

На правах рукописи



Байкова Светлана Олеговна

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИЛМОЧЕВИНЫ КАК "СКРЫТЫЕ" ИЗОЦИАНАТЫ В
РЕАКЦИЯХ С *N*- И *O*-НУКЛЕОФИЛАМИ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Боярский Вадим Павлович

Официальные оппоненты: **Голованов Александр Александрович**, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тольяттинский государственный университет», начальник научно-исследовательской лаборатории №13 им. С. П. Коршунова «Органический синтез и анализ»

Колобов Алексей Владиславович, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет», профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «**Национальный исследовательский Томский политехнический университет**»

Защита состоится 17 мая 2023 года в 16-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://technolog.edu.ru/filecat/446>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат разослан «___» марта 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Введение в молекулы органических соединений пиридин-2-илкарбамоильного фрагмента является задачей, представляющей интерес как с точки зрения медицинской химии, так и материаловедения. На сегодняшний день имеется множество примеров применения пиридинсодержащих карбаматов и мочевины в качестве потенциальных терапевтических агентов для лечения онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и других социально значимых заболеваний, лигандов в металлокомплексных катализаторах, органических хемосенсоров, переносчиков ионов, а также в качестве люминесцентных меток.

Одним из основных современных методов синтеза замещенных карбаматов и несимметричных мочевины является реакция изоцианатов с соответствующими нуклеофилами. Этот метод универсален и позволяет достаточно широко варьировать используемые нуклеофилы. Его главные недостатки – это присущая изоцианатам токсичность, высокая стоимость и их малый ассортимент в коммерческих источниках. В связи с этим были предложены методы получения изоцианатов *in situ* путем использования «скрытых» (блокированных) изоцианатов. «Скрытые» изоцианаты – это органические соединения, которые могут выступать синтетическими эквивалентами изоцианатов. Благодаря широкому разнообразию гораздо более безопасных, устойчивых при хранении и легких в обращении исходных реагентов такой подход приобретает ключевое значение. Поэтому применение его для синтеза пиридин-2-илзамещенных карбаматов и мочевины является актуальной синтетической задачей.

Степень разработанности темы

В промышленности блокированные изоцианаты успешно применяют как отвердители клеев, лаков и красок, а также как модификаторы, улучшающие термостойкость и другие свойства материала в производстве полиуретанов. Сейчас этот подход приобретает значение и для лабораторной практики. В частности, описаны примеры использования в качестве «скрытых» изоцианатов ацетоацетанилидов, карбаматов, оксамовых кислот, а также стерически нагруженных арилдиалкилзамещенных или триалкилзамещенных мочевины. Важно отметить, что в этих работах не рассматривалось использование «скрытых» изоцианатов, содержащих гетероароматические фрагменты.

Цели и задачи

Цель данного диссертационного исследования – разработка новых методов синтеза пиридин-2-илкарбаматов и пиридин-2-илмочевины, основанных на использовании пиридин-2-илсодержащих «скрытых» изоцианатов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Синтезировать серию исходных *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевины с различными заместителями в пиридиновом кольце и различными алкильными группами.
2. Провести реакции *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевины со спиртами и аминами в различных условиях и проанализировать результаты.

3. Оптимизировать условия проведения изученных реакций, определить границы применимости и круг возможных субстратов.
4. Выявить факторы, влияющие на реакционную способность *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин.
5. Предложить механизмы исследуемых превращений *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин в продукты реакции.
6. Рассмотреть пути дальнейших превращений функционализированных пиридин-2-илмочевин.

Научная новизна

Обнаружено, что при микроволновой или термической активации *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин реагируют по электрофильному уреидному атому углерода, выступая в роли «скрытых» изоцианатов.

При взаимодействии *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с *O*-, а также с *N*-нуклеофилами получен большой массив не описанных ранее пиридин-2-илкарбаматов и пиридин-2-илмочевин.

Установлена взаимосвязь между NH-кислотностью мочевины и их склонностью к образованию изоцианатов.

Показано, что *N*-оксиды пиридин-2-илмочевин также способны к генерированию изоцианатов, которые вступают во взаимодействие с нуклеофильными реагентами аналогичным образом.

Установлено, что продукты взаимодействия *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с эфирами антраниловых кислот и 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилатом способны к дальнейшей циклизации, протекающей с образованием 3-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан метод получения пиридин-2-илкарбаматов из соответствующих пиридин-2-илмочевин, а также метод получения труднодоступных другими путями *N*-(арил)- или *N*-(алкил)-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин. Установлено, что кислотность незамещенного NH вносит определяющий вклад в реакционную способность *N*-(пиридин-2-ил)мочевин, что является важным для понимания механизма использования мочевины в качестве «скрытых» изоцианатов. В ходе работы изучена реакционная способность большого числа спиртов и мочевины, показано влияние электронных и стерических факторов на их реакционную способность, а также установлены возможные побочные реакции и способы их подавления. Разработанные протоколы могут быть эффективно применены для введения пиридин-2-илкарбамоильного фрагмента в состав органических соединений.

С помощью разработанных методов синтезированы структурно-разнообразные функционализированные пиридины, представляющие интерес для биомедицинских исследований в качестве потенциальных ингибиторов ряда фармакологически значимых ферментов: IX и XII изоформ карбоангидразы человека (*hCAIX* и *hCA XII*) и растворимой эпоксидгидролазы (*sEH*).

Методология и методы исследования

Для установления и подтверждения строения синтезированных в работе соединений использовались методы спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрии высокого разрешения. Для некоторых соединений структура дополнительно подтверждена при помощи РСА. Выделение и очистка полученных

соединений проводилась общепринятыми методами органической химии, такими как перекристаллизация, перегонка, колоночная хроматография. Для контроля и оптимизации условий протекания реакций использовали методы спектроскопии ЯМР ^1H , газовой хромато-масс-спектрометрии, тонкослойной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту

- Способ активации *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин;
- Способ синтеза *N*-(пиридин-2-ил)карбаматов;
- Способ синтеза *N*-(арил)- и *N*-(алкил)-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин;
- Способ синтеза 3-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов;
- Механизм взаимодействия *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин со спиртами и аминами, включающий промежуточное образование изоцианатов.

Степень достоверности и апробация работы

Представленные в работе положения, выносимые на защиту, научно обоснованы и надежно подтверждены экспериментальными результатами. Все физико-химические измерения проводились с использованием современного сертифицированного оборудования в Научном парке Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества»).

Материалы диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Международная научная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», 18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург; XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021», 6–10 сентября 2021 г., Санкт-Петербург; Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: Традиции и Современность», 8–11 октября 2021 г., Сочи; Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», 12–16 октября 2021 г., Сочи; Всероссийская конференция по естественным и гуманитарным наукам с международным участием «Наука СПбГУ – 2022», 21 ноября 2022 г., Санкт-Петербург.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проекты 19-13-00008 и 22-73-10031.

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Scopus и Web of Science, а также тезисы 4 докладов на всероссийских и международных конференциях.

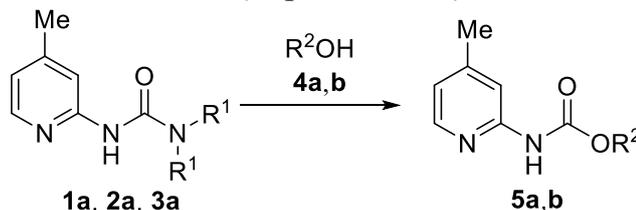
Диссертационная работа выполнена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения, списка цитируемой литературы (208 источника), содержит 15 рисунков, 52 схемы и 2 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Взаимодействие *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с *O*-нуклеофилами

Для определения реакционной способности *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин в реакции со спиртами было проведено взаимодействие 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевин **1a** и спиртов **4a** и **4b**, при этом было обнаружено, что в растворе селективно образуются соответствующие (4-метилпиридин-2-ил)карбаматы **5a** и **5b** (Таблица 1). Принимая во внимание тот факт, что спирты интенсивно поглощают микроволновое излучение, было принято решение проводить данное взаимодействие в микроволновом реакторе. В данном случае, использование СВЧ излучения позволило сократить время реакции с 18 ч до 1 ч. При подборе оптимальных условий исследуемого взаимодействия было установлено, что наиболее эффективное сочетание условий – это 120 °С, 1 ч. При проведении реакции при более низкой температуре конверсия исходной мочевины **1a** заметно снижалась. Увеличение времени приводило к тому, что реакция протекала менее селективно, в реакционной смеси детектировался 2-амино-4-метилпиридин. Лучшими уходящими группами оказались морфолин и пиперидин. Для дальнейшей работы использовались более доступные производные пиперидина.

Таблица 1 – Подбор оптимальных условий проведения реакции синтеза *N*-(пиридин-2-ил)карбаматов из *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин



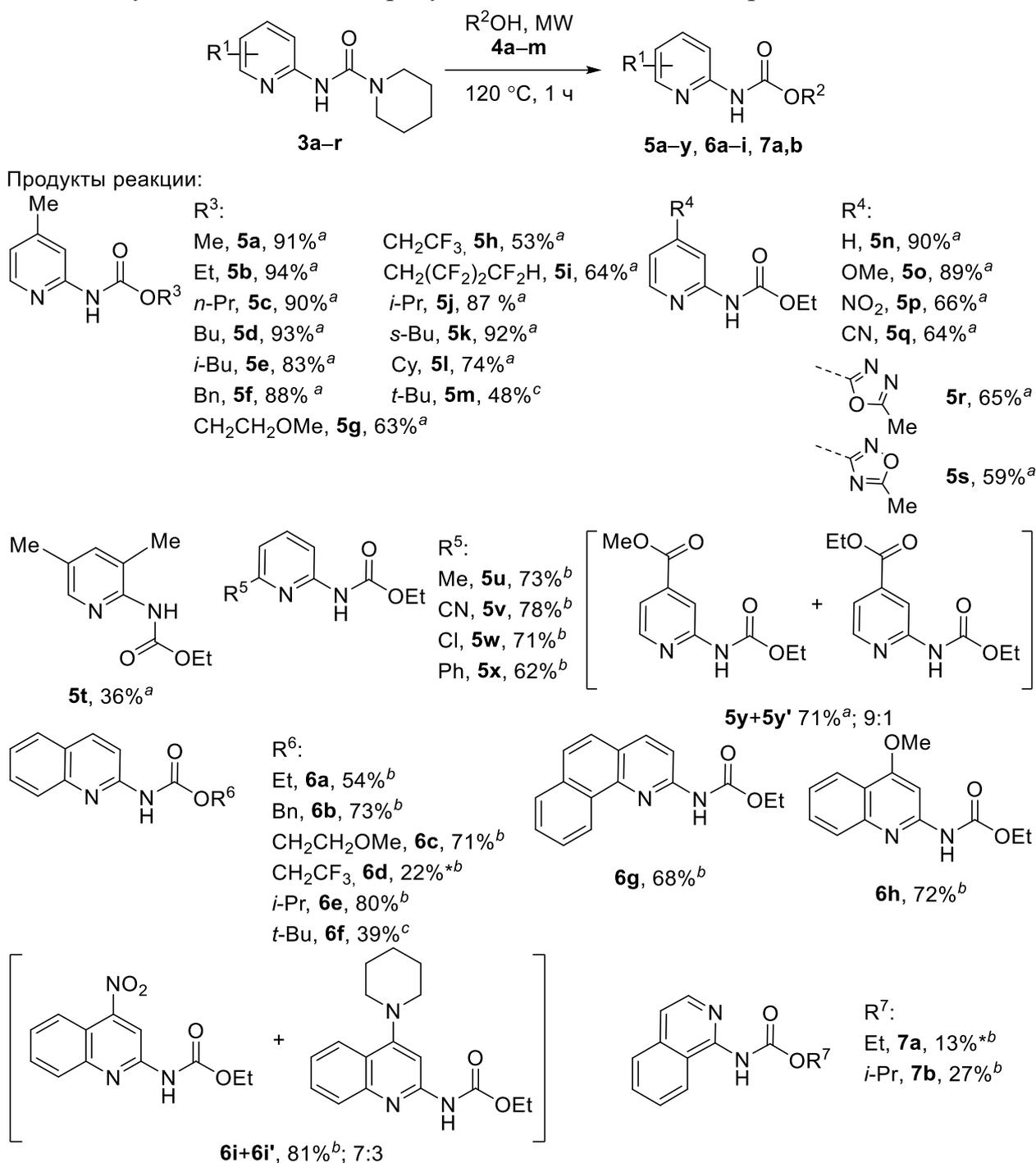
№	NR ¹ ₂	R ²	T, °C	Время, ч	Конверсия, % ^a
1 ^b	NMe ₂	Me	70	18	35
2 ^b		Et	120	18	93
3 ^b		Et	120	10	78
4 ^c		Et	120	1	87
5 ^c		Et	80	1	8
6 ^c		Et	100	1	38
7 ^c		Et	120	1	95
8 ^c			Et	120	1
9 ^c	Et		120	0.5	92
10 ^c	Et		120	2	97 ^d

^aКонверсия определена по данным ЯМР ¹H спектроскопии. ^bНагревание на масляной бане.

^cРеакция в проводилась в микроволновом реакторе. ^dВ реакционной смеси присутствовал 2-амино-4-метилпиридин.

С целью более глубокого изучения закономерностей протекания реакции на примере взаимодействия с *N*-(4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамидом **3a** была рассмотрена реакционная способность различных спиртов (Схема 1). Обнаружено, что все рассмотренные спирты (в том числе, вторичные и третичные)

вступали в реакцию с *N*-(4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамидом **3a**, образуя соответствующие карбаматы. При этом существенные отличия в реакционной способности первичных и вторичных спиртов не были выявлены. Соответствующие карбаматы **5a–f** и **5j–m** были получены с выходами от хороших до отличных (74–94%). В то же время спирты, содержащие электроноакцепторные заместители, показали меньшую реакционную способность, и выходы продуктов **5g–i** составили 53–64%. Самую низкую активность продемонстрировал *tert*-бутиловый спирт – относительно удовлетворительный выход продукта **5m** в 48% был получен только при увеличении времени реакции до 5 часов. К сожалению, дальнейшее увеличение времени реакции приводило лишь к увеличению количества соответствующего побочного продукта – 2-амино-4-метилпиридина.



Время реакции: а) 1 ч; б) 3 ч; в) 5 ч. *Выход определен по данным ЯМР ¹H спектроскопии.

Схема 1 – Взаимодействие *N*-(пиридин-2-ил)мочевин со спиртами

Было проанализировано влияние заместителей в пиридиновом кольце. Наличие или отсутствие электронодонорных заместителей в положении 4 пиридинового кольца не влияет на результат реакции, однако электроноакцепторные группы (NO_2 , CN , CO_2Me , 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолы) в пиридиновом кольце уменьшают выход целевых карбаматов **5p–s**. Также на реакционную способность мочевины негативно влияют заместители в положении 6. В этом случае для более полной конверсии время реакции было увеличено до 3 часов, что позволило достичь приемлемых выходов (62–78%). Интересно то, что *N*-(3,5-диметилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид **3h** давал целевой карбамат **5t** с низким выходом (36%), однако увеличение времени реакции в этом случае оказалось нецелесообразно, так как за 1 ч исходная мочевина почти полностью реагирует, но основным продуктом реакции является 3,5-диметилпиридин-2-амин. В случае метоксикарбонильного заместителя в пиридиновом кольце в процессе реакции с этанолом произошла его частичная переэтерификация, и полученный продукт представлял смесь двух сложных эфиров – метилового **5y** (69%) и этилового **5y'** (9%). Это означает, что для применения данного метода в подобных случаях предпочтительно совпадение алкильных остатков в сложноэфирном и карбаматном фрагментах.

Также была исследована реакционная способность хинолин-2-ил- (**3n–q**) и изохинолин-1-илзамещенных (**3r**) мочевины. В целом, реакционная способность хинолин-2-илпроизводных оказалась ниже, чем незамещенных и 4-замещенных пиридиновых и сопоставима с 6-замещенными пиридин-2-илмочевинами. При увеличении времени протекания реакции до 3 ч были получены карбаматы **6a–i** с выходами от средних до хороших. Однако реакция проходила менее селективно, и меньший выход соответствующих карбаматов связан с большим количеством побочных продуктов (2-аминохинолинов). Следует обратить внимание также на то, что нитрогруппа в 4-нитрохинолиновом фрагменте была частично замещена пиперидином, который выделялся в процессе реакции. В случае с изохинолин-1-ил замещенными мочевинами основным продуктом оказался 1-аминоизохинолин, тогда как выход целевых карбаматов **7a** и **7b** был весьма мал.

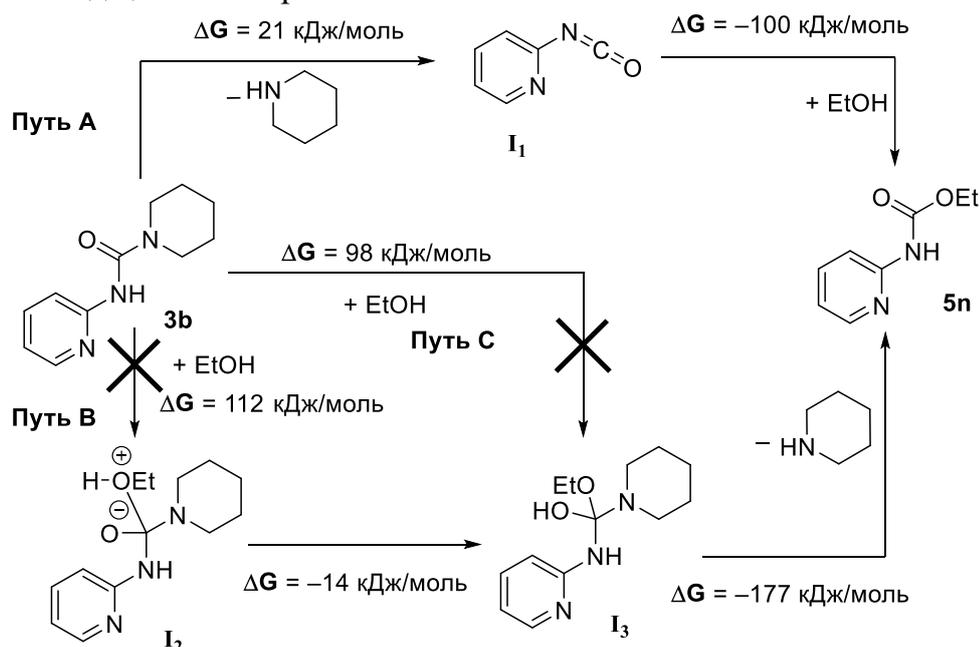


Рисунок 1 – Возможные пути протекания реакции. Изменения свободной энергии Гиббса отдельных стадий были рассчитаны методом DFT B3LYP/6–311+G(2d,2p)

Можно предположить, как минимум 3 пути протекания данного взаимодействия (пути А, В, С). Расчеты, выполненные доцентом кафедры органической химии СПбГУ Ириной Алексеевной Боярской, показали, что путь А, через образование 2-изоцианатопиридина **11**, значительно более выгоден, чем два других возможных (Рисунок 1).

Образование изоцианата (первая стадия пути А) было подтверждено экспериментально. После нагревания мочевины **3a** с фенилизоцианатом **8** (для связывания выделяющегося пиперидина) в толуоле в реакционной смеси методом масс-спектрометрии были зафиксированы соответствующие продукты реакции: 2-изоцианато-4-метилпиридин **9** и *N*-фенилпиперидин-1-карбоксамид **10** (Схема 2). Таким образом, был сделан вывод о том, что при микроволновой или термической активации *N*-(пиридин-2-ил)мочевины при взаимодействии со спиртами выступают в роли «скрытых» изоцианатов (путь А).

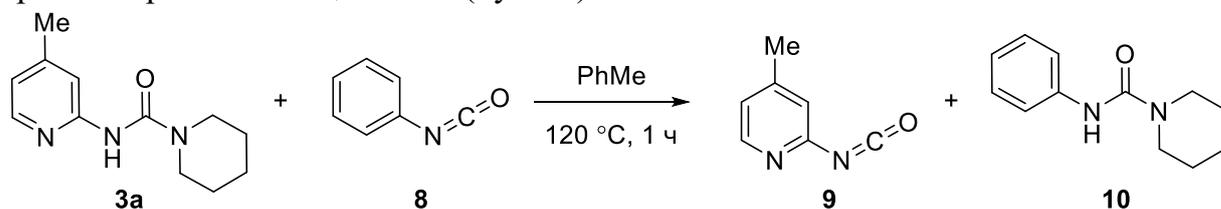


Схема 2 – Взаимодействие *N*-(4-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид с фенилизоцианатом

2. Взаимодействие *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с *N*-нуклеофилами

В продолжение исследования свойств *N*-(пиридин-2-ил)мочевин как «скрытых» изоцианатов, мы рассмотрели их взаимодействие с различными первичными и вторичными аминами.

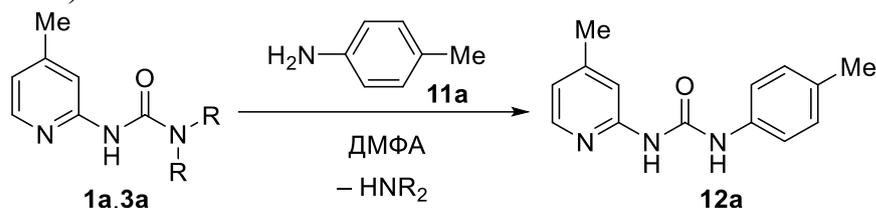
2.1 Разработка метода синтеза *N*-арил- и *N*-алкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин при взаимодействии *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с аминами

Для определения реакционной способности *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин в реакции с аминами было проведено взаимодействие мочевины **3a** с *n*-толуидином **11a** в среде ДМФА и обнаружено, что оно приводит к продукту переаминирования – 1-(4-метилпиридин-2-ил)-3-(*n*-толил)мочевине **12a** – наряду с неидентифицированными побочными продуктами (Таблица 2, № 1).

В результате последующей оптимизации условий реакции было установлено, что замена в исходной мочевины пиперидинового фрагмента на диметиламинный позволяет упростить выделение и очистку продукта, поскольку образующийся диметиламин покидает реакционную среду в газообразном виде. С учетом этого, а также того, что диметилцианамид (прекурсор синтеза исходной диалкилмочевины) более доступен по сравнению с пиперидин-4-карбонитрилом, в дальнейших исследованиях использовались *N,N*-диметилмочевины.

Было исследовано влияние температуры, количества амина, и времени проведения реакции на выход продукта переаминирования (Таблица 2). Оказалось, что наилучший выход продукта достигается при использовании 20% избытка *n*-толуидина и проведении синтеза в ДМФА или без растворителя при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 20 ч.

Таблица 2 – Подбор оптимальных условий проведения реакции переаминирования *N*-(пиридин-2-ил)мочевин

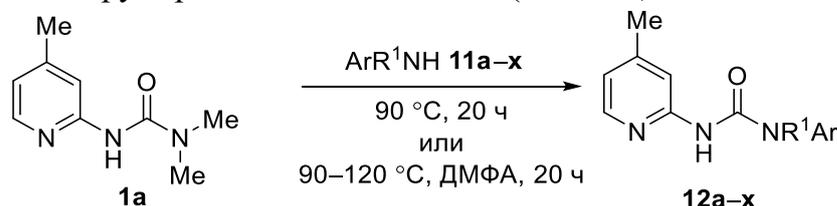


№	R	Кол-во экв. 11a	T, °C	Время, ч	Выход 12a, % ^a
1		1.5	120	20	77*
2	Me	1.5	120	20	97
3	Me	1.5	60	20	30
4	Me	1.5	80	20	90
5	Me	1.5	90	20	98
6	Me	1.5	100	20	98
7	Me	1.2	90	20	98
8	Me	1.0	90	20	95
9	Me	1.2	90	15	95
10^b	Me	1.2	90	20	98

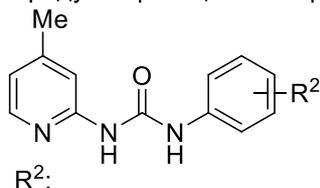
^aВыходы определены по данным ЯМР ¹H спектроскопии. ^bРеакция без ДМФА.

*Конверсия 3a – 98%, в остальных случаях конверсия 1a совпадает с выходом 12a.

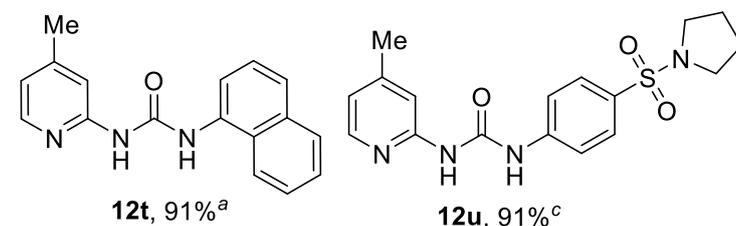
После завершения подбора условий в реакцию переаминирования был вовлечен широкий круг ароматических аминов (Схема 3).



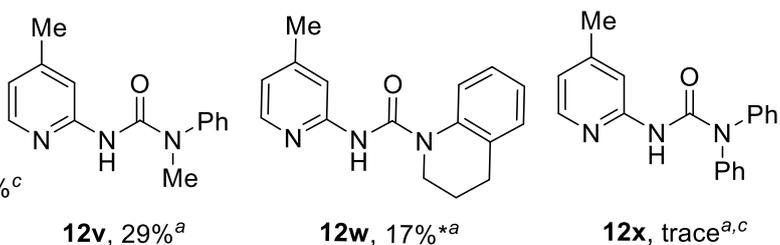
Продукты реакции из первичных ариламинах:



- p*-Me, **12a**, 86%^a *p*-Br, **12k**, 93%^a
 H, **12b**, 82%^a *p*-Cl, **12l**, 92%^a
o-Me, **12c**, 83%^a *p*-F, **12m**, 80%^a
 2,6-Me, **12d**, 82%^a *p*-I, **12n**, 86%^a
o-NH₂, **12e**, 71%^b *p*-CF₃, **12o**, 88%^c
 2,4-Cl, **12f**, 88%^c *p*-NO₂, **12p**, 88%^c
m-Me, **12g**, 87%^a *p*-CN, **12q**, 85%^c
m-Br, **12h**, 87%^a *p*-COOEt, **12r**, 93%^c
m-Cl, **12i**, 87%^a *o*-Ph, **12s**, 93%^b
p-OMe, **12j**, 96%^a



Продукты из вторичных ариламинах:



Параметры реакции: а) 90 °C, 20 ч; б) ДМФА, 90 °C, 20 ч; с) ДМФА, 120 °C, 20 ч. *Выход определен по данным ЯМР ¹H спектроскопии.

Схема 3 – Исследование взаимодействия 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевин с ариламинами

В зависимости от физических свойств (в частности, температуры плавления) как исходных реагентов, так и получаемых продуктов реакцию проводили без растворителя или в растворе ДМФА.

При использовании в качестве нуклеофильных агентов ариламинов, содержащих электронодонорные, слабые электроноакцепторные группы или заместители в *орто*-положении, реакция протекает с образованием соответствующих мочевины **12a–e**, **12g–n** и **12s–t** с выходами от хороших до отличных без каких-либо затруднений. Примечательно, что в случае реакции с *орто*-фенилендиамином во взаимодействии участвует лишь одна аминогруппа, а вторая остается свободной.

Переаминирование с участием анилинов с сильными электроноакцепторными группами протекает значительно медленнее, так что в этих случаях температура реакции была увеличена до 120 °С.

Гетероциклические амины, в частности, 2-аминопиридин и 2-аминотиазол, практически не вступают в данное взаимодействие, по-видимому, ввиду низкой нуклеофильности. В качестве основного продукта в этих случаях была выделена симметричная 1,3-бис(4-метилпиридин-2-ил)мочевина **13** (Схема 4).

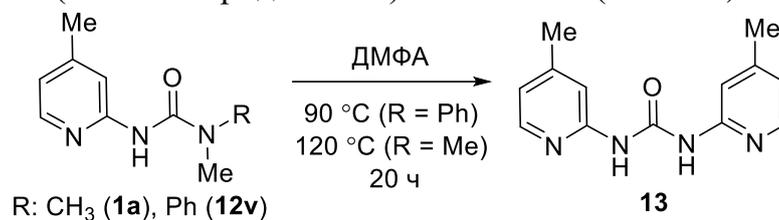


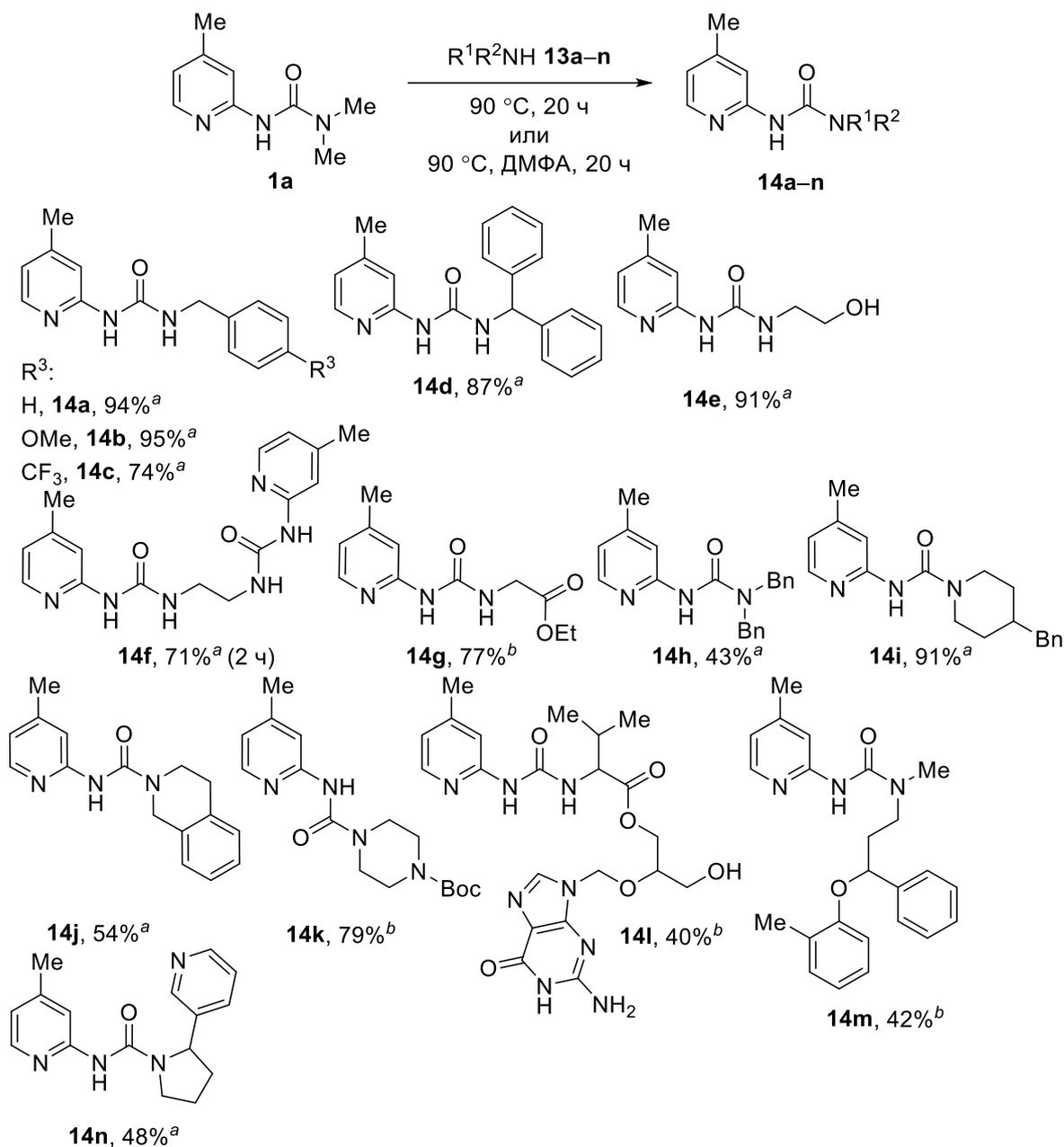
Схема 4 – Образование 1,3-бис(4-метилпиридин-2-ил)мочевины **13**

При взаимодействии 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевины с *N*-метиланилином и 1,2,3,4-тетрагидрохинолином целевые мочевины были получены с низкими выходами, кроме того, в реакционной смеси была вновь обнаружена симметричная 1,3-бис(4-метилпиридин-2-ил)мочевина **13**. Причем ее доля только возрастает при увеличении времени или температуры реакции. Было сделано предположение, что мочевины **12v** и **12w**, полученные из данных алкилариламинов, неустойчивы в условиях реакции, подобно исходным диалкилмочевинам. Дополнительный эксперимент подтвердил сделанное предположение, показав, что при нагревании выделенной 1-метил-3-(4-метилпиридин-2-ил)-1-фенилмочевины **12v** при 90 °С в течение 20 ч образуется тот же симметричный продукт **13**.

Недостаточную нуклеофильность проявил и дифениламин. После выдерживания при 90 °С в течение 20 часов были обнаружены лишь следовые количества целевого продукта, а при 120 °С основным продуктом оказалась симметричная 1,3-бис(4-метилпиридин-2-ил)мочевина **13**.

Далее была исследована реакционная способность первичных и вторичных алифатических аминов (Схема 5).

Обнаружено, что реакции с бензиламином и 4-метоксибензиламином протекают с высокими выходами (94–95%), тогда как в реакции с бензиламином, содержащим электроноакцепторную CF₃-группу выход продукта несколько снизился (74%). Тем не менее, нет необходимости повышать температуру до 120 °С, как в случае с анилинами, содержащими сильные электроноакцепторные заместители. Взаимодействие с бензгидриламином также позволило получить соответствующую мочевину **14d** с высоким выходом (87%).



Параметры реакции: а) 90 °С, 20 ч; б) ДМФА, 90 °С, 20 ч.

Схема 5 – Взаимодействие 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевины **1a** с алифатическими аминами

Оказалось, что моноэтаноламин в условиях реакции проявляет себя только как *N*-нуклеофил, а гидроксильная группа остается незатронутой.

Взаимодействие с этилендиамином (ЭДА) протекает неселективно. Кроме того, ЭДА оказался себя весьма активным, за 2 часа от начала реакции он полностью израсходовался на образование смеси моно- и дизамещенного продукта, причем дизамещенный продукт преобладал. При проведении реакции в соотношении исходной мочевины и ЭДА 2:1 дизамещенный продукт **14f** был выделен с выходом в 71%.

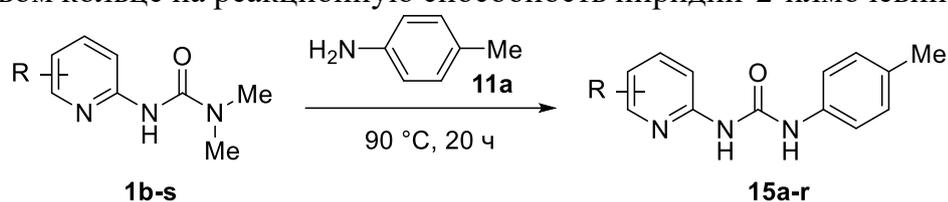
Возможно, ввиду существования в форме цвиттер-иона, аминокислота глицин показала низкую реакционную способность. В то же время, образование продукта **14g** с хорошим выходом (77%) с гидрохлоридом этилового эфира глицина оказалось

возможным без введения дополнительного основания. Продукт реакции переводили в форму свободного основания обработкой реакционной смеси триэтиламином.

Реакция 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевины **1a** с 4-бензилпиперидином протекает с отличным выходом (91%). На примере реакции с *N*-трет-бутоксикарбонилпиперазином показано, что защитная группа остается без изменений в условиях реакции, при этом целевой продукт **14k** получен с хорошим выходом. Целевые мочевины из дибензиламина (**14h**) и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**14j**) были получены с меньшими выходами (43% и 54%).

Было проведено взаимодействие с фармацевтическими субстанциями (томоксетин и валганцикловир) и природным соединением (норникотин). При этом валганцикловир и томоксетин использовались в гидрохлоридных формах с последующим удалением HCl. Во всех трех случаях соответствующие мочевины **14l–n** были синтезированы с умеренными выходами (40–48%).

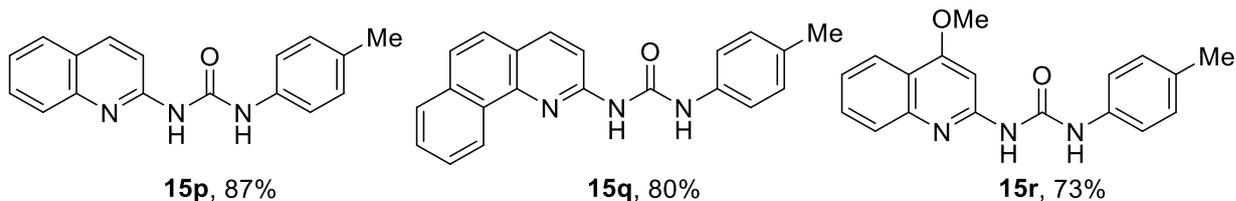
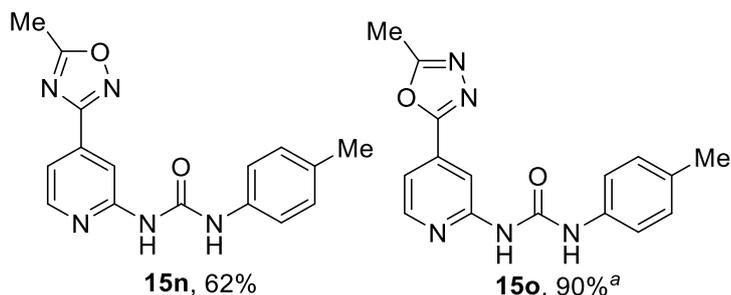
Следующим этапом работы было изучение влияния заместителей в пиридиновом кольце на реакционную способность пиридин-2-илмочевин (Схема 6).



Продукты реакции:

R:

6-Me, 15a , 86%	5-CN, 15g , 81%
6-CN, 15b , 65%	3,5-(Me) ₂ , 15h , 89%
6-Bn, 15c , 82%	5-Me, 15i , 78%
6-Cl, 15d , 78%	4-OMe, 15j , 83%
6-Ph, 15e , 74%	4-CN, 15k , 74%
H, 15f , 86%	4-COOMe, 15l , 80%
	4-NO ₂ , 15m , 76%



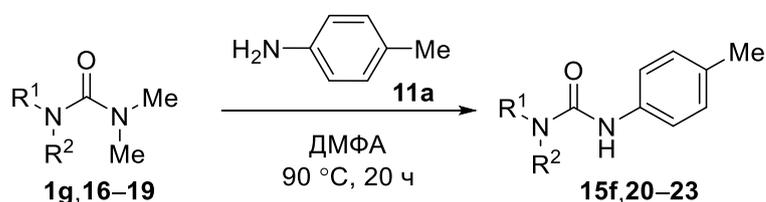
^aВ качестве растворителя использовали ДМФА.

Схема 6 – Взаимодействие 1,1-диметил-3-(пиридин-2-ил)мочевин, содержащих различные заместители в пиридиновом кольце, с *n*-толуидином

Во всех случаях реакция протекала с выходами от хороших до отличных. Критического влияния электронных или стерических эффектов заместителей на результат реакции в данных условиях обнаружено не было.

Для того, чтобы показать практическое значение разработанного метода, было выполнено масштабирование синтеза 1-(4-метилпиридин-2-ил)-3-(*n*-толил)мочевины **12a** до граммовой загрузки исходной 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевины **1a**. Целевая мочевина **12a** была получена с выходом 79% (Схема 7).

было выдвинуто предположение, что активационный барьер этой стадии определяется NH-кислотностью исходной мочевины. Чтобы подтвердить или опровергнуть это, была проведена серия экспериментов по взаимодействию *n*-толуидина **11a** с различными 1,1-диметил замещенными мочевины – 1,1-диметил-3-(пиридин-2-ил)мочевиной **1g**, 1,1-диметил-3-фенилмочевиной **16**, 1,1-диметил-3-(4-нитрофенил)мочевиной **17**, 1,1-диметил-3-(пиридин-4-ил)мочевиной **18**, 1,1,3-триметил-3-(пиридин-2-ил)мочевиной **19** (Схема 8). Как и ожидалось, замена пиридинного заместителя на фенильный привела к сильному снижению реакционной способности. Аналитический выход 1-(*n*-толил)-3-фенилмочевины **20** (по данным ЯМР ^1H) составил только 32%. Пиридин-4-ил- и 4-нитрофенилмочевины продемонстрировали более высокую реакционную способность (выход 75%), но меньшую, чем пиридин-2-ил. При взаимодействии *n*-толуидина с полностью замещенной 1,1,3-триметил-3-(пиридин-2-ил)мочевиной **19** какие-либо следы соответствующего продукта **23** обнаружены не были, что также подтверждает решающую роль NH-протона для реакционной способности *N*-(пиридин-2-ил)мочевин.



Продукты реакции:

R¹: 2-Пу; R²: H, **15f**, 99%

R¹: Ph; R²: H, **20**, 32%

R¹: 4-NO₂C₆H₄; R²: H, **21**, 75%

R¹: 4-Пу; R²: H, **22**, 75%

R¹: 2-Пу; R²: Me, **23**, 0% (нет взаимодействия)

Выход определен по данным ЯМР ^1H спектроскопии.

Схема 8 – Экспериментальная проверка выдвинутого предположения

2.2 Применение разработанного метода для синтеза новых функционализированных пиридинов

В рамках диссертационного исследования на основании разработанного метода нами был выполнен синтез новых потенциальных ингибиторов ряда клинически релевантных ферментов, а именно IX и XII изоформ карбоангидразы человека (*hCA*), а также растворимой эпоксидгидролазы (*sEH*).

2.2.1 Синтез пиридин-2-илмочевин, содержащих первичный сульфамидный фрагмент

Карбоангидразы – семейство цинковых металлоферментов, которые катализируют обратимое образование угольной кислоты из двуокиси углерода и воды. Они играют жизненно важную роль во многих физиологических процессах. Основной класс ингибиторов карбоангидразы – сульфаниламиды. Многие их производные используются в клинической практике в качестве средств для лечения глаукомы, противосудорожных средств или диуретиков.

Ранее было показано, что мочевины, содержащие бензолсульфонамидный фрагмент, проявляют высокую ингибирующую активность в отношении IX и XII

изоформ карбоангидразы, участвующих в онкогенезе. Более того, отобранная в результате лабораторных исследований мочевино-лидер в настоящее время рассматривается в клинических испытаниях. При этом согласно литературным данным широкого изучения гетарилзамещенных аналогов (в частности, 4-(3-(пиридин-2-ил)уреидо)бензолсульфонамидов) клинического кандидата до сих пор проведено не было.

Разработанный нами метод позволил получить ряд пиридин-2-илмочевин, содержащих бензолсульфонамидный фрагмент **25a–z** с высоким разнообразием заместителей в пиридиновом кольце (Схема 9).

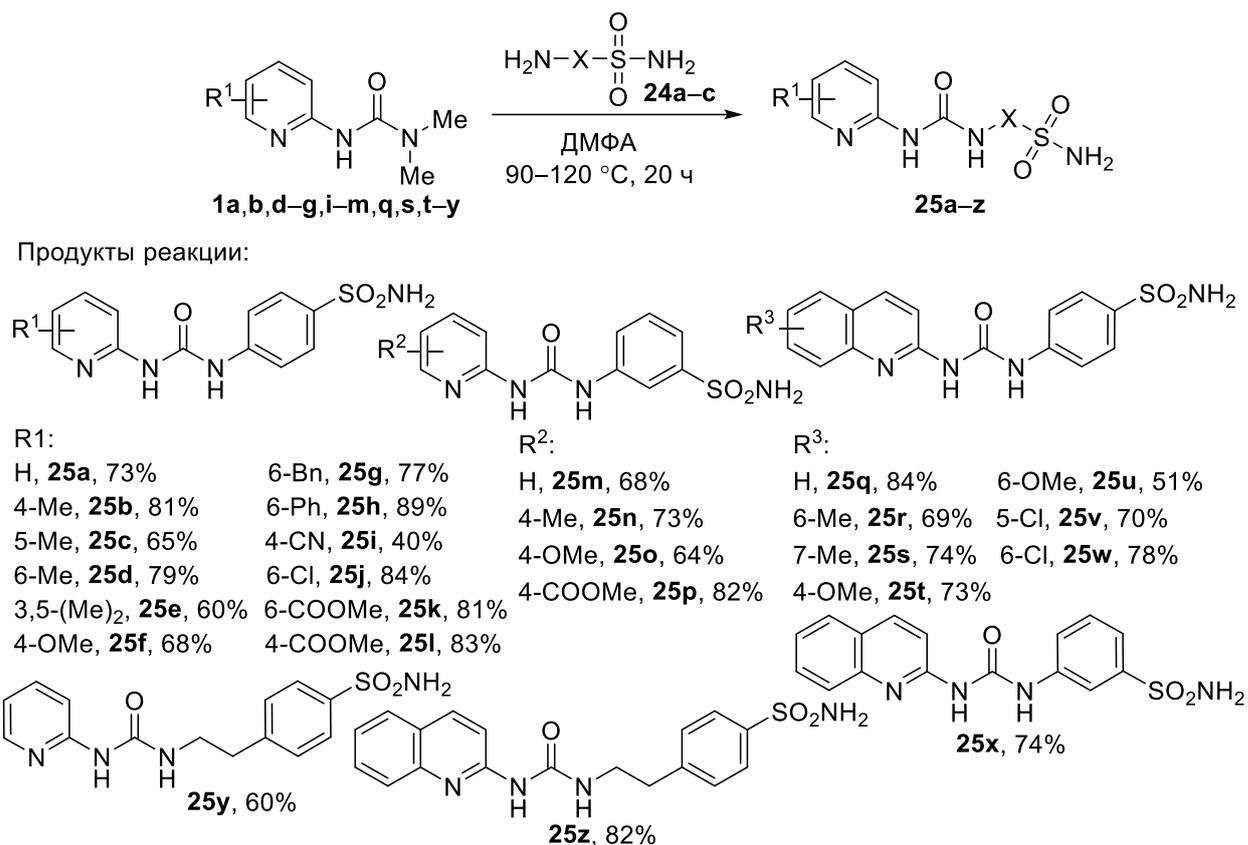


Схема 9 – Синтез пиридин-2-илмочевин, содержащих бензолсульфонамидный фрагмент

2.2.2 Синтез пиридин-2-илмочевин, содержащих высоколипофильные фрагменты

Известно, что 1,3-дизамещенные мочевины, в частности, содержащие высоколипофильные полициклические фрагменты (адамантильный, норборнильный и другие), проявляют активность в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы (sEH), позволяя влиять на гипертонические, воспалительные и болевые состояния в организме. «Липофильный якорь» в составе этих соединений облегчает транспортировку препарата через клеточные мембраны, позволяет эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер и увеличивает сродство к гидрофобным областям белковых комплексов. В то же время подобные заместители делают итоговую молекулу малорастворимой в высокополярных средах (в частности, в воде и в водных физиологических средах), что уменьшает ее биодоступность и, соответственно, снижает потенциальный терапевтический эффект. Одним из путей устранения данного недостатка может быть введение в

молекулу 1,3-дизамещенной мочевины в дополнение к высоколипофильному фрагменту полярного гетероциклического заместителя, что позволит увеличить гидрофильность молекул.

С этой целью для создания новых ингибиторов sEH на основе разработанного в рамках диссертационной работы метода получения несимметричных пиридин-2-илмочевин взаимодействием *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин **1g**, **1q** и **1z** с аминами **26a–i** был синтезирован ряд производных адамантана и норборнана **27a–h**, **28a–g**, **29a–g** (Схема 10).

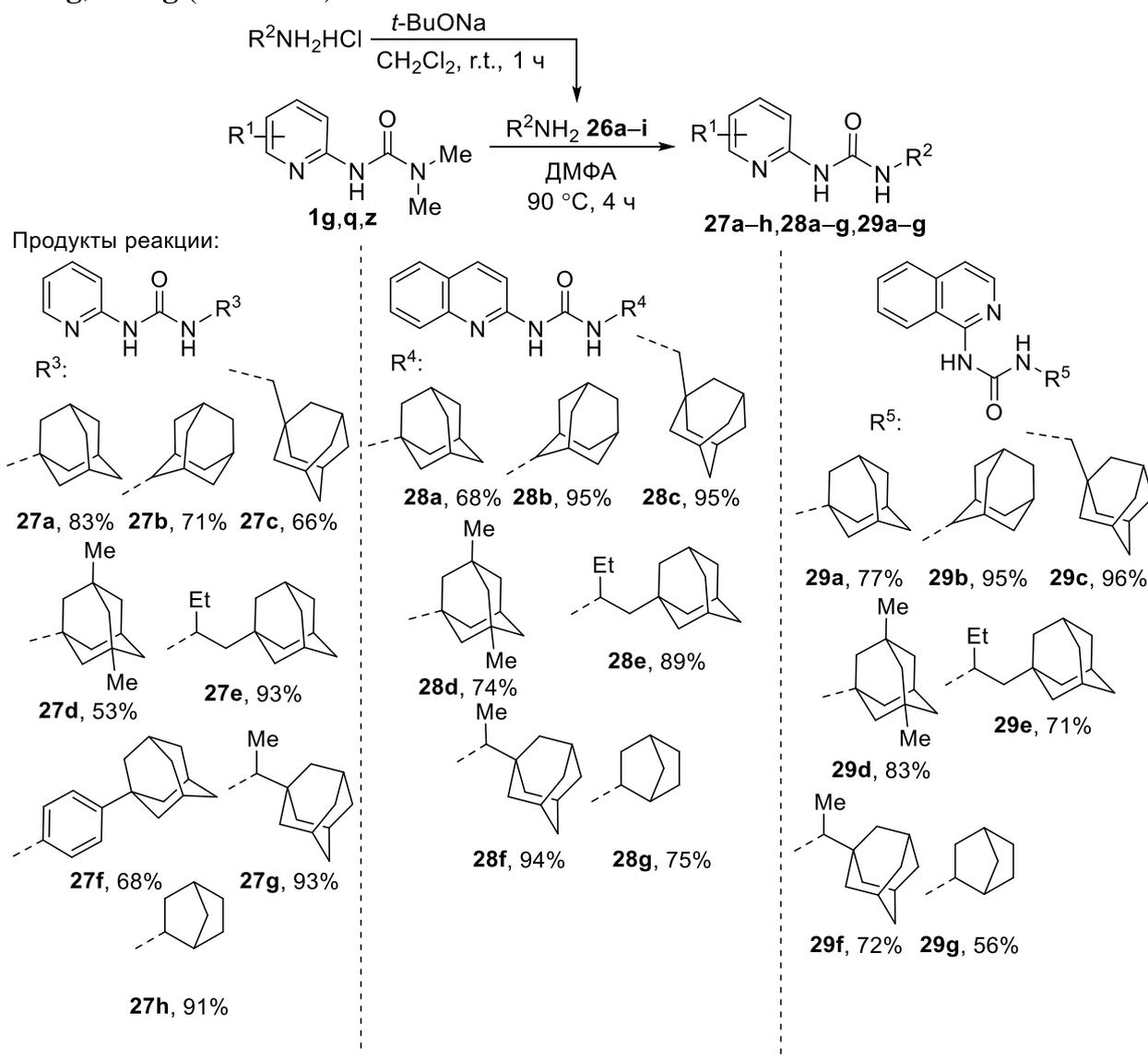


Схема 10 – Синтез пиридин-2-илмочевин, содержащих высоколипофильные фрагменты

2.3 Взаимодействие *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с производными антраниловых кислот, 2-амино-3-этоксикарбонилтиофенами

При изучении взаимодействия *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с этиловым эфиром антраниловой кислоты было обнаружено, что реакция не останавливается на стадии образования мочевины, а сопровождается последующей циклоконденсацией с образованием 3-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов (Схема 11).

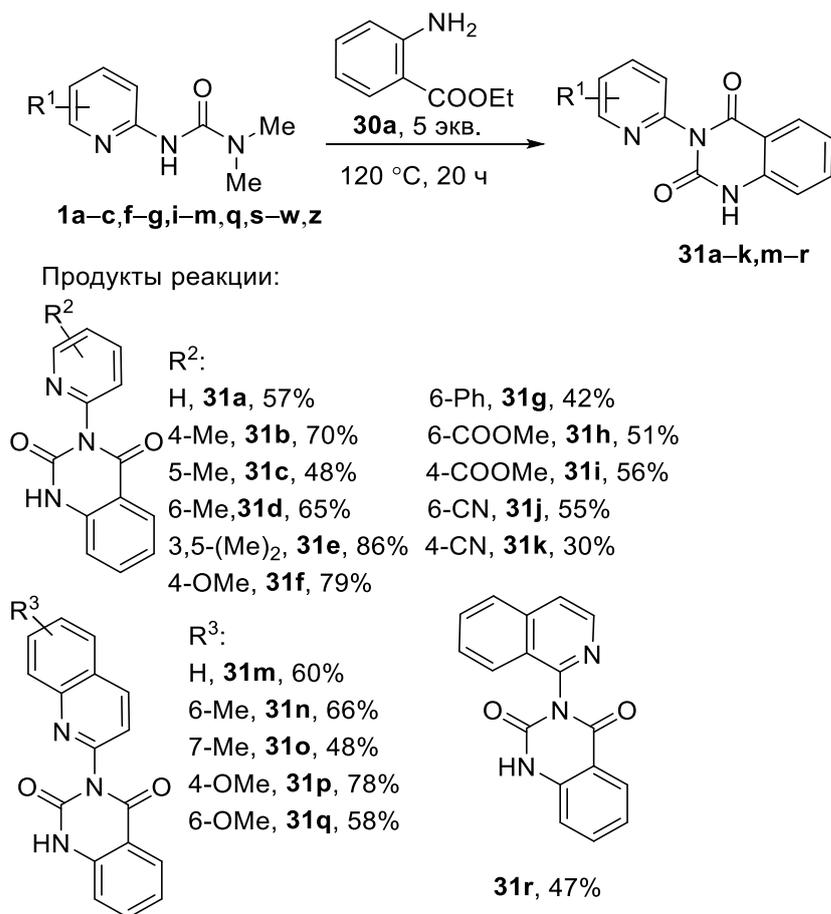


Схема 11 – Синтез 3-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов

Выходы реакции широко варьируются из-за большой чувствительности реакции к природе заместителей в пиридиновом кольце. Показано, что электронодонорные заместители в положении 4 и 5 пиридинового кольца положительно влияют на выход хиназолин-2,4-дионов. Наличие двух метильных групп в положениях 3 и 5 пиридинового кольца (*орто* и *пара* по отношению к атому азота уреидного фрагмента, вступающего в циклизацию) позволяет получить целевой продукт **31e** с наиболее высоким выходом (86%).

При отсутствии электронодонорных заместителей выход продуктов циклизации снижается. Пиридин-2-илмочевины, содержащие электроноакцепторные группы, еще менее активны в данном взаимодействии. Причем наличие электроноакцепторной цианогруппы в положении 5 (*пара* по отношению к атому азота уреидного фрагмента) полностью подавляет циклоконденсацию. В данном случае с выходом 40% был получен промежуточный продукт **31l** – этил 2-(3-(5-цианопиридин-2-ил)уреидо)бензоат. Более длительное нагревание этого продукта при 120 °C привело лишь к его деструкции до соответствующего 2-аминопиридина и исходного этилового эфира антралиновой кислоты **30a** (Схема 12).

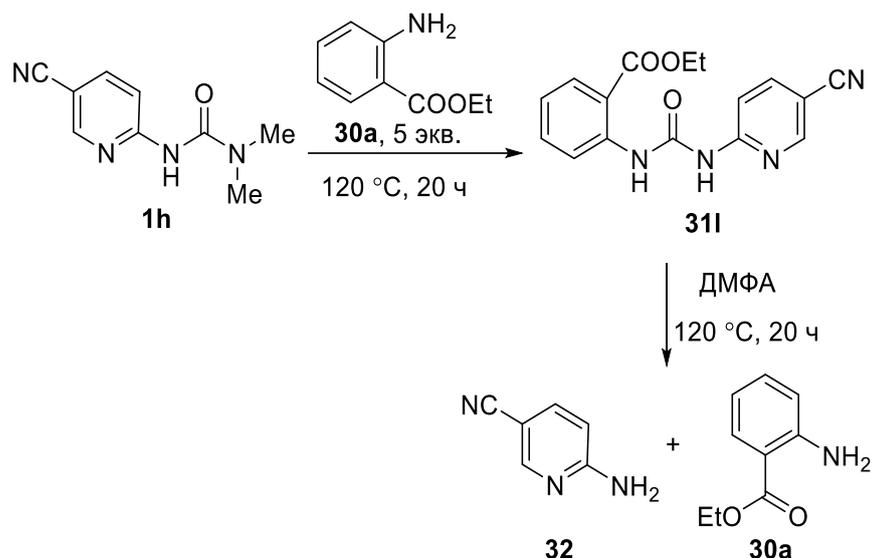


Схема 12 – Синтез и деструкция этил 2-(3-(5-цианопиридин-2-ил)уреидо)бензоата **31** в условиях реакции

Также негативно влияют на выход целевых хиназолин-2,4-дионов заместители в положении 6 исходной пиридин-2-илмочевины.

Оказалось, что в случае использования в качестве исходного амина этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата **33** реакция останавливается на стадии образования мочевины. Тогда был проведен поиск условий для осуществления циклоконденсации. Под действием *tert*-бутоксид натрия был получен хиназолиндион **35** (Схема 13).

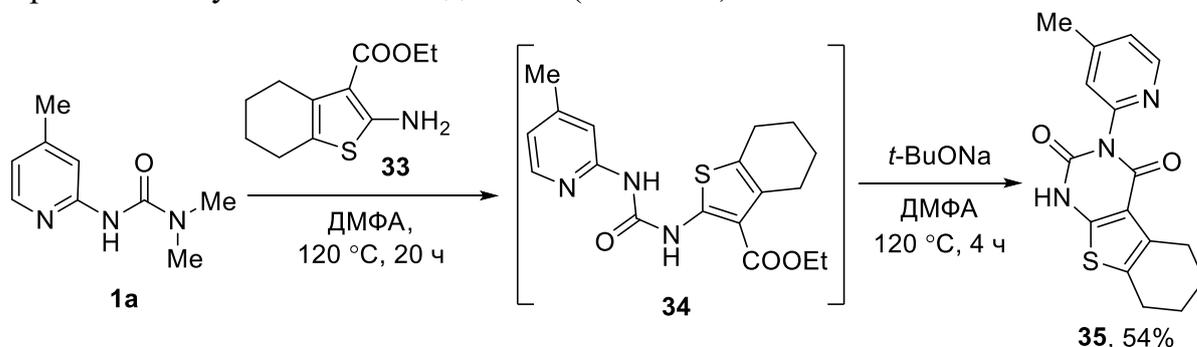


Схема 13 – Взаимодействие 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевины с 2-амино-3-этоксикарбонилтиофеном

2.4 Взаимодействие *N*-оксидов *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с аминами и спиртами

Реакция переаминирования была распространена также на *N*-оксиды *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин **36a–d** (Схема 14). Целевые *N*-оксиды **38a–t** были получены с выходами от 24 до 98%.

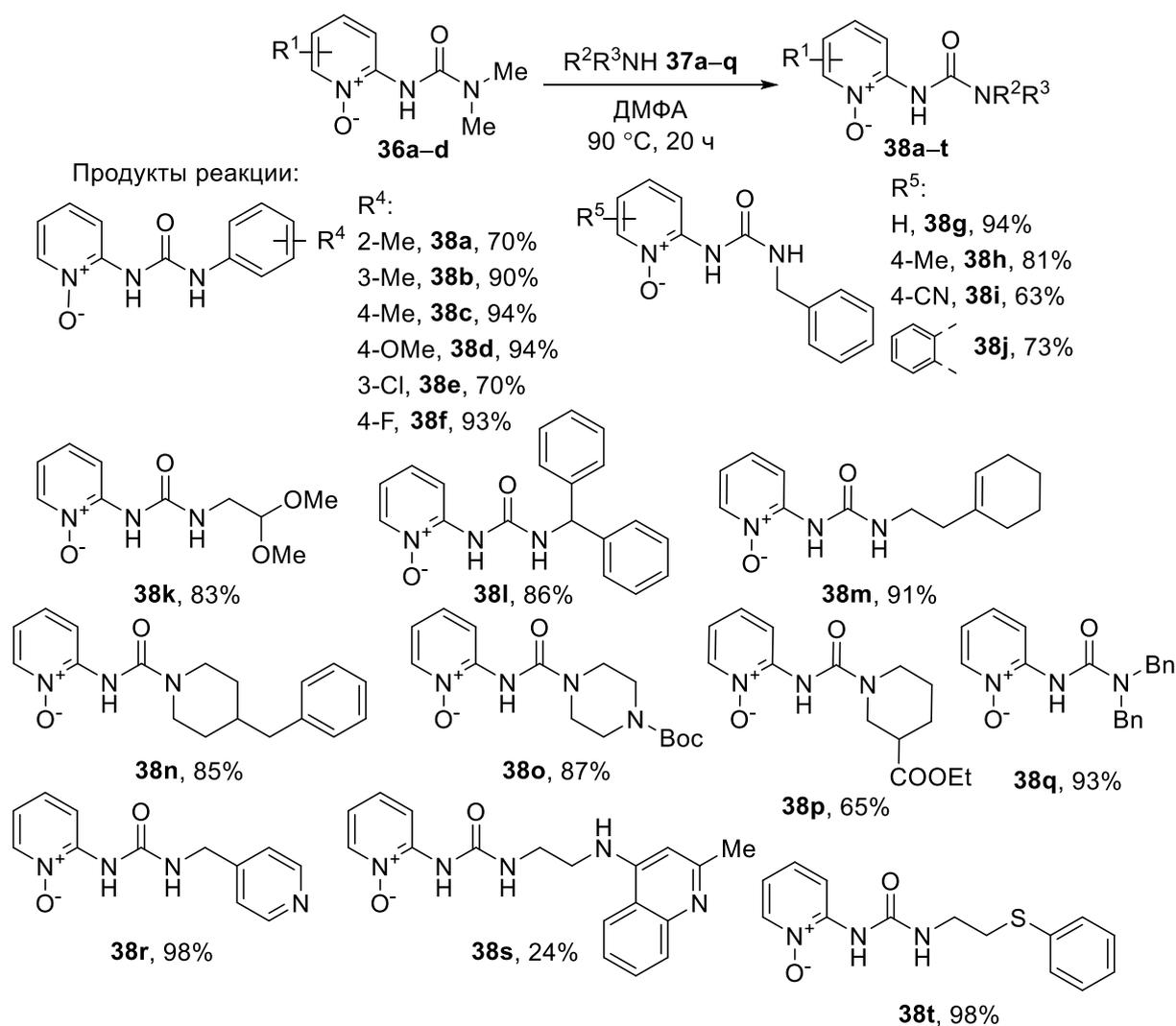


Схема 14 – Взаимодействие *N*-оксидов *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с аминами

Также было показано, что при взаимодействии 2-(3,3-диметилуреидо)пиридин 1-оксида **36a** со спиртами при 120 °С образуются соответствующие карбаматы **40a–c** с выходами 50–81% (Схема 15).

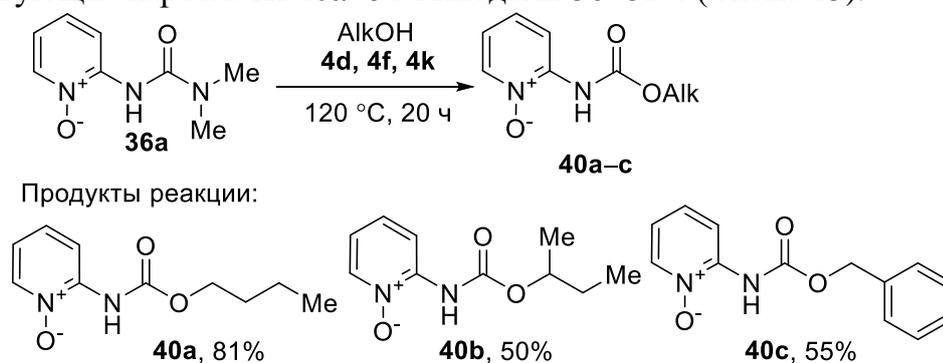


Схема 15 – Взаимодействие *N*-оксида *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин с *n*-бутанолом

Последующая модификация данных соединений по *N*-оксидному фрагменту позволит существенно расширить структурное разнообразие пиридин-2-илмочевин и карбаматов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что при микроволновой или термической активации *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевины способны выступать в роли «скрытых» изоцианатов.
2. Найдено, что при нагревании спиртового раствора *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин в микроволновом реакторе образуются соответствующие *N*-(пиридин-2-ил)карбаматы.
3. Показано, что *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)замещенные мочевины вступают во взаимодействие с арил- и алкиламинами с образованием *N*-(арил)- или *N*-(алкил)-*N'*-(пиридин-2-ил)-мочевин.
4. Установлена прямая взаимосвязь между NH-кислотностью *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)замещенных мочевины и их склонностью к образованию изоцианатов.
5. Обнаружено, что реакция *N,N*-диметил-*N'*-(пиридин-2-ил)замещенных мочевины с этиловым эфиром антралиновой кислоты протекает с образованием 3-(пиридин-2-ил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов без применения дополнительных реагентов и катализаторов.
6. Выяснено, что этил 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилат вступает во взаимодействие с 1,1-диметил-3-(4-метилпиридин-2-ил)мочевинной, однако реакция в указанном случае останавливается на стадии образования мочевины. Тем не менее, под действием основания *трет*-бутоксид натрия можно получить продукты циклоконденсации.
7. Показано, что *N*-оксиды *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин также могут выступать в качестве «скрытых» изоцианатов в реакции со спиртами и алифатическими и ароматическими аминами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kasatkina (Baykova), S.O. Catalyst-free synthesis of substituted pyridin-2-yl, quinolin-2-yl, and isoquinolin-1-yl carbamates from the corresponding hetaryl ureas and alcohols / S.O. Kasatkina (Baykova), K.K. Geyl, S.V. Baykov, I.A. Boyarskaya, V.P. Boyarskiy // Organic and Biomolecular Chemistry. – 2021. – Vol. 19. – №. 27. – P. 6059–6065.
2. Kasatkina (Baykova), S.O. “Urea to Urea” Approach: Access to Unsymmetrical Ureas Bearing Pyridyl Substituents / S.O. Kasatkina (Baykova), K.K. Geyl, S.V. Baykov, M.S. Novikov, V.P. Boyarskiy // Advanced Synthesis and Catalysis. – 2022. – Vol. 364. – №. 7. – P. 1295-1304.
3. Касаткина (Байкова), С.О. Синтез *N*-азинкарбматов из *N*-азинмочевин / С.О. Касаткина (Байкова), К.К. Гейль, С.В. Байков, В.П. Боярский // Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург : ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – С. 359 – 360.
4. Kasatkina (Baykova), S.O. Transamination of 1,1-dimethyl-3-(4-methylpyridin-2-yl)urea to unsymmetrical *N*-methylpyridin-2-yl-*N*-arylureas / S.O. Kasatkina (Baykova), S.V. Baykov, V.P. Boyarskiy // Mendeleev 2021. XII International Conference on Chemistry for Young Scientists: Book of Abstracts. Saint Petersburg, 2020. – P. 561.

5. Касаткина (Байкова), С.О. Амбифильность *N*-азинилмочевин в синтезе органических и металлоорганических соединений / С.О. Касаткина (Байкова), С.В. Байков, В.П. Боярский // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых "Органическая химия: традиции и современность": Сборник тезисов. Сочи, 2021. – С. 42.

6. Касаткина (Байкова), С.О. *N*-Азинилмочевины в реакциях с *O*- и *N*-нуклеофилами / С.О. Касаткина (Байкова), С.В. Байков, В.П. Боярский // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений "KOST-2021": Сборник тезисов. Сочи, 2021. – С. 212.