

УДК 547.79+547.401.3+547.83+547.826

ЗРУЧНИЙ ВАРІАНТ СИНТЕЗУ 5-ОКСО-4,5-ДИГІДРО-1*H*-[1,2,3]-ТРИАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Н. Сирота^{1*}, С. Кемський², М. Вовк²

¹Національний університет “Києво-Могилянська академія”,
вул. Григорія Сковороди, 2, 04655, Київ, Україна;
e-mail: natalie.syrota@gmail.com;

²Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська, 5, 02094, Київ, Україна

З'ясовано, що *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди в умовах реакції Фрідлендера піддаються циклоконденсації із маленовою кислотою або кислотою Мельдрума з утворенням 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот, та виявлено більшу ефективність у такому процесі кислоти Мельдрума.

Ключові слова: 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди, маленова кислота, кислота Мельдрума, [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонові кислоти, реакція Фрідлендера.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.191>

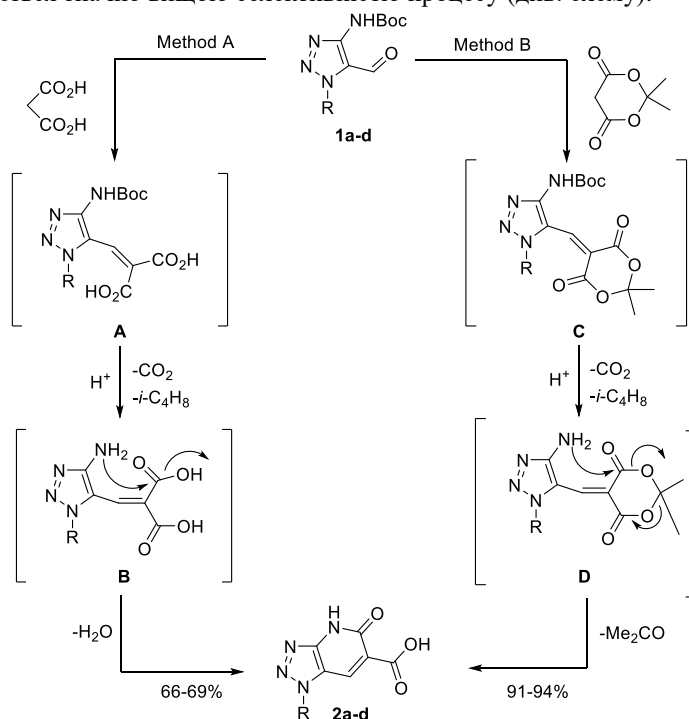
1. Вступ

2-Оксопіридин-3-карбонові кислоти, їх бензо- та гетероанельовані аналоги впродовж останніх років застосовують як перспективні скафолди у лідер-орієнтованому синтезі біоактивних сполук. Результатом їхніх досліджень стало, зокрема, відкриття 5-заміщених 1,2-дигідро-2-оксо-піридин-3-карбонових кислот – цитотоксичних та антибактеріальних агентів [1], а в ряду відповідних 3-карбоксамідів – речовин із широким спектром афінності і функціональної активності стосовно канабіноїдних рецепторів [2]. Особливої уваги заслуговують 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміди, серед яких виявлено інгібітори тирозинкінази типу KGFR [3], ацетихолінестерази [4], канабіноїдних рецепторів [5], а також сполуки із потенційною протираковою [6], антиангіогенною [7] і протигрибковою [8] активністю. У багатьох гетероконденсованих похідних 2-оксо-піридин-3-карбонових кислот варто відмітити амідні 2-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-3-карбонових кислот із інгібуючою дією стосовно тирозинрегульованої кінази подвійної специфічності [9] та 2-оксобензопірано[2,3-*b*]піримідин-3-карбонові кислоти із антиалергічним ефектом [10]. На відміну від піримідо- [9, 11] та (бензо)піраноанельованих [10, 12–15] 2-оксо-3-карбонових кислот їх аналоги із конденсованими азольними ядрами обмежені прикладом 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот [16]. Саме тому є обґрунтованим розроблення способу одержання азотовмісних структур, у яких до фрагмента 2-оксопіридин-3-карбонової кислоти приконденсований фармакофорний 1,2,3-триазольний цикл [17–20].

2. Результати досліджень та їх обговорення

Нещодавно [16] ми показали, що *N*-Boc-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди **1a-d** вступають у конденсацію Фрідлендера із багатьма метиленактивними сполуками (циклоалканони, ацетилацетон, малонітрил) із утворенням карбоанельованих та функціональних похідних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридину. З урахуванням літературних даних щодо синтезу 2-оксохінолін-3-карбонових кислот взаємодією *o*-амінобензальдегідів із маленовою кислотою [22–24] або кислотою Мельдрума [3, 25, 26], зазначені кислоти було випробувано як метиленкарбонільні складові у циклоконденсації із *N*-Boc-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегідами **1a-d**. Вибір умов перебігу таких реакцій ґрунтувався на позитивному результаті, отриманому за взаємодії структурно споріднених *N*-Boc-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів із маленовою кислотою у системі оцтова кислота – піролідин.

З'ясовано, що нагрівання сполук **1a-d** із маленовою кислотою в оцтовій кислоті при 100 °С за наявності 10 % піролідину впродовж 4 год веде до утворення раніше не описаних 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот **2a-d** із виходами 61–66 % (метод А). В той же час використання у цьому процесі замість маленової кислоти її синтетичного еквівалента – кислоти Мельдрума – в аналогічних реакційних умовах є значно продуктивнішим, оскільки дає можливість підвищити вихід цільових сполук до 91–94 % (метод Б). Достовірною є схема перетворень, яка у разі маленової кислоти реалізується через проміжні продукти А і В, а у разі кислоти Мельдрума – С і D. Власне ефективність останньої обумовлена структурою інтермедіата D, який, на відміну від інтермедіата В, вирізняється значно вищою селективністю процесу (див. схему).



a R = Me, b R = CH₂CH₂Ph, c R = Ph, d R = 2-MeOC₆H₄

Будову синтезованих сполук підтверджено результатами вимірів ПЧ, ЯМР ^1H (^{13}C) та хроматомас-спектрів. Зокрема, ПЧ-спектри характеризуються смугами валентних коливань груп NH (3142–3154 cm^{-1}); C=O (1707–1725 cm^{-1}); COOH (2645–2884 cm^{-1}). Вагомим доказом формування у процесі циклізації піридинового ядра є наявність у спектрах ЯМР ^1H синглетів сигналів протонів H^7 у діпазоні 8,42–9,04 м.д., а в спектрах ЯМР ^{13}C – п'яти сигналів зазначеного циклу.

3. Висновки

Розроблено препаративно зручний метод синтезу нових біоорієнтованих скафолдів – 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот, який ґрунтується на взаємодії *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів із кислотою Мельдрума в умовах реакції Фрідлендера.

4. Матеріали та методика експерименту

Методика одержання 5-гідрокси-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот 2а–д. До розчину 4 ммоль *трет*-бутил (5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамату в 25 мл оцтової кислоти додавали 0,028 г (0,4 ммоль) піролідину і 0,42 г (4 ммоль) малонової кислоти (метод А) або 0,58 г (4 ммоль) кислоти Мельдрума (метод Б). Суміш перемішували 4 год при 100 °С. Оцтову кислоту відганяли у вакуумі, до залишку додавали 20 мл води та фільтрували. Осад сушили на повітрі та перекристалізовували з ізопропілового спирту.

5-Гідрокси-1-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2а). Вихід 68 % (метод А), 94 % (метод Б). $T_{\text{топл.}} > 260$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 4,33 (с, 3H, CH_3), 9,04 (с, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 36,2, 117,3, 120,6, 131,4, 148,8, 164,8, 165,3. Мас-спектр (CI): m/z (%) = 195 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 43,47; Н 3,05; N 28,71. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: С 43,30; Н 3,11; N 28,86.

5-Гідрокси-1-фенетил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2б). Вихід 66 % (метод А), 92 % (метод Б). $T_{\text{топл.}} 254\text{--}256$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 3,20 (2H, д, $J = 7,2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 5,00 (2H, д, $J = 7,2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 7,15–7,22 (м, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 8,83 (с, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 36,1, 50,6, 117,5, 120,0, 127,2, 128,8 (2C), 129,1, 129,3 (2C), 131,5, 137,7, 164,5, 164,9. Мас-спектр (CI): m/z (%) = 285 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 59,01; Н 4,30; N 19,86. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: С 59,15; Н 4,25; N 19,71.

5-гідрокси-1-феніл-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2с). Вихід 67 % (метод А), 91 % (метод Б). $T_{\text{топл.}} > 260$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 7,66–7,74 (м, 3H, Ar), 7,88–7,91 (м, 2H, Ar), 8,70 (с, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 118,8, 119,3, 123,6 (2C), 130,1, 130,6, 130,8 (2C), 135,9, 149,6, 164,4, 165,1. Мас-спектр (CI): m/z (%) = 257 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 56,09; Н 3,11; N 22,02. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: С 56,25; Н 3,15; N 21,87.

5-гідрокси-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонова кислота (2д). Вихід 69 % (метод А), 93 % (метод Б). $T_{\text{топл.}} > 260$ °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 3,83 (с, 3H, OCH_3), 7,29–7,41 (м, 2H, Ar), 7,63–7,68 (м, 2H, Ar), 8,42 (с, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 56,5, 112,9, 113,5, 118,6, 120,7, 121,8, 123,8, 128,1, 130,9, 132,9, 152,9, 164,3, 164,9. Мас-спектр (CI): m/z (%) = 287 (100 %) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 54,69; Н 3,47; N 19,41. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, %: С 54,55; Н 3,52; N 19,57.

1. Vegi S. R., Boovanaholli S. K., Patro B. et al. SPF3269A and SPF3269B: enantioselective synthesis, determination of absolute configuration, cytotoxicity and antibacterial evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, Iss. 5. P. 1803–1812. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.039>
2. Chicca A., Arena C., Bertini S. et al. Polypharmacological profile of 1,2-dihydro-2-oxo-pyridine-3-carboxamides in the endocannabinoid system // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 154. P. 155–171. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.019>
3. Pathuri G., Li Q., Mohammed A. et al. Synthesis and in vivo evaluation of *N*-ethylamino-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxamide for inhibition of intestinal tumorigenesis in APC^{Min/+} mice // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24, Iss. 5. P. 1380–1382. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.01.042>
4. Pudlo M., Luzet V., Ismaili L. et al. Quinolone–benzylpiperidine derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant hybrids for Alzheimer Disease // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22, Iss. 8. P. 2496–2507. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.02.046>
5. Turkman N., Shavrin A., Ivanov R. A. et al. Fluorinated cannabinoid CB2 receptor ligands: synthesis and *in vitro* binding characteristics of 2-oxoquinoline derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19, Iss. 18. P. 5698–5707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.07.062>
6. Banu S., Bollu R., Bantu R. et al. Design, synthesis and docking studies of novel 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxamide derivatives as a potential anti-proliferative agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 125. P. 400–410. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.062>
7. Shi J., Xiao Z., Ihnat M. et al. Structure activity relationship studies of the anti-angiogenic activities of limonide // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13, Iss. 6. P. 1187–1189. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00047-7)
8. Elias R., Benhamou R. I., Jaber Q. Z. et al. Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 179. P. 779–790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.003>
9. Anderson K., Chen Y., Chen Z. et al. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: Discovery and preliminary SAR of a novel series of DYRK1B and DYRK1A inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23, Iss. 24. P. 6610–6615. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.055>
10. Nohara A., Ishiguro T., Ukawa K. et al. Studies on Antianaphylactic Agents. 7. Synthesis of Antiallergic 5-Oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridines // *J. Med. Chem.* 1985. Vol. 28, Iss. 5. P. 559–568. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm50001a005>
11. Deb M. L., Bhuyan P. J. Synthesis of novel classes of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, pyrano[2,3-*d*]pyrimidines, and pteridines // *Synt. Commun.* 2006. Vol. 36, Iss. 20. P. 3085–3090. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397910600775622>
12. Dabaeva V. V., Pilosyan S. G., Noravyan A. S. Synthesis of substituted dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyridin-3-carboxamides and -3-carboxylic acids // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1994. Vol. 30. P. 863–866. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01169648>
13. Maiti S., Panja S. K., Bandyopadhyay C. A one-pot synthesis of the 1-benzopyrano[2,3-*b*]pyridine moiety from 2-(alkyl/arylamino)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-3-carbaldehyde // *J. Heterocycl. Chem.* 2010. Vol. 47, Iss. 4. P. 973–981. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.397>

14. *Siddiqui Z. N.* One pot synthesis of new benzopyranopyridines via Friedlander condensation // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53, Iss. 37. P. 4974–4978. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.07.013>
15. *Siddiqui Z. N., Khan K.* Friedlander synthesis of novel benzopyranopyridines in the presence of chitosan as heterogeneous, efficient and biodegradable catalyst under solvent-free conditions // *New J. Chem.* 2013. Vol. 37, Iss. 5. P. 1595–1602. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3nj00069a>
16. *Yakovenko G. G., Lukianov O. A., Bol'but A. V.* et al. A convenient synthesis method of 5-oxopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids and their nitriles // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55, Iss. 15. P. 1211–1216 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02603-5>
17. *Bozorov K., Zhao J., Aisa H. A.* 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview // *Bioorg. Med. Chem.* 2019. Vol. 27, Iss. 16. P. 3511–3531. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>
18. *Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S.* Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores // *Chem. Asian J.* 2011. Vol. 6, Iss. 10. P. 2696–2718. DOI: <https://doi.org/10.1002/asia.201100432>
19. *Lal K., Yadav P.* Recent advancements in 1,4-disubstituted 1*H*-1,2,3-triazoles as potential anticancer agents // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 21–37. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871520616666160811113531>
20. *Dheer D., Singh V., Shankar R.* Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: current developments // *Bioorg. Chem.* 2017. Vol. 71. P. 30–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>
21. *Syrota N., Kemskiy S., Bol'but A.* et al. An efficient method for accessing carboannulated and functionalized [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020. Vol. 56, Iss. 8. P. 1048–1053. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02771-9>
22. *Friedlander P., Göhring C. F.* Zur kenntniss des ortoamidobenzaldehydes // *Chem. Ber.* 1884. Vol. 17, Iss. 1. P. 456–461. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.188401701131>
23. *Tröger J., Gerö St.* Beiträge zur Kenntnis des 2-Amino-3-methoxy-benzaldehyds // *J. Prakt. Chem.* 1926. Vol. 113, Iss. 1. P. 293–308. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19261130123>
24. *Blanco M. M., Avendaño C., Cabezas N.* et al. A Friedländer approach to 3-substituted 2,5,8-(1*H*)-quinolinetriones // *Heterocycles.* 1933. Vol. 36, Iss. 6. P. 1387–1398. DOI: <https://doi.org/10.3987/com-93-6341>
25. *Suzuki M., Kaneko T., Kamiyama H.* et al. A practical procedure for preparation of *N*-(endo-8-(3-hydroxy)propyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide (TS-951) // *Heterocycles.* 2000. Vol. 53, Iss. 11. P. 2471–2485. DOI: <https://doi.org/10.3987/com-00-9026>
26. *Suzuki M., Ohuchi Y., Asanuma H.* et al. Synthesis and evaluation of novel 2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide derivatives as potent and selective serotonin 5-HT₄ receptor agonists // *Chem. Pharm. Bull.* 2001. Vol. 49, Iss. 1. P. 29–39. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.49.29>

CONVENIENT VARIANT OF THE SYNTHESIS OF 5-OXO-4,5-DIHYDRO-1H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-b]PYRIDINE-6-CARBOXYLIC ACID**N. Syrota^{1*}, S. Kemsii², M. Vovk²**

*¹National University "Kyiv-Mohyla Academy",
Hrygorija Skorovody Str., 2, 04655 Kyiv, Ukraine
e-mail: natalie.syrota@gmail.com;*

*²Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Science of Ukraine,
Murmanska Str., 5, 02660 Kyiv, Ukraine*

Literature sources related to 2-oxopyridine-3-carboxylic acids, their benzo- and heteroannulated analogues as promising scaffolds in the leader-oriented synthesis of bioactive compounds have been analyzed. Among 5-substituted 1,2-dihydro-2-oxo-pyridine-3-carboxylic acids, cytotoxic and antibacterial agents have been found and among corresponding 3-carboxamides substances with a wide range of affinity and functional activity against cannabinoid receptors have been discovered. These results have become the starting point for developing a synthetic approach to new structures, in which a fragment of the indicated acid is annulled with a pharmacophore 1,2,3-triazole ring. For this purpose, the reaction of N-Boc-4-amino-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde with malonic acid was investigated. It was found that 4 hours of heating the reagents in acetic acid at 100 °C in the presence of 10% pyrrolidine leads to the obtainment of 5-oxo-4,5-dihydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine-6-carboxylic acids with yields of 61–66%, which have not been described in the literature yet. Nevertheless, the use of Meldrum's acid, a synthetic equivalent of malonic acid, in this process is much more effective and allows to increase the yields of target compounds to 91–94% in similar conditions. The paper describes the probable schemes of the revealed transformations and notes the influence of the corresponding intermediates on the selectivity of the cyclization stage. The structure of the synthesized compounds was confirmed by the results of measurements of IR, ¹H (¹³C) NMR and chromato-mass spectra. In particular, the IR spectra are characterized by the bands of valence vibrations of the groups NH (3142–3154 cm⁻¹), C = O (1707–1725 cm⁻¹) and COOH (2645–2884 cm⁻¹). An important proof of the formation of the pyridine nucleus during cyclization is the presence in the ¹H NMR spectra of H⁷ protons in the range of 8.42–9.04 ppm, and in the ¹³C NMR spectra – five signals of this cycle.

Keywords: 4-amino-1,2,3-triazol-5-carbalehides, malonic acid, Meldrum's acid, [1,2,3]-triazolo-[4,5-b]pyridine-6-carboxylic acid, Friedlander's reaction.

Стаття надійшла до редколегії 12.10.2020

Прийнята до друку 18.05.2021