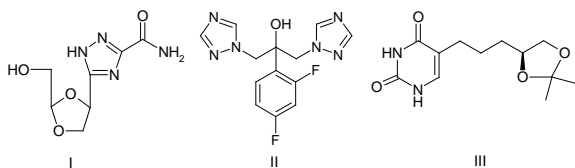


СИНТЕЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ 1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ТЕТРОЗ

Е.В. Крюкова, Ю.В. Мороженко.

Работа продолжает поиск простых путей модификации D,L-углеводов. В данном сообщении представлен метод построения триазольных фрагментов предшественников полизамещенных углеводов на основе простейших галогенсодержащих ацеталей.

Широко известны своей биологической активностью производные азотсодержащих гетероциклических соединений, имеющих в своем составе самые разнообразные функциональные и нефункциональные заместители. Это относится, в том числе к триазолам и тетразолам. Интерес к данному виду соединений в настоящее время значительно возрос. Так, например, изомеры С-нуклеозида (I) проявляют ярко выраженное противоопухолевое действие [1], флуконазол (II) обладает противогрибковым эффектом [2], а (S)-(+)-5-(4',5'-изопропилидендигидроксипентил)-урацил (III) замещает тимидин в ДНК бактериофага SP-15 [3]:

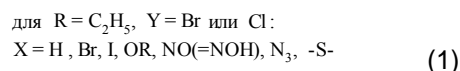
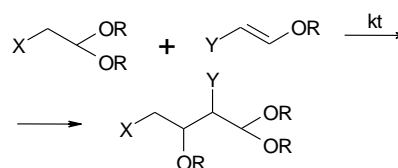


Триазольные аналоги гистамина обнаруживают антигистаминную и антиацетилхолиновую активность. Виц-триазольный фрагмент является антагонистом имидазольного кольца в триазольных аналогах аденина и гуанина [4]. Аминотриазолкарбоновые кислоты обладают сосудорасширяющим действием, а бромиды производных 1-додецил-3-бензилтриазолия обладает таким же мутагенным действием на *Chlamydomonas eugametos* как и рентгеновские лучи [5].

В последние годы значительно возрос интерес к производным углеводов с триазольными и тетразольными фрагментами, получаемых из ряда природных соединений [6-8]. В тоже время, методы полного синтеза сахаров, как уже сообщалось, могут предоставить синтетикам значительно больше возможности для получения их модифицированных аналогов [9-11].

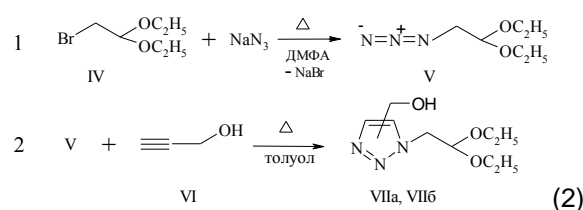
Простым и удобным способом получения подобных соединений является конденсация ацеталей с виниловыми эфирами в присутствии кислот Льюиса. Этот метод был опробован нами в синтезе аналогов тетроз. Например, так были получены диастерео-

мерные ацетали, представленные на схеме (1):



Конденсация, как правило, проходит с выходом от 70% до 90%. Метод универсален также для синтеза производных D, L-пентоз и гексоз. Так, для получения D, L-гексоз достаточно использовать реакцию конденсации ацеталей кротонового альдегида с β-замещенными виниловыми эфирами [12]. Проведенные исследования стереохимии данной реакции позволяют надеяться на получение положительных результатов стереонаправленного полного синтеза диастереомерных сахаров.

При анализе реакции конденсации (схема 1) мы предположили, что применение ацетальных производных 1,2,3-триазола при взаимодействии с виниловыми эфирами позволит получать ацетали модифицированных D,L-тетроз в одну стадию. Для изучения этой возможности нами был проведен синтез [1-(2,2-диэтоксиэтил)-1Н-1,2,3-триазолил] метанола по схеме:

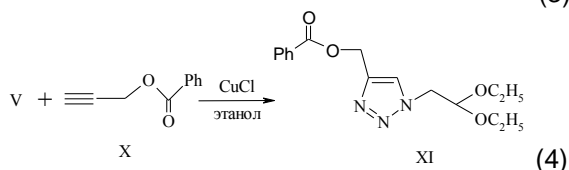
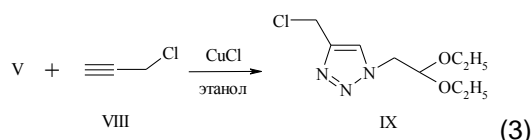


Диэтилацеталь азидоуксусного альдегида (V) получали нуклеофильным замещением брома на азидогруппу кипячением бромацетата с азидом натрия в диметилформамиде. Реакция протекает с выходом более 95%. Далее азидоацеталь (V) вводили в реакцию диполярного 1,3-циклоприсоединения с пропаргиловым спиртом (VI) в растворе толуола.

Реакционную смесь кипятили в течение 8 часов, после удаления растворителя получили аддукт с выходом около 90%. Анализ соединения проводили методами тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и ГЖХ. На ГЖ-хроматограмме присутствовали два пика с соотношением площадей 66 : 34 со временами удерживания в минутах 46 и 58 соответственно, которые были отнесены нами к паре изомеров (VII). Анализ продукта методом ТСХ (Silufol UV 254) показал наличие двух пятен с R_{f1} 0,30 и R_{f2} 0,42 в элюенте – диэтиловый эфир : пиридин в соотношении 10 : 1. Продукты, которые были разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле, имели идентичные ИК – спектры и элементный анализ. Аддукт с R_{f1} 0,30 после анализа на ГЖХ имел время удерживания 46 минут.

С целью отнесения изомеров 1,4 - и 1,5 - циклоприсоединения была проведена реакция 1,3-циклоприсоединения азидаоацетала (V) с пропаргильным спиртом (VI) в присутствии солей Cu(I) в качестве катализатора в мягких условиях. Известно, что применение медьсодержащих катализаторов однозначно приводит к региоселективному образованию 1,4-изомера [13-15]. Действительно, после проведения реакции ацетала (V) с алкинолом (VI) в присутствии CuCl в этаноле был получен индивидуальный изомер с R_f 0,30. Этот факт позволил нам отнести это соединение к 1,4-изомеру (VIIa). Время удерживания 1,4-изомера по ГЖХ меньше времени удерживания 1,5-изомера.

Для изучения синтетических возможностей 1,3-диполярного циклоприсоединения с целью получения исходных ацеталей для синтеза модифицированных сахаров нами была проведена реакция азидаоацетала (V) с пропаргилхлоридом (VIII) и пропаргильным эфиром бензойной кислоты (X) в присутствии CuCl в этаноле:



В результате были получены индивидуальные изомеры 1,4-циклоприсоединения, характерные для региоселективных реакций, катализируемых медью: 4-(хлорметил)-1-(2,2-

диэтоксиэтил)-1Н-1,2,3-триазол (IX) и [1-(2,2-диэтоксиэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил] метилбензоат (XI). Полученные с высокими выходами продукты анализировали методами тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии и ГЖХ. Хроматографические методы показали индивидуальность полученных изомеров.

Синтезированные производные ацетала уксусного альдегида, содержащие триазольные фрагменты, представляют собой стабильные соединения с широким спектром синтетических возможностей. В дальнейшем планируется исследовать конденсацию полученных аддуктов с замещенными виниловыми эфирами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Газо-жидкостную хроматографию веществ проводили на приборе ЛХМ-8МД с катарометром. Использовали колонки 3000×4 мм с 12,5 % ПЭГА и 1000×4 мм с 20 % Apiezon-L на Chromaton H, скорость газоносителя (водород) – 30 мл/мин.

Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Termo Finnigan EA 1112.

Диэтилацеталь бромацетальдегида (IV) получали по методике [16]. Физические константы полученного продукта соответствуют литературным данным [17].

Диэтилацеталь азидаоацетальдегида (V) В одностороннюю круглодонную колбу помещают 4 г азида натрия, 50 мл диметилформамида и 10,95 г диэтилацетала бромацетальдегида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение трех часов, контролируя наличие исходного ацетала методом ГЖХ. По окончании реакции смесь охлаждают, разбавляют водой до полного растворения неорганических солей и экстрагируют гексаном (3 × 20 мл). Гексановые вытяжки объединяют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат сернокислым магнием, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} = 67 - 68 \text{ } ^\circ\text{C} / 12 \text{ мм рт. ст.}$; $n_D^{25} = 1,4231$. Выход диэтилацетала азидаоацетальдегида 8,56 г (96,8%). Продукт анализировали методами ТСХ, ГЖХ и ИК-спектроскопии. ТСХ - R_f 0,52 (этилацетат : гексан в соотношении 1 : 8); ГЖХ - 18,6 мин: AP – L (20%), 300 мм, 23 мл/мин (H_2); ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2980 (CH_3); 2933 (CH_2); 2884 (CH ацетальный); 2103 (N_3); 1127-1068 (C-O-C-O-C ацеталей). Данные ИК-спектра не противоречат предполагаемой структуре полученного соединения.

Получение 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов проводили по общей методике:

В плоскодонную одностороннюю колбу помещают 0,0025 моль диэтилацеталя азидоацетальдегида (V), 8 мл этанола, 0,02 г CuCl (5% мольных) и 0,0025 моль алкина. Смесь перемешивают на магнитной мешалке при температуре масляной бани 75 °С в течение двух часов. Контроль реакции ведут методом ТСХ. По окончании реакции растворитель упаривают на ротационном испарителе, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле.

[1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил] метанол (VIIa) Желтое масло с R_f 0,30 (Silufol UV 254), элюент – диэтиловый эфир : пиридин в соотношении 10 : 1; выход продукта после очистки 83,6%. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3342 (OH); 3150 (CH в триазольном цикле); 2977 (CH_3); 2930 (CH_2); 2887 (CH ацетальный); 1658 (C=C); 1117-1065 (C-O-C-O-C ацеталей); 930, 833 (CH гетероароматического кольца). Данные ИК-спектроскопии не противоречат предполагаемой структуре полученного соединения. Найдено, %: C 50,05; H 8,02; N 19,14. Вычислено, %: C 50,22; H 7,96; N 19,52.

4-(хлорметил)-1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол (IX) Желтое масло с R_f 0,49 (Silufol UV 254) в элюенте – этилацетат : гексан в соотношении 1 : 1; выход продукта после очистки 72,5%. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3138 (CH в триазольном цикле); 2977 (CH_3); 2933 (CH_2); 2897 (CH ацетальный); 1653 (C=C); 1127-1066 (C-O-C-O-C ацеталей); 976, 934 (CH гетероароматического кольца); 783 (C-Cl). Данные ИК-спектроскопии не противоречат предполагаемой структуре полученного соединения. Найдено, %: C 46,65; H 7,01; N 17,62. Вычислено, %: C 46,26; H 6,90; N 17,98.

[1-(2,2-диэтоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил] метилбензоат (XI) Желтое масло с R_f 0,40 (Silufol UV 254) в элюенте – этилацетат : гексан в соотношении 1 : 2; выход продукта после очистки 78,4%. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3150 (CH в триазольном цикле); 2976 (CH_3); 2931 (CH_2); 2894 (CH ацетальный); 1721 (C=O в бензоатах); 1601 (C=C); 1272 (C-C(O)-O эфиров карбоновых кислот); 1110-1070 (C-O-C-O-C ацеталей); 939, 830 (CH гетероароматического кольца); 786,712 ($\text{C}=\text{C}$ бензольного кольца). Данные ИК-спектроскопии не противоречат предпола-

гаемой структуре полученного соединения. Найдено, %: C 59,83; H 6,86; N 13,04. Вычислено, %: C 60,18; H 6,63; N 13,16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rawle I. Hollingsworth, Guijun Wang. // TChem. Rev.– 2000. - № 100. – P.P. 4267-4282.
2. Fromtling, R.A. // Clin. Microbiol. Rev. - 1988.- № 1. – P. 187.
3. Hollingsworth and Wang // Chem. Rev.- 2000.- V. 100.- № 12.- P.P. 4277 – 4278.
4. Sheehan, Robinson. // J. Am. Chem. Soc. – 1951.- № 73.- P. 1207.
5. Jerchel, Fiod. // C.A. – 1948.- № 42.- P. 5059.
6. Ronaldo N. de Oliveira, Denis Sinou, Rajendra M. Srivastava. // Synthesis.-2006.-№ 3.- P.P. 467 – 470.
7. Juile Broggi, Silvia Diez-Gonzalez, Jeffrey L. Petersen, Sabine Berteina-Raboin, Steven P. Nolan, Luigi A. Agrofoglio, // Synthesis.- 2008.-№ 1.- P.P. 141 – 148.
8. Xiao-xia Ye, Jin Zhang, An-jiang Zhang and Li-xue Zhang. // J. Heterocyclic Chem.- 2008.- V. 45.- P.P. 987 – 991.
9. Мороженко Ю.В., Солодухин А.А. // Лекарственные средства и пищевые добавки на основе растительного сырья. Материалы Всероссийской научно-технической конференции 13-14 сентября 2001 года. – Бийск.-2001. – 110 с.
10. Мороженко Ю.В., Савеченков А.В. // Ползуновский вестник.- 2006.- № 2-1.- С.С. 145-148.
11. Мороженко Ю.В., Крюкова Е.В. // Ползуновский вестник.- 2008.- № 1-2.- С.С. 75-77.
12. Райфельд Ю.Е., Мороженко Ю.В., Аршава Б.М., Слоним И.Я., Макин С.М. // ЖОрХ.- 1984.- т.20.- вып.2.- С.С. 261-267.
13. Avat Arman Taherpour and Khojasteh Kheradmand. // J. Heterocyclic Chem.- 2009.- V. 46.- P.P. 131 – 133.
14. Tao Miao, Lei Wang. // Synthesis.-2008.-№ 3.- P.P. 363 – 368.
15. Elodie-Denise Chenot, Juan Carlos Rodriguez-Dominguez, Paul Hannewald, Alain Comel, Gilbert Kirsch. // J. Heterocyclic Chem.- 2008.- V. 45.- P.P. 1429 – 1435.
16. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг – М: Химия, 1968. – 944 С.
17. Кузнецов М. А., Потехин Л. А. Свойства органических соединений: Справочник. – Л.: Химия, 1964.