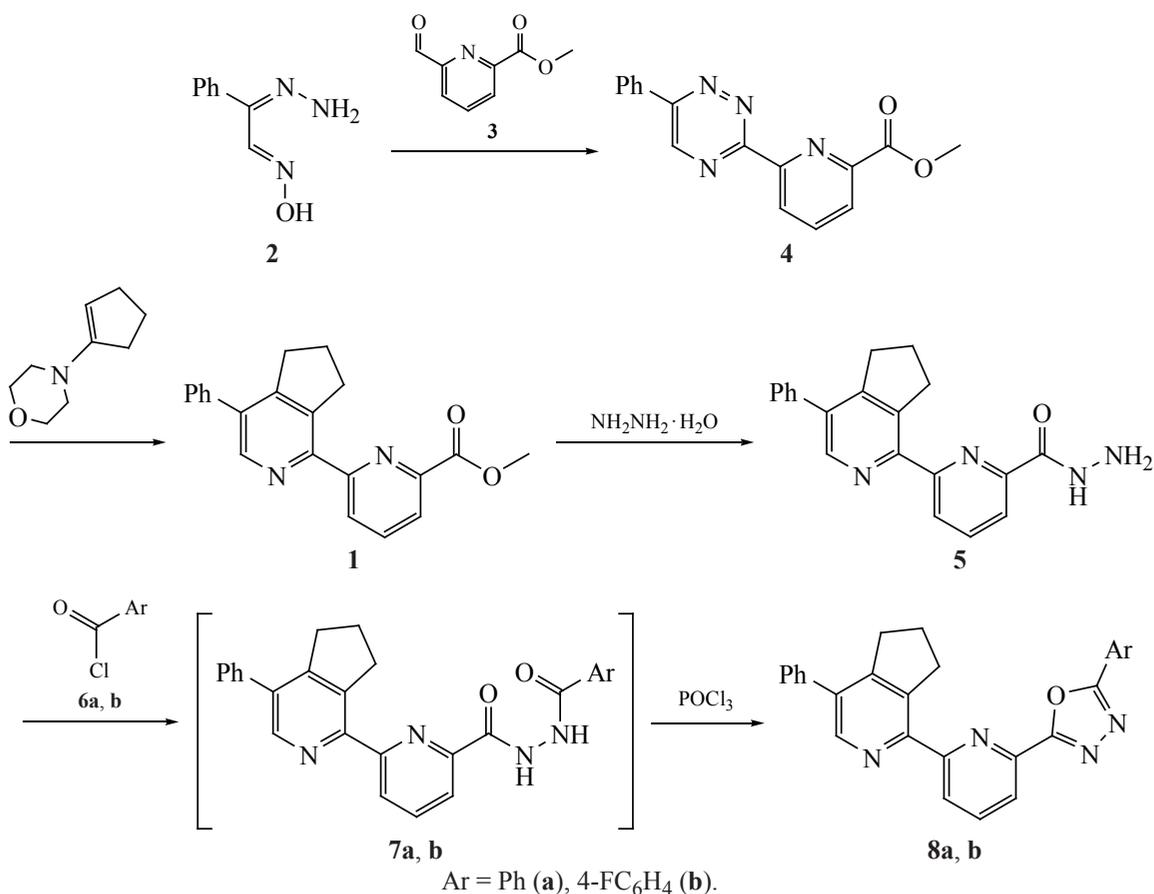
DOI: 10.31857/S0514749223080116, **EDN:** JQWHRU

Производные 1,3,4-оксадиазолов представляют интерес своей биологической активностью [1, 2]. При этом активность производных 2-(2,2'-бипиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов, являющихся объектом изучения в рамках данной работы, изучена мало. Так, среди их ближайших аналогов можно отметить 7-[5-(4-фторбензил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2-пиридил)-1,6-нафтиридин-8-ол, который проявил активность в качестве противовирусного агента в отношении ВИЧ [3, 4]. Другой пример близкой структуры – олигомерные биоподобные ионные каналы, включающие фрагмент (1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола [5]. Так, олигомеры на основе 2,6-бис[2-(1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил]пиридина

оказались селективными по отношению к катионам калия, в то время как производное на основе 2,5-бис(1,10-фенантролин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола не проявило селективности относительно катионов калия и натрия [6].

Методы синтеза таких структур, описанные в литературе, к настоящему времени в основном ограничены применением не очень доступных соединений. Так, описано формирование 1,3,4-оксадиазольного цикла в результате взаимодействия фрагмента 2*H*-тетразол-5-ила с хлорангидридами карбоновых кислот [7–10]. Также была показана сборка данной системы за счет кросс-сочетания по Сузуки, а именно присоединения остатка 2-пиридила [11]. Помимо этого, имеется пример

Схема 1



дегидратации фрагмента бисгидразида [6, 12]. Особенностью предложенного метода при этом является одновременное использование таких реагентов/растворителей, как триэтиламин, трифенилфосфин, хлороформ и четыреххлористый углерод. Следует отметить, что одновременное использование данных соединений на последнем этапе синтеза затрудняет последующее применение продукта в медицинских целях из-за риска сохранения в его составе высокотоксичных примесей [13].

Нами в данной работе предложен существенно упрощенный метод получения таких структур. Ключевым соединением при этом являлся эфир 2,2'-бипиридин-6-карбоновой кислоты **1**, полученный по описанному ранее методу [14] с использованием 1,2,4-триазиновой методологии [15, 16]. Так, конденсация гидразона изонитрозоацетофенона **2** с 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегидом **3** позволяет получить триазиновый интермедиат **4** (схема 1). Известно [15], что взаимодей-

ствие 1,2,4-триазинов с такими диенофилами, как енамины, позволяет конденсировать к вновь образуемому пиридиновому кольцу алифатический карбоцикл. В соответствии с этим в результате реакции соединения **4** с 1-морфолиноциклопентеном нами был получен сложный эфир **1**, дальнейшая реакция которого с гидразингидратом привела к гидразиду **5**, который, в свою очередь, является субстратом для формирования 1,3,4-оксадиазольного цикла. Его построение было выполнено в две стадии. А именно, на первом этапе взаимодействия с соответствующим хлорангидридом карбоновой кислоты **6** привело к интермедиатам **7**.

Дегидратация/гетероциклизация таких соединений является одним из основных подходов к построению 1,3,4-оксадиазольного цикла; при этом в литературе ранее было предложено использование самых различных дегидратирующих агентов (в частности, хлористый тионил, полифосфорная кислота, P₂O₅ и др.) [17]. В данной работе соединения **7** не выделялись нами в свободном виде и

сразу были направлены на стадию гетероциклизации/дегидратации в среде POCl_3 . Выходы целевых продуктов **8** достигали 70%.

Структура соединений **8** была подтверждена на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектрах ЯМР ^1H могут быть отмечены сигналы протонов циклопентенового фрагмента в области резонанса алифатических протонов, двух ароматических заместителей, а также протонов фрагмента бипиридина (синглет протона 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридина и сигналы протонов ABC-системы пиридинового кольца). В случае промежуточного гидразида **5** в спектре ЯМР ^1H могут быть отмечены два уширенных синглета фрагмента гидразина в области 4.49–4.64 и 9.17–9.22 м.д.

6-(4-Фенил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]-пиридин-1-ил)пиколиногидразид (5). 2,2'-Бипиридин **1** (204 мг, 0.62 ммоль) был при нагревании растворен в этаноле (40 мл). К полученному раствору был добавлен гидразингидрат (0.15 мл, 3.09 ммоль) и реакционная смесь кипятилась в течение 8 ч. Раствор был охлажден до комнатной температуры и сконцентрирован при пониженном давлении до остаточного объема 10 мл. Выпавший осадок был отфильтрован, промыт этанолом и высушен. Полученный продукт был использован на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 179 мг (0.54 ммоль, 88%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.07–2.17 м (2H, 6- CH_2), 3.07 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.2 Гц), 3.07 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.2 Гц), 4.49–4.64 уш.с [2H, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$], 7.39–7.45 м (1H, Ph), 7.48–7.57 м (4H, Ph), 8.02–8.11 м (2H, py), 8.04 д.д (1H, H^3 , py, 3J 7.6, 4J 1.2 Гц), 8.09 д.д (1H, H^4 , 3J 7.6, 7.6 Гц), 8.50 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}, 9.17–9.22 уш.с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.16 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. $M + \text{H}$ 331.16.

Общая методика синтеза оксадиазолов 8. Гидразид **5** (100 мг, 0.3 ммоль) был растворен в 40 мл 1,4-диоксана. К полученному раствору были добавлены триэтиламин (0.13 мл, 0.90 ммоль), а затем соответствующий хлорангидрид **6** (0.3 ммоль). Полученный раствор был трижды нагрет до 90°C, затем охлажден до комнатной температуры и растворитель был удален при пониженном давлении. К остатку был добавлен POCl_3

(10 мл), и полученная реакционная смесь нагревалась при перемешивании до 90°C в течение 8 ч. Затем POCl_3 был удален при пониженном давлении. К остатку был добавлен лёд, затем была по каплям добавлена аммиачная вода до нейтрального значения pH. Полученный осадок был отфильтрован, промыт водой и высушен. Продукты были очищены колоночной хроматографией (смесь гексан–этилацетат, 1:1, R_f 0.5). Аналитические образцы были получены перекристаллизацией из этанола.

2-Фенил-5-{6-(4-фенил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-1-ил)пиридин-2-ил}-1,3,4-оксадиазол (8a). Выход 87 мг (0.21 ммоль, 70%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.14–2.23 м (2H, 6- CH_2), 3.10 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 3.74 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 7.39–7.46 м (1H, Ph), 7.48–7.54 м (4H, Ph), 7.55–7.62 м (3H, Ph), 8.04 д.д [1H, H^4 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 7.6, 8.0 Гц], 8.20–8.25 м (2H, Ph), 8.29 и 8.53 оба д [1H, H^3 и H^5 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 8.0 Гц], 8.58 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.4, 32.6, 33.8, 122.0, 124.0, 124.7, 127.2, 127.9, 128.5, 128.7, 129.2, 131.9, 134.4, 137.7, 137.7, 140.1, 142.3, 146.7, 149.5, 153.6, 158.7, 164.3, 165.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 417.17 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 77.75; H 4.71; N 13.27. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 77.87, H 4.84, N 13.45. $M + \text{H}$ 417.17.

5-{6-(4-Фенил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-2-ил}-1,3,4-оксадиазол (8b). Выход 86 мг (0.198 ммоль, 66%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.13–2.22 м (2H, 6- CH_2), 3.10 т (2H, 7- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 3.71 т (2H, 5- CH_2 , 3J 7.6 Гц), 7.22–7.30 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.40–7.46 м (1H, Ph), 7.47–7.55 м (4H, Ph), 8.04 д.д [1H, H^4 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 7.6, 7.6 Гц], 8.19–8.25 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8.29 и 8.53 оба д [1H, H^3 и H^5 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$), 3J 8.0 Гц], 8.58 с {1H, H^3 (циклопента[с]пиридин)}. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: –106.50 с (1F, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.4, 32.6, 33.8, 116.5 д (J 22.4 Гц), 120.3 д (J 2.9 Гц), 122.0, 124.8, 127.9, 128.6, 128.7, 129.4 д (J 9.0 Гц), 134.4, 137.7, 137.7, 140.1, 142.3, 146.8, 153.6, 158.7, 164.3, 164.6, 165.0 д (J 252.2 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435.16 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 74.51; H 4.53; N 12.74. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74.64, H 4.41, N 12.90. $M + \text{H}$ 435.16.

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400, 376.5 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт – SiMe_4 (для ядер ^1H и ^{13}C) или CFCl_3 (для ядер ^{19}F). Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicroTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на СНН анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходный 6'-метоксикарбонил-5-фенил-2,2'-бипиридин **1** [14] получен по описанной методике. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен простой и эффективный синтетический подход к производным 2-([2,2'-бипиридин]-6-ил)-1,3,4-оксадиазолов в результате получения с использованием «1,2,4-триазиновой» методологии производных эфира 2,2'-бипиридин-6-карбоновой кислоты и последующего формирования 1,3,4-оксадиазольного цикла за счет модификации сложноэфирной группы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа была выполнена при поддержке РФФ (грант № 18-73-10119-П).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиева Мария Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Старновская Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Шарафиева Эльвира Рашидовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1650-4863>

Словеснова Наталья Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-1724>

Ковалев Игорь Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-3274>

Носова Эмилия Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0177-1582>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vaghani H., Patel S., Patel S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2021**, *12*, 5292–5299. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(10).5292-99
- Luczynski M., Kudelko A. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 3756. doi 10.3390/app12083756
- Johns B.A., Weatherhead J.G., Allen S.H., Thompson J.B., Garvey E.P., Foster S.A., Jeffrey J.L., Miller W.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1807–1810. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.089
- Ravichandran V., Shalini S., Sundram K., Sokkalingam A.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2791–2797. doi 10.1016/j.ejmech.2010.02.062
- Zeyuan D., Shuaiwei Q., Jing Z., Ze L., Chenyang Z. Пат. CN112125924B (2020). КНР. **2020**, C07D519/00.
- Qi S., Zhang C., Yu H., Zhang J., Yan T., Lin Z., Yang B., Dong Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3284–3288. doi 10.1021/jacs.0c12128
- Miki T., Nagaoka M., Hayashi S., Taniguchi Y., Ichikawa M. Пат. EP1746094A1 (2007). Яп. **2007**, C07D413/14.
- Ichikawa M., Kawaguchi T., Kobayashi K., Miki T., Furukawa K., Koyama T., Taniguchi Y. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 221–225.
- Miki T., Yokoyama N., Hayashi S., Kusano S., Taniguchi Y., Ichikawa M. Пат. EP1932842A1 (2008). Яп. **2008**, H01L51/007. doi 10.1039/B510720B
- Yen F.-W., Chiu C.-Y., Lin I.-F., Teng C.-M., Yen P.-C. Пат. US7282586B1 (2007). США. **2007**, H01L51/007.
- Johns B.A., Weatherhead J.G., Allen S.H., Thompson J.B., Garvey E.P., Foster S.A., Jeffrey J.L., Miller W.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1807–1810. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.090
- Dong Z., Qi S., Zhang J., Lin Z., Zhang C. Пат. CN112125924A (2020). Китай. **2020**, C07D519/00.
- Ahuja S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 3–11. doi 10.1016/j.addr.2006.10.003
- Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kozhevnikov D.N., Slepukhin P.A. *Polyhedron.* **2016**, *118*, 30–36. doi 10.1016/j.poly.2017.07.026
- Прохоров А.М., Кожевников Д.Н. *ХТС.* **2012**, *8*, 1237–1261. [Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1153–1176.] doi 10.1007/s10593-012-1117-9
- Foster R.A.A., Willis M.C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 63–76. doi 10.1039/C2CS35316D
- Luczynski M., Kudelko A. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 3756. doi 10.3390/app12083756

An Effective Approach to the Synthesis of 2-([5'-Aryl-2,2'-bipyridine]-6-yl)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles

M. I. Valieva^{a, b}, E. S. Starnovskaya^{a, b}, D. S. Копчук^{a, b}, E. R. Sharafieva^{a, c},
N. V. Slovesnova^{a, b, c}, I. S. Kovalev^a, E. V. Nosova^{a, b},
G. V. Zyryanov^{a, b, *}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,

ul. S. Kovalevskoy/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990 Russia

^c Ural Medical University of the Ministry of Health of Russia, ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received November 28, 2022; revised December 10, 2022; accepted December 11, 2022

A convenient synthetic approach to derivatives of 2-(2,2'-bipyridin-6-yl)-1,3,4-oxadiazoles is proposed as a result of the preparation using the “1,2,4-triazine” methodology of esters of 5-aryl-2,2'-bipyridine-6-carboxylic acids and the subsequent construction of the 1,3,4-oxadiazole cycle by to modification of the ester group.

Keywords: 2-(2,2'-bipyridin-6-yl)-1,3,4-oxadiazoles, heterocyclization, dehydration, “1,2,4-triazine” methodology