

Дигидроазолопиримидиновые краунофаны. Синтез и туберкулостатическая активность

И. Г. Овчинникова,^{a@} М. С. Валова,^a О. В. Федорова,^a А. А. Тумашов,^a
М. А. Кравченко,^c И. Д. Медвинский,^c Г. Л. Русинов,^{a,b} В. Н. Чарушин^{a,b}

^aИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620137 Екатеринбург, Россия

^bУральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002 Екатеринбург, Россия

^cУральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ России, 620039 Екатеринбург, Россия

@E-mail:iov@ios.uran.ru

Исследована сонохимическая и микроволновая активация одnoreакторного каскадного синтеза макрогетероциклических 1-фенил-2-(21-фенил-10,11,13,14,20,20a-гексагидро-4aH-дibenzo[13,14:8,9][1,4,7]триоксациклотетрадецино[11,10-e]азоло[1,5-a]пиримидин-20-ил)этан-1-онов в водных растворах ДМФА. Показана высокая стерео и региоселективность процесса образования (4aR,20aS,20R)-краунофанов с выходами 68–75 %. Туберкулостатическая активность 6,7-дигидроазоло[1,5-a]пиримидинов возрастает на порядок до МИК 3.15 мкг/мл при введении в их структуру дибензо-краун эфирного транспортного фрагмента.

Ключевые слова: Халконо-поданд, дигидроазолопиримидиновые краунофаны, темплатируемые каскадные реакции, микроволновой синтез, сонохимические реакции, туберкулостатическая активность.

Dihydroazolopyrimidine Crownphanes. Synthesis and Tuberculostatic Activity

I. G. Ovchinnikova,^{a@} M. S. Valova,^a O. V. Fedorova,^a A. A. Tumashov,^a
M. A. Kravchenko,^c I. D. Medvinsk'i,^c G. L. Rusinov,^{a,b} and V. N. Charushin^{a,b}

^aI. Ya. Postovskii Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 620990 Yekaterinburg, Russia

^bUral Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, 620002 Ekaterinburg, Russia

^cUral Research Institute for Phthiisopulmonogy, Russian Ministry of Health, 620039 Ekaterinburg, Russia

@Corresponding author E-mail:iov@ios.uran.ru

Azolo[1,5-a]pyrimidines are considered to be purine analogues and they form one of the most promising groups of biologically active compounds^[1-16] in medicinal chemistry. One of the strategies enhancing biochemical activity of azolo[1,5-a]pyrimidines is introduction of functional groups responsible for solubility and transport into their pharmacophore nucleus.^[1,16] In this study, we wish to report ultrasound- and microwave-assisted one-pot cascade synthesis of macroheterocyclic 1-phenyl-2-(21-phenyl-10,11,13,14,20,20a-hexahydro-4aH-dibenzo-[13,14:8,9][1,4,7]trioxacyclotetradecino[11,10-e]azolo[1,5-a]pyrimidin-20-yl)-1-ethanones. US and MV irradiation of the reaction mixtures under alkaline catalysis was found to promote a significant reduction of the reaction times (from 35 to 2 hours) and shift of the equilibrium in favor of 6,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidine crownphanes in excellent yields (from 18^[24] to 75 %). The high regio and stereoselectivity of the (R,S,R)-macroheterocyclic diastereomer formation was established by means of X-ray crystallography, ¹H NMR spectroscopy, as well as HPLC and preparative chromatography. The aq. DMF appeared to be an acceptable solvent for stabilization of the important template-assisted pseudo-cyclic complex of the chalcone podand in this synthesis. Introduction of the dibenzo-crown ether transport moiety into 6,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines proved to increase their tuberculostatic activity in order to MIC 3.15 mg/ml.

Keywords: Chalcone podand, dihydroazolopyrimidine crownphanes, template-assisted cascade reactions, microwave synthesis, sonochemical reaction, tuberculostatic activity.

Введение

Топологически родственные пуриновым основаниям азоло[1,5-а]пиримидины образуют одну из перспективных групп биологически активных соединений в медицинской химии. Пиразоло[1,5-а]пиримидины способны проявлять противоопухолевую, противоатеросклеротическую, ангиолитическую активность, являясь, соответственно, ингибиторами KDR-киназы,^[1] НМГ-СоА-редуктазы,^[2] антагонистами рилизинг-фактора кортикотропина.^[3,4] Среди дигидропиразоло[1,5-а]пиримидинов обнаружен ряд эффективных модуляторов Са- и К-каналов.^[5-10] Триазоло[1,5-а]пиримидины оказались перспективными антагонистами аденозин A_{2A} рецептора при лечении болезни Паркинсона.^[11] Некоторые дигидротриазоло[1,5-а]пиримидины проявили антиконвульсантную на уровне Карбамазепина^[12] и антипролиферативную^[13] клеточную активность. Высокая противомикробная, противогрибковая активность^[14,15] отмечена у дигидротетразоло[1,5-а]пиримидинов.

Одной из применяемых в медицинской химии стратегий повышения биохимической активности, в частности, азоло[1,5-а]пиримидинов является введение в фармакофорное ядро функциональных групп, ответственных за растворимость и транспортную способность соединений. Так, увеличение растворимости и полярности ингибиторов KDR-киназы за счет солюбилизирующих пиридинных групп привело к усилению клеточной активности и улучшению фармакокинетики у крыс.^[1] Наличие моносахаридного остатка в дигидротриазоло[1,5-а]пиримидинах обеспечило более высокую противовоспалительную и анальгетическую активность^[16] по сравнению с ибупрофеном.

В наших исследованиях введение полиэфирного фрагмента позволило повысить активность и существенно снизить токсичность известных туберкулостатиков.^[17,18] Следует ожидать, что наличие соответствующего фрагмента в 6,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидиновых краунофанах (Схема 1), способных имитировать поведение природных ионофоров^[19,20] (группы антибиотиков нонактина и нигерицина), может существенно повлиять на вышеуказанную активность.

Экспериментальная часть

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Spectrum One фирмы «PerkinElmer» с помощью приставки диффузного отражения (Diffuse Reflectance Sampling Accessory (DRA)). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в растворе (CD₃)₂SO на приборе «Bruker DRX-400» с рабочими частотами 400 и 100 МГц, используя (CD₃)₄Si и (CD₃)₂SO (δ_C 39.5 м.д.) в качестве внутреннего стандарта, соответственно. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике «Voetius». Эксперименты по ультразвуковому воздействию проводили в открытых стеклянных пробирках (50 мл) с использованием Ультразвукового диспергатора УЗДН-А (150 Вт, 22 кГц). Эксперименты по микроволновому облучению проводили на приборе «Discover unimodal microwave system» (СЕМ, USA) с рабочей частотой 2.45 ГГц и максимальной мощностью микроволнового излучения 300 Вт. Реакции проводили в стеклянной ампуле 10 мл с герметической тефлоновой крышкой. В синтезе использовали коммерчески

доступные аминоказолы (Aldreg), халконо-поданд **1** получали согласно ранее описанной методике^[21] – взаимодействием формил-поданда с ацетофеноном.

Синтез

Метод А. Растворы халконо-поданда **1** (0.25 г, 0.48 ммоль), аминоказола **2a,b,c** (0.08 г, 0.95 ммоль) и *t*-BuOK (0.054 г, 0.48 ммоль) в 10 мл водного ДМФА (ДМФА:H₂O – 6:1) перемешивали на магнитной мешалке с обратным холодильником при 70 °С в течении 35 ч. *Метод В.* Растворы халконо-поданда **1** (0.25 г, 0.48 ммоль), аминоказола **2a,b,c** (0.08 г, 0.95 ммоль) и *t*-BuOK (0.054 г, 0.48 ммоль) в 20 мл водного ДМФА (ДМФА:H₂O – 6:1) подвергали ультразвуковому воздействию в течение 1 ч. Реакционные смеси нагревались до 70–75 °С. *Метод С.* Смеси 0.1 г (0.2 ммоль) халконо-поданда **1** с 0.032 г (0.4 ммоль) аминоказола **2a,b,c** и 0.02 (0.4 ммоль) *t*-BuOK в 3.5 мл водного ДМФА (ДМФА:H₂O – 6:1) подвергали микроволновому излучению с мощностью 200 Вт 1 ч при 70 °С. Контроль за ходом реакций и образованием целевых продуктов **3** во всех экспериментах осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil-UV (Россия). Пятна проявляли парами йода или светом ртутной лампы на длине волны 254 и 385 нм. Продукты из реакционных смесей высаживали водой, осадки отфильтровывали, промывая несколькими порциями воды на фильтре. Смеси разделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO₂), элюируя смесью этилацетат-гексан (2:3), (1:1) и (3:2) с получением индивидуальных веществ **3a-c** (Таблица 1). Перекристаллизацию продуктов осуществляли из раствора CH₃CN. Соотношение соединений в экспериментах (Таблица 1) оценивали, дополнительно, хроматографически с использованием обращенно-фазного варианта ВЭЖХ (ОФ ВЭЖХ) на аналитическом жидкостном хроматографе «Agilent 1100». Колонка: «Phenomenex Luna C18 (2)», 4.6/250 мм, размер частиц 5 мкм. Температура колонки составляла 35±1 °С. В качестве подвижной фазы А использовали раствор, содержащий 30 % ацетонитрила – 70 % 0.1 % раствора CF₃COOH; подвижной фазы Б – раствор 90 % ацетонитрила – 10 % 0.1 % раствора CF₃COOH. Элюировали следующим образом: сначала градиентный режим от 0 до 100 % А за 30 мин, далее изократический режим с подвижной фазой Б до 30–35 мин, скорость подачи растворителя составляла 0.8 мл/мин. Образец, растворенный в ДМФА, вводили в инжектор (10 мкл). Детектирование выполняли с помощью детектора диодной матрицы в УФ-диапазоне на длине волны 240 и 275 нм. Время удерживания соединения **1** – 33.1 мин, (4aR,20aS,20R)-**3a** – 28.2 мин, (4aR,20aS,20R)-**3b** – 24.4 мин; (4aR,20aS,20R)-**3c** – 26.6 мин. Нумерация соединений указана на Схеме 1.

1-Фенил-2-(21-фенил-10,11,13,14,20,20а-гексагидро-4аН-добензо[13,14:8,9][1,4,7]триоксацикло-тетрадецино[11,10-е][1,2,4]пираоло[1,5-а]пиримидин-20-ил)-1-этанон ((4aR,20aS,20R)-3a). Т.пл. 238–239 °С. Найдено: С 76.23; Н 5.75; N 7.22 %. C₃₇H₃₃N₃O₄ вычислено: С 76.14; Н 5.70; N 7.20. ИК (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 694 с, 743 м, 854 с, 924 м, 987 м, 1057 с, 1138 м, 1257 м, 1362 м, 1403 с, 1449 с, 1494 с, 1556 с, 1600 м, 1685 с, 2882 м, 2930 м, 3064 м. ¹H ЯМР ([D₆]DMSO, 296.2 К) δ_H м.д.: 7.78 (2 H, м, Н(2'')), 7.71 (1 H, д J=1.9 Гц, Н(2)), 7.59 (1 H, т.м J=7.4 Гц, Н(4'')), 7.51 (2 H, т.м J=7.5 Гц, Н(3'')), 7.26 (2 H, м, Н(2')), 7.17 (1 H, т.д J=7.8, 1.4 Гц, Н(7)), 7.11 (2 H, м, Н(4')), 7.07 (1 H, д J=8.0 Гц, Н(8)), 6.98 (2 H, т.м J=7.7 Гц, Н(3')), 6.69 (1 H, д.д.д J=8.1, 7.2, 1.7 Гц, Н(17)), 6.64 (1 H, т J=7.5 Гц, Н(6)), 6.61 (1 H, д J=1.9 Гц, Н(1)), 6.43 (1 H, т J=7.3 Гц, Н(18)), 6.40 (2 H, д.д J=7.4, 1.7 Гц, Н(19)), 6.20 (1 H, д J=8.0 Гц, Н(16)), 5.97 (1 H, с, Н(4a)), 5.52 (1 H, д.д J=7.7, 1.0 Гц, Н(5)), 5.30 (1 H, д.д J=11.2, 1.0 Гц, Н(20a)), 4.48 (1 H, м, OCH₂), 4.35 (1 H, м, OCH₂), 4.19 (1 H, м, OCH₂), 4.09 (2 H, м, OCH₂), 4.07 (1 H, д.д J=16.5, 8.8 Гц, Н(24)), 3.94 и 3.99 (оба м по 1 H, OCH₂), 3.82 (1 H, д.д J=16.5, 4.4 Гц, Н(24)), 3.73 (1 H, м, OCH₂), 3.21 (1 H,

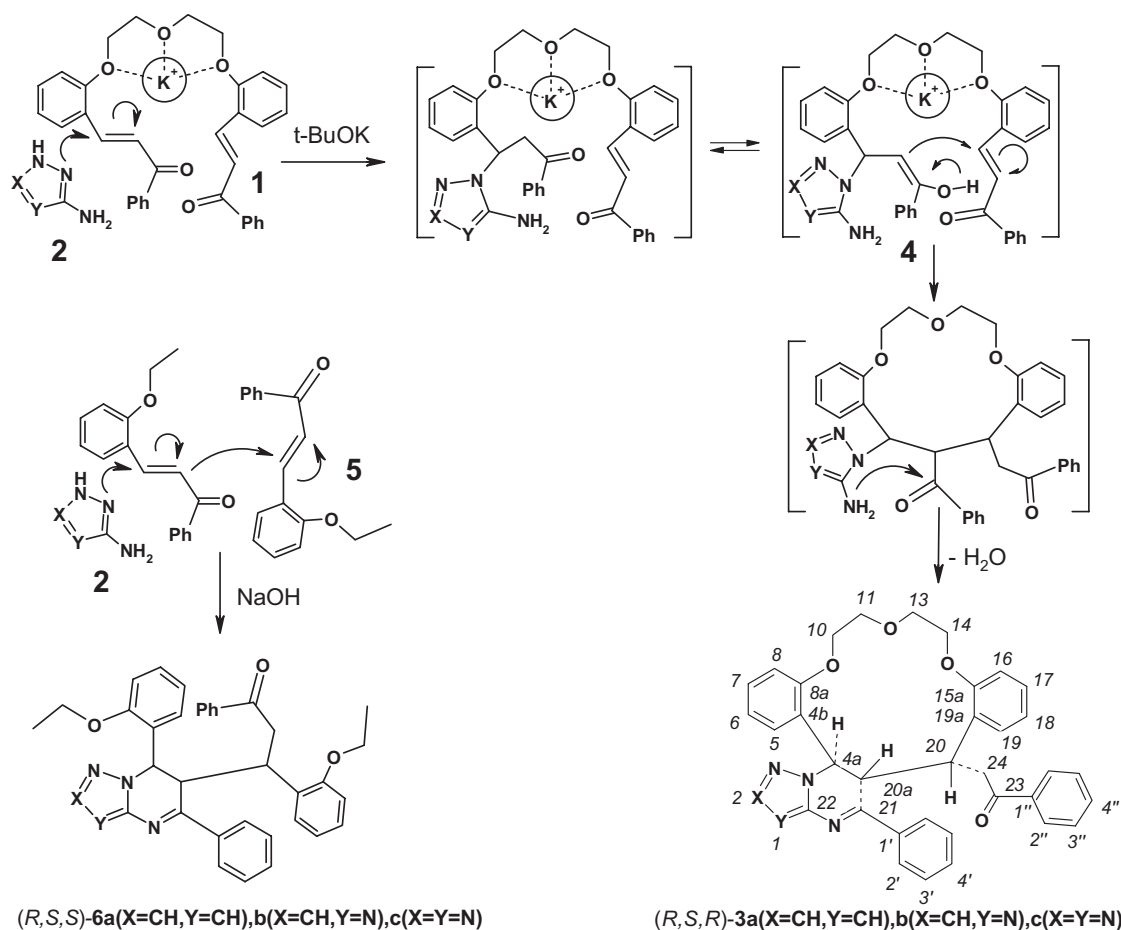


Схема 1.

д.д.д $J=11.2, 8.8, 4.4$ Гц, H(20)). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $[D_6]$ DMSO) $\delta_{\text{с}}$ м.д.: 198.83 (C23), 169.46 (C21), 156.16 (C15a), 154.87 (C8a), 144.90 (C22a), 139.80 (C2), 137.78 (C1'), 136.65 (C1''), 132.98 (C4''), 131.13 (C4'), 129.94 (C19), 129.13 (C7), 128.63 (C3''), 128.03 (C17), 127.76 (C2''), 127.32 (C19a), 127.24 (C3'), 126.74 (C2'), 125.67 (C5), 125.22 (C4b), 120.20 (C6), 119.38 (C18), 111.43 (C8), 110.15 (C16), 101.39 (C1), 69.15, 68.71, 66.89, 65.32, (C14, C13, C11, C10), 55.56 (C4a), 41.52 (C20a), 41.19 (C20), 39.24 (C24).

1-Фенил-2-(21-фенил-10,11,13,14,20,20а-гексагидро-4аН-дибензо[13,14:8,9][1,4,7]триоксацикло-тетрадецино[11,10-е]триазоло[1,5-а]пиримидин-20-ил)этан-1-он ((4aR,20aS,20R)-3b). Физические характеристики приведены в статье^[24].

1-Фенил-2-(21-фенил-10,11,13,14,20,20а-гексагидро-4аН-дибензо[13,14:8,9][1,4,7]триоксацикло-тетрадецино[11,10-е]тетразоло[1,5-а]пиримидин-20-ил)этан-1-он ((4aR,20aS,20R)-3c). Т.пл. 253–257°C. Найдено: С 71.83, Н 5.18, N 12.26 %. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ вычислено С 71.78, Н 5.34, N 11.96. ИК (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 685 м, 698 м, 739 м, 750 с, 765 с, 852 с, 918 м, 953 с, 981 с, 1059 м, 1098 с, 1135 с, 1258 м, 1352 м, 1451 с, 1493 с, 1517 с, 1556 с, 1589 м, 1688 с, 2872 м, 2888 м, 2908 м, 2925 м, 3062 м. ^1H ЯМР ($[D_6]$ DMSO, 296.2 К) δ_{H} м.д.: 7.88 (2 H, м, H(2'')), 7.63 (1 H, т.м $J=7.3, 2.2$ Hz, H(4'')), 7.52 (2 H, т.м $J=7.8, 7.3$ Hz, H(3'')), 7.37 (2 H, м, H(2')), 7.29 (2 H, т.м $J=7.3$ Hz, H(4')), 7.26 (2 H, т.д $J=7.8, 1.4$ Hz, H(7)), 7.17 (1 H, д $J=8.1$ Hz, H(8)), 7.11 (2 H, т $J=8.0, 7.6$ Hz, H(3')), 6.77 (1 H, д.д.д $J=8.1, 7.9, 0.7$ Гц, H(17)), 6.69 (2 H, т.д $J=7.6, 0.6$ Гц, H(6)), 6.58 (1 H, с, H(4a)), 6.51–6.52 (2 H, м, H(18) и H(19)), 6.24 (1 H, д $J=8.1$ Hz, H(16)), 5.58 (1 H, д $J=7.5$ Hz, H(5)), 5.50 (1 H, д $J=11.3$ Hz,

H(20a)), 4.54 (1 H, м, OCH₂), 4.44 (1 H, м, OCH₂), 4.23 (1 H, м, OCH₂), 3.98–4.13 (6 H, м, 2 H(24) и 4 H OCH₂), 3.75 (1 H, м, OCH₂), 3.03 (1 H, д.д.д $J=11.3, 6.4, 5.2$ Hz, H(20)). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO) $\delta_{\text{с}}$ м.д.: 198.33 (C23), 181.64 (C21), 156.01 (C15a), 155.86 (C22a), 154.63 (C8a), 136.43 (C1''), 136.32 (C1'), 133.26 (C4''), 132.33 (C19), 130.94 (C4'), 130.11 (C7), 128.75 (C3''), 128.51 (C17), 127.78 (C2''), 127.75 (C3'), 127.62 (C2'), 126.72 (C19a), 124.18 (C5), 122.19 (C4b), 120.65 (C6), 119.67 (C18), 112.19 (C8), 110.40 (C16), 68.73, 68.44, 66.84, 65.33 (C10, C11, C13, C14), 53.84 (C4a), 42.25 (C20a), 41.31 (C20), 39.82 (C24).

Рентгеноструктурное исследование

Кристаллы дигидроазолопиримидиновых краунофанов **3** получали путем медленного упаривания раствора MeCN. Монокристаллы соединений являются рацематами. В кристаллах сольвата **3a** молекулы ацетонитрила статистически разупорядочены в 2 позиции с коэффициентами заселенности 0.5. Рентгеноструктурный анализ соединений проводили на автоматическом дифрактометре "Xcalibur 3" с CCD детектором (MoK α излучение, $\lambda=0.71073$ Å, графитовый монохроматор, $T=294\pm 1$ К). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении по F^2 для всех неводородных атомов по программам "SHELXS-97", "SHELXL-97".^[29] Все атомы водорода выявлены в разностном синтезе и уточнялись в изотропном приближении. *ras*-(C(19)R*,C(18)S*,C(17)R*)-**3a**: $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, $M=624.72$, кристаллы триклинные, пространственная группа *P*-1, $a=10.9007(19)$ Å, $b=12.029(3)$ Å,

$c=13.814(3)$ Å, $\alpha=75.67(2)^\circ$, $\beta=74.637(17)^\circ$, $\gamma=70.12(2)^\circ$, $V=1617.7(7)$ Å³; $Z=2$, $\mu=0.084$ см⁻¹; 16793 измеренных отражений ($2.79<\theta<26.37^\circ$), из них независимых отражений 6355 ($R_{int}=0.0580$), число отражений с ($I>2\sigma(I)$) – 2402, $\rho=1.283$ г·см⁻³, R -факторы: $R_1=0.1727$, $wR_2=0.1445$ (по всем отражениям), $R_1=0.0583$, $wR_2=0.1301$ ($I>2\sigma(I)$). *rac*-(C(35)*R**,C(3)*S**,C(4)*R**)-**3c**: C₃₅H₃₁N₅O₄, $M=585.65$, кристаллы триклинные, пространственная группа *P*-1, $a=10.8628(15)$ Å, $b=11.6459(14)$ Å, $c=12.0122(14)$ Å, $\alpha=82.632(10)^\circ$, $\beta=82.346(11)^\circ$, $\gamma=79.292(11)^\circ$, $V=1471.5(3)$ Å³; $Z=2$, $\mu=0.088$ см⁻¹; 7272 измеренных отражений ($2.72<\theta<26.37^\circ$), из них независимых отражений 5784 ($R_{int}=0.0185$), число отражений с ($I>2\sigma(I)$) – 3173, $\rho=1.322$ г·см⁻³, R -факторы: $R_1=0.0823$, $wR_2=0.0820$ (по всем отражениям), $R_1=0.0339$, $wR_2=0.0742$ ($I>2\sigma(I)$). Рентгеноструктурные экспериментальные данные для структур депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номерами CCDC 1482070 – (*rac*-(C(19)*R**,C(18)*S**,C(17)*R**)-**3a**), CCDC 1482079 – (*rac*-(C(35)*R**,C(3)*S**,C(4)*R**)-**3c**). Копии данных могут быть получены в свободном доступе: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [fax: (+44)-1223/336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

Результаты и их обсуждение

Нами разработаны подходы к одностадийному темплатному синтезу^[22-24] алкалоидоподобных, включая 6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиновый, краунофанов. В исследованиях химического поведения исходных халконо-поданда **1** (Схема 1) и его монозамещенного аналога этоксихалкона **5** показана важная роль протонного растворителя и сильного основания (NaOH) в сдвиге равновесия в сторону каскадного формирования (*R,S,S*)-3-(2-этоксифенил)-3-(7-(2-этоксифенил)-5-фенил-6,7-дигидроазо-ло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-1-фенилпропан-1-онов **6a-c** и их макроциклического аналога **3b** (Схема 1) с выходами 11–23 %.^[24,25] Широко используемые в органическом синтезе ультразвуковое^[26] и микроволновое^[27] воздействие, как правило, позволяют существенно увеличивать выходы целевых продуктов. В данной работе мы исследовали влияние этих видов облучения на синтез краунофанов **3a-c** (Схема 1).

Действительно, ультразвуковое облучение спиртовых растворов (этанол или бутанол) халконо-поданда **1** и аминазола **2a,b** в течение 1 ч способствовало повышению выходов целевых краунофанов **3a,b** до 56–58 %. Однако, в случае с аминотетразолом **2c**, даже после двухчасового облучения соответствующего раствора, обнаружить появление краунофана **3c** не удалось. В реакционных смесях, наряду с исходными реагентами, присутствовали небольшие количества продуктов ретро-альдольного распада халконо-поданда. Проведение реакции в водном растворе диметилформамида (ДМФА:Н₂O–6:1) позволило сдвинуть

равновесие в сторону желаемого продукта **3c** и дополнительно увеличить выходы краунофанов **3a,b** (Таблица 1). При микроволновом облучении спиртовых растворов экзотермическое взаимодействие реагентов в условиях щелочного катализа приводило к скачкообразному разогреву и увеличению объема реакционных смесей, вплоть до разрушения герметично закрытых стеклянных ампул, в случае аминотетразола **2c**. Наоборот, как и при ультразвуковом воздействии, микроволновое облучение водных растворов ДМФА обеспечило желаемые изменения во всех реакционных смесях (Таблица 1). В условиях обычного нагревания реагентов в водном ДМФА при 70 °С в течение 35 ч (метод С) были получены целевые **3a,c** с выходами сопоставимыми с ранее установленными для этанольных растворов.^[25] Высокие выходы краунофана **3b** оказались соизмеримыми с таковыми в условиях ультразвукового и микроволнового воздействия (Таблица 1). Содержание продуктов и исходного халконо-поданда в реакционных смесях оценивали методом ВЭЖХ и препаративной хроматографии. Таким образом, водный ДМФА оказался вполне пригодным растворителем для синтеза краунофанов любым из трех методов. Наличие небольшого количества воды способно обеспечить важную для формирования соединения **3** стабилизацию псевдоциклической геометрии комплекса халконо-поданда с темплатом и енольной формы феноцильного фрагмента интермедиата **4** на стадии внутримолекулярного присоединения по Михаэлю (Схема 1). Наблюдаемое снижение реакционной способности в случае аминотетразола согласуется с ранее опубликованными результатами.^[25]

Рентгеноструктурный анализ и ¹H ЯМР спектры выделенных краунофанов свидетельствуют о высокой стерео- и региоселективности процесса формирования только одного диастереомера (рацемат) из четырех возможных с относительной конфигурацией *rac*-(19*R**,18*S**,17*R**)-**3a**, *rac*-(35*R**,34*S**,33*R**)-**3b**,^[24] *rac*-(35*R**,3*S**,4*R**)-**3c** (нумерация согласно данным PCA, Рисунки 1 и 2). Кроме того, структурное родство (PCA) краунофанов **3** выражается в одинаковой пространственной геометрии полиэфирного фрагмента с идентичной *a-g*⁽⁺⁾-*a-a-g*⁽⁻⁾-*a* последовательностью оксиэтиленовых звеньев (Рисунки 1 и 2). Значение угла между среднеквадратичными плоскостями, проведенными через углеродные атомы феноксильных заместителей соединений **3a,c** (107.75° (**3a**) и 119.14° (**3c**)) практически совпадает с аналогичным (121.57°) у краунофана **3b**.^[24] В ¹H ЯМР спектрах краунофанов (4*aR*,20*aS*,20*R*)-**3a,c** (Схема 1) сильнополюсные химические сдвиги протонов Н₂₀ и Н₅ (Схема 1) в область δ 3.21 (**3a**), 3.03 (**3c**) и 5.52 (**3a**), 5.58 (**3c**) м.д. идентичны

Таблица 1. Содержание (%) краунофана **3a-c** и халконо-поданда **1** в реакционных смесях в водном ДМФА в условиях щелочного катализа.

Метод	Нагревание (метод А)	СВЧ (метод В)	УЗ (метод С)
t (ч)	35	2	1
3a (%) / 1 (%)	30/18	75/3	63/29
3b (%) / 1 (%)	79/1	74/1	68/12
3c (%) / 1 (%)	22/28	16/42	7/79

таковым (3.16 и 5.59 м.д.) у краунофана (*4aR,20aS,20R*)-**3b**^[24] из-за экранирующего действия азолопиримидинового кольца. Такой кардинальный сдвиг от следовых количеств ациклических (*R,S,R*)-3-(2-этоксифенил)-3-(7-(2-этоксифенил)-5-фенил-6,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-1-фенилпропан-1-онов^[25] **6** (в случае этоксихалкона) в сторону преимущественного образования соответствующих макрогетероциклических (*R,S,R*)-**3a-c** диастереомеров является важным доказательством совместного действия темплатного (иона калия) и *goth* эффекта олигоэфирного фрагмента халконо-поданда в сближении и определенной стереоориентации концевых реакционных групп последнего.^[21,24]

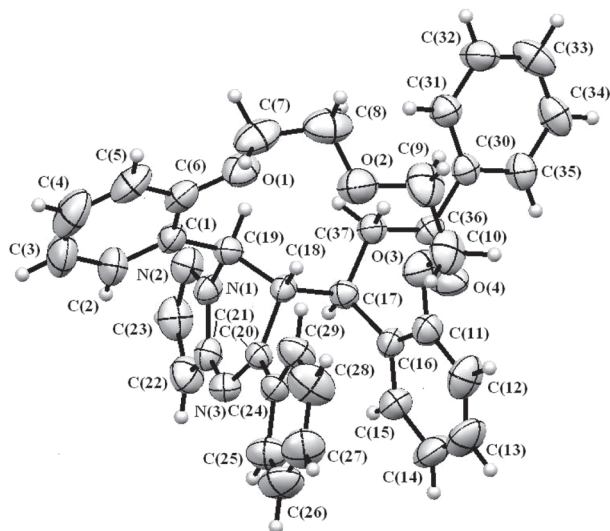


Рисунок 1. Молекулярная структура *rac*-(19*R**,18*S**,17*R**)-**3a** по данным РСА.

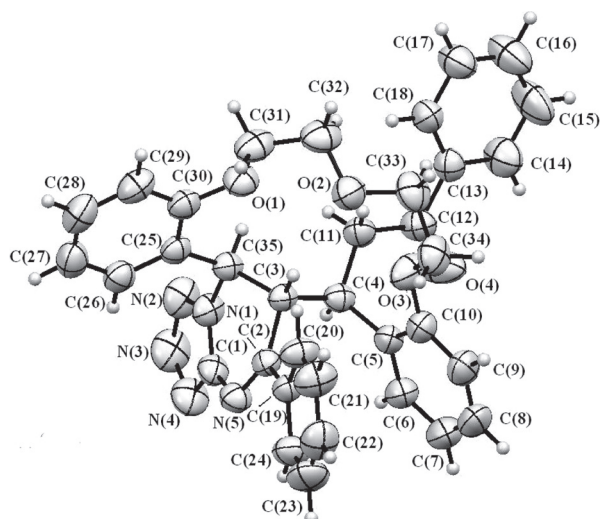


Рисунок 2. Молекулярная структура *rac*-(35*R**,3*S**,4*R**)-**3c** по данным РСА.

Туберкулостатическая активность синтезированных краунофанов **3a-c**, а также ранее полученных их

ациклических производных (*R,S,S*)-3-(2-этоксифенил)-3-(7-(2-этоксифенил)-5-фенил-6,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-1-фенилпропан-1-онов^[25] (**6**) была исследована в опытах *in vitro* в отношении лабораторного штамма *M. tuberculosis* (H₃₇Rv).^[28] Установлено, что введение ионофорного полиэфирного фрагмента в соединения **3** способствует увеличению туберкулостатической активности на порядок до МИК 6.2 мкг/мл (**3b,c**) в сравнении с МИК 12.5 мкг/мл для ациклических аналогов **6a-c**. Для изониазиды, который был выбран в качестве препарата сравнения, МИК составила 0.15 мкг/мл. Наиболее высокой туберкулостатической активностью (МИК 3.15 мкг/мл) обладает соединение **3a**.

Заключение

Таким образом, ультразвуковое и микроволновое облучение реакционных смесей в условиях щелочного катализа способствует значительному сокращению времени реакции (от 35 до 2 ч) и сдвигу равновесия в сторону образования 6,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидиновых краунофанов вплоть до преимущественного для **3a,b** (74–75 %). Методами РСА, ¹H ЯМР, ВЭЖХ и препаративной хроматографии показана высокая регио и стереоселективность процессов образования диастереомера (*R,S,R*)-**3a-c**. Водный ДМФА оказался вполне приемлемым растворителем, способным обеспечить важную для формирования краунофана **3** стабилизацию псевдоциклической геометрии комплекса халконо-поданда с темплатом. Установлено, что введение дибензо-краун эфирного транспортного фрагмента в 6,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины способствует увеличению их туберкулостатической активности на порядок.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы Уральского отделения РАН (код III.1П, проект №15-21-3-5), при поддержке Правительства Российской Федерации (постановление №211, контракт №02.А03.21.0006), а также Российского Научного Фонда (грант №15-13-00077).

Список литературы

References

1. Fraley M.E., Rubino R.S., Hoffman W.F., Hambaugh S.R., Arrington K.L., Hungate R.W., Bilodeau M.T., Tebben A.J., Rutledge R.Z., Kendall R.L., McFall R.C., Huckle W.R., Coll K.E., Thomas K.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3537–3541.
2. Suzuki M., Iwasaki H., Fujikawa Y., Sakashita M., Kitaharac M., Sakoda R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1285–1288.
3. Wustrow D.J., Capiris T., Rubin R., Knobelsdorf J.A., Akunne H., Davis D., MacKenzie R., Pugsley T.A., Zoski K.T., Heffner T.G., Wise L.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2067–2070.
4. Gilligan P.J., Baldauf C., Cocuzza A., Chidester D., Zaczek R., Fitzgerald L. W., McElroy J., Smith M.A., Shen H.-S.L., Saye J.A., Christ D., Trainor G., Robertson D.W., Hartig P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *8*, 181–189.

5. Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. Eur. Patent 0217142 A2 (1987).
6. Tsuda Y., Mishina T., Obata M., Araki K., Inui J., Nakamura T. Eur. Patent 0328700 A1 (1989).
7. Drizin I., Holladay M.W., Yi L., Zhang H.Q., Gopalakrishnan S., Gopalakrishnan M., Whiteaker K.L., Buckner S.A., Sullivan J.P., Carroll W.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1481–1484.
8. Vacarro W., Huynh T., Lloyd J., Atwal K., Finlay H.J., Levesque P., Conder M.L., Jenkins-West T., Shi H., Sun L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6381–6385.
9. Lloyd J., Finlay H., Atwal K., Kover A., Prol J., Yan L., Bhandaru R., Vaccaro W., Huynh T., Huang C. S., Conder M. L., Jenkins-West T., Sun H., Li D., Levesque P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5469–5473.
10. Lloyd J., Finlay H. J., Vacarro W., Hyunh T., Kover A., Bhandaru R., Yan L., Atwal K., Conder M. L., Jenkins-West T., Shi H., Huang C., Li D., Sun H., Levesque P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1436–1439.
11. Neustadt B.R., Hao J., Lindo N., Greenlee W.J., Stamford A.W., Tulshian D., Ongini E., Hunter J., Monopoli A., Bertorelli R., Foster C., Arik L., Lachowicz J., Nga K., Feng K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1376–1380.
12. Said S.A., Amr A. El-G.E., Sabry N.M., Abdalla M.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4787–4792.
13. Beck H.P., DeGraffenreid M., Fox B., Allen J.G., Rewa Y., Schneider S., Saiki A.Y., Yu D., Oliner J.D., Salyers K., Ye Q., Olson S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2752–2755.
14. Gein V.L., Zamaraeva T.M., Kurbatova A.A., Vornina E.V., Vakhrin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 366–368.
15. Gein V.L., Mishunin V.V., Tsypliyakova E.P., Vinokurova O.V., Vakhrin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45*, 536–538.
16. El-Gazzar A.-R. B. A., Hafez H. N., Abbas H.-A. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3437–3444.
17. Fedorova O.V., Rusinov G.L., Mordovskoi G.G., Zueva M.N., Kravchenko M.A., Ovchinnikova I.G., Chupakhin O.N. *Khim. Farm. Zh.* **1997**, *31*(7), 21–23 (in Russ.).
18. Potemkin V.A., Grishina M.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Ovchinnikova I.G., Ishmetova R.I. *Khim. Farm. Zh.* **2003**, *37*(9), 17–21 (in Russ.).
19. Lutz W.K., Wipf H.-K., Simon W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1741–1746.
20. Prestegard J.H., Chan S.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4440–4446.
21. Ovchinnikova I.G., Fedorova O.V., Slepukhin P.A., Litvinov I.A., Rusinov G.L. *Crystallogr. Rep.* **2009**, *54*, 31–39.
22. Ovchinnikova I.G., Fedorova O.V., Matochkina E.G., Kodess M.I., Tumashov A.A., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Macrocyclics* **2010**, *3*, 108–113.
23. Ovchinnikova I.G., Matochkina E.G., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 1022–1023 [*Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **2011**, 997–999 (in Russ.)].
24. Ovchinnikova I.G., Valova M.S., Matochkina E.G., Kodess M.I., Tumashov A.A., Slepukhin P.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 965–974.
25. Ovchinnikova I.G., Valova M.S., Matochkina E.G., Kodess M.I., Tumashov A.A., Slepukhin P.A., Fedorova O.V., Rusinov G.L., Charushin V.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 1552–1576.
26. Hussein E.M., Khairou K.S. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2155–2191.
27. Kappe C.O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
28. Vasilev V.N. *Mycobacterioses and Pulmonary Mycoses, Medicina i Fizkultura, Sofia*, **1971**. 377 p. (in Bulgarian)].
29. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112.

Received 24.02.2016

Accepted 26.05.2016