

Простой метод одnoreакторного многокомпонентного синтеза даидзеина, связанного с 1-бензил-1,2,3-триазолом

© Мутхипеедика¹ Нибин Джой, Мукерджи¹ Аниндита, Сантра¹ Согата,
Ковалев¹ Игорь Сергеевич, Копчук^{1,2} Дмитрий Сергеевич,
Калягин¹ Вадим Ильич, Зырянов^{1,2*} Григорий Васильевич

¹ Уральский федеральный университет. ул. Мира, 19. г. Екатеринбург, 620002. Свердловская обл. Россия.

Тел.: +7 (343) 375-45-01. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

² Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. ул. Софьи Ковалевской, 22/20.

г. Екатеринбург, 620137. Свердловская обл. Россия. Тел.: +7 (343) 374-11-89. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: даидзеин, *O*-пропагирование, клик-реакция, конъюгат “даидзеин – 1,2,3-триазол”.

Аннотация

Гетероциклические соединения, содержащие несколько аннелированных или линейно сопряженных колец, вызывают значительный интерес благодаря своей выраженной биологической активности, а также применению в органическом синтезе и химии материалов. После открытия реакции азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого слоями меди, был осуществлен своего рода прорыв в области химии азагетероциклов, так как этот подход позволил осуществлять синтез широкого спектра моноциклических, спироциклических и конденсированных 1,2,3-триазолов с широким спектром биоактивности, а также перспективных прикладных свойств. В частности, среди производных 1,2,3-триазолов линейно сопряженных с другими гетероциклами были найдены представители, обладающие противовирусной, противоопухолевой и антибактериальной и другими видами активностей.

С другой стороны даидзеин, получаемый преимущественно из сои, из-за структурного подобия с человеческим гормоном эстрогеном можно отнести к своего рода фитоэстрогенам. При этом даидзеин отличается от эстрогена особенностями взаимодействия с комплексом эстрогеновых рецепторов. В последние годы фармакологические свойства даидзеина активно исследуются, и в этой области достигнут значительный прогресс. В частности, сообщалось о наличии у даидзеина противоопухолевых, противовоспалительных, антидиабетических и антиоксидантных свойств. При разработке новых лекарственных средств стратегия молекулярной гибридизации, предполагающая объединение двух или более фармакофоров в одной молекуле, рассматривается как способ получения новых соединений с интересным биологическим профилем. При этом синтез гибридов, состоящих из фрагментов 1-бензил-1,2,3-триазола и даидзеина, до сих пор практически не изучен, а примеры получения гибридов 1,2,3-триазолов с даидзеином ограничиваются лишь одним случаем. В настоящей работе мы сосредоточили усилия на разработке простого и удобного одnoreакторного многокомпонентного метода синтеза, позволяющего получить даидзеин, линейно соединенный с 1-бензил-1,2,3-триазолом через гибкий оксиметиленовый мостик. Структура полученных продуктов была доказана с использованием методов ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в масс-спектрах полученных соединений присутствуют пики молекулярных ионов. В ЯМР ¹H спектрах присутствуют сигналы резонанса протонов ароматических фрагментов даидзеина и 1,2,3-триазола. Полученные производные даидзеина с 1,2,3-триазолом могут представлять интерес для создания перспективных биоактивных соединений.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Мутхипеедика Н.Д., Мукерджи А., Сантра С., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Калягин В.И., Зырянов Г.В. Простой метод одnoreакторного многокомпонентного синтеза даидзеина, связанного с 1-бензил-1,2,3-триазолом. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.87. №9. С.145-150. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Мутхипеедика Н.Д., Мукерджи А., Сантра С., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Калягин В.И., Зырянов Г.В. Простой метод одnoreакторного многокомпонентного синтеза даидзеина, связанного с 1-бензил-1,2,3-триазолом. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.14. №3. Id.19. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145/ROI-jbc-A/26-14-3-19 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Nibin J. Muthipeedika, Anindita Mukherjee, Sougata Santra, Igor S. Kovalev, Dmitry S. Kopchuk, Vadim I. Kalyagin, Grigory V. Zyryanov. Facile one-pot, multicomponent reaction methodology for accessing daidzein linked to 1-benzyl-1,2,3-triazole. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.14. No.3. Id.18. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145/ROI-jbc-A/26-14-3-19

Литература

- [1] F.C. Silva, M.F.C. Cardoso, P.G. Ferreira, *et al.* Biological Properties of 1H-1,2,3- and 2H-1,2,3-Triazoles. *Top Heterocycl. Chem.* **2015**. Vol.40. P.117-165. DOI: 0.1007/7081_2014_124
- [2] P.H. Olesen, A.R. Sørensen, B. Ursø, *et al.* Synthesis and in vitro characterization of 1-(4-aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid derivatives. A new class of selective GSK-3 inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**. Vol.46. No.15. P.3333-3341. DOI: 10.1021/jm021095d
- [3] P. Patil, R. Madhavachary, K. Kurpiewska, *et al.* De novo assembly of highly substituted morpholines and piperazines. *Org. Lett.* **2017**. Vol.19. No.3. P.642-645. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03807
- [4] M.N. Joy, Y.D. Bodke, S. Telkar, *et al.* Synthesis of coumarins linked with 1,2,3-triazoles under microwave irradiation and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activity. *J. Mex. Che. Soc.* **2020**. Vol.64. No.1. P.53-73. DOI: 10.29356/jmcs.v64i1.1116
- [5] H. Singh, B. Nand, J. Sindhu, *et al.* Efficient one pot synthesis of xanthene-triazole-quinoline/phenyl conjugates and evaluation of their antimicrobial activity. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**. Vol.25. No.7. P.1178-1193. DOI: 10.5935/0103-5053.20140095
- [6] M. Sun, Y. Ye, L. Xiao, *et al.* Daidzein: A review of pharmacological effects. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **2016**. Vol.13. No.3. P.117-132. DOI: 10.4314/ajtcam.v13i3.15
- [7] E.J. Choi, G.H. Kim. The antioxidant activity of daidzein metabolites, O-desmethylangolensin and equol, in HepG2 cells. *Mol. Med. Rep.* **2014**. Vol.9. No.1. P.328-332. DOI: 10.3892/mmr.2013.1752
- [8] M.N. Joy, M.R. Guda, G.V. Zyryanov. Evaluation of anti-inflammatory and anti-tubercular activity of 4-methyl-7-substituted coumarin hybrids and their structure activity relationships. *Pharmaceuticals*. **2023**. Vol.16. No.9. P.1326. DOI: 10.3390/ph16091326
- [9] T.H. Sum, T.J. Sum, W.R.J.D. Galloway, *et al.* Combinatorial synthesis of structurally diverse triazole-bridged flavonoid dimers and trimers. *Molecules*. **2016**. Vol.21. No.9. P.1230. DOI: 10.3390/molecules21091230
- [10] J. Liang, Y.X. Tian, L.M. Fu, *et al.* Daidzein as an antioxidant of lipid: Effects of the microenvironment in relation to chemical structure. *J. Agric. Food Chem.* **2008**. Vol.56. No.21. P.10376-10383. DOI: 10.1021/jf801907mA
- [11] Лаевский С.Е., Авраменко Г.В., Фомина М.А., Короткова Н.В. Синтез и изучение биологической активности 1,2,3-триазол-1H-ил-производных халкона как возможных биологических аналогов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов. *Бутлеровские сообщения*. **2016**. Т.46. №6. С.74-80. ROI: jbc-01/16-46-6-74 [Sergey E. Laevsky, Grigory V. Avramenko, Maria A. Fomina, Natalia V. Korotkova. Synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazol-1H-yl derivatives of chalcones as possible pharmacological analogues of benzo[c]phenanthridine alkaloids. *Butlerov Communications*. **2016**. Vol.46. No.6. P.74-80. ROI: jbc-01/16-46-6-74 (Russian)]
- [12] Лаевский С.Е., Кухаренко А.В., Фомина М.А., Деев Р.В., Исакова А.С., Гаврилова Н.В., Короткова Н.В. Синтез производных халкона и изучение их влияния на окислительную модификацию белков в клетках НЕК293А. *Бутлеровские сообщения*. **2018**. Т.55. №7. С.135-141. ROI: jbc-01/jbc-01/18-55-7-135 [Sergey E. Laevskiy, Anna V. Kukhareenko, Maria A. Fomina, Roman V. Deev, Anastasia S. Isakova, Nadezhda V. Gavrilova, Natalia V. Korotkova. Synthesis of derivatives of chalcones and study of their effect on the oxidative proteins modification. *Butlerov Communications*. **2018**. Vol.55. No.7. P.135-141. ROI: jbc-01/18-55-7-135 (Russian)]
- [13] Nibin J. Muthipeedika, Anindita Mukherjee, Sougata Santra, Igor S. Kovalev, Dmitry S. Kopchuk, Vadim I. Kalyagin, Grigory V. Zyryanov. Facile one-pot, multicomponent reaction methodology for accessing daidzein linked to 1-benzyl-1,2,3-triazole. *Butlerov Communications A*. **2026**. Vol.14. No.3. Id.18. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145/ROI-jbc-A/26-14-3-19
- [14] Мутхипеедика Н.Д., Мукерджи А., Сантра С., Ковалев И.С., Копчук Д.С., Калягин В.И., Зырянов Г.В. Простой метод одnoreакторного многокомпонентного синтеза даидзеина, связанного с 1-бензил-1,2,3-триазолом. *Бутлеровские сообщения А*. **2026**. Т.14. №3. Id.19. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145/ROI-jbc-A/26-14-3-19 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-14-3-19

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-145/ROI-jbc-A/26-14-3-19

Facile one-pot, multicomponent reaction methodology for accessing daidzein linked to 1-benzyl-1,2,3-triazole

Nibin J. Muthipeedika,¹ Anindita Mukherjee,¹ Sougata Santra,¹ Igor S. Kovalev,¹
Dmitry S. Kopchuk,^{1,2} Vadim I. Kalyagin,¹ Grigory V. Zyryanov^{1,2,*†}

¹ Ural Federal University. Mira St., 19. Yekaterinburg, 620002. Sverdlovsk Region. Russia.

Phone: +7 (343) 375-45-01. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

² I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis. Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

Sofia Kovalevskoy St., 22/20. Yekaterinburg, 620137. Sverdlovsk Region. Russia.

Phone: +7 (343) 374-11-89. E-mail: gvzyryanov@gmail.com

*Supervising author; †Corresponding author

Keywords: daidzein, O-propargylation, click reaction, daidzein – 1,2,3-triazole conjugate.

Abstract

Heterocyclic compounds containing multiple fused or linearly conjugated rings are of significant interest due to their pronounced biological activity and their applications in organic synthesis and materials science. The discovery of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction marked a breakthrough in the chemistry of aza-heterocycles, as this approach enabled the synthesis of a wide range of monocyclic, spirocyclic, and fused 1,2,3-triazoles possessing diverse bioactivities and promising application-related properties. Notably, among 1,2,3-triazole derivatives linearly conjugated with other heterocycles, compounds exhibiting antiviral, antitumor, antibacterial, and other types of activity have been identified.

On the other hand, daidzein – derived primarily from soybeans – can be classified as a phytoestrogen due to its structural similarity to the human hormone estrogen. However, daidzein differs from estrogen in the specific nature of its interaction with the estrogen receptor complex. In recent years, the pharmacological properties of daidzein have been actively investigated, and significant progress has been made in this field; specifically, daidzein has been reported to possess antitumor, anti-inflammatory, antidiabetic, and antioxidant properties. In the development of new therapeutic agents, the strategy of molecular hybridization – which involves combining two or more pharmacophores into a single molecule – is regarded as a promising method for generating novel compounds with interesting biological profiles. However, the synthesis of hybrids composed of 1-benzyl-1,2,3-triazole and daidzein fragments has remained virtually unexplored to date, with only a single reported instance of such hybrids being obtained. In this study, we focused on developing a simple and convenient one-pot multicomponent synthesis method to produce daidzein linked to 1-benzyl-1,2,3-triazole via a flexible oxymethylene bridge. The structures of the resulting products were confirmed using ¹H NMR spectroscopy, mass spectrometry, and elemental analysis. Specifically, molecular ion peaks were observed in the mass spectra of the synthesized compounds, while the ¹H NMR spectra displayed resonance signals corresponding to the aromatic protons of both the daidzein and 1,2,3-triazole moieties. These daidzein-1,2,3-triazole derivatives may be of interest for the development of promising bioactive compounds.