

Національний університет "Чернігівський колегіум"

імені Т.Г.Шевченка

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармацевції

Кваліфікаційна робота

освітнього ступеня «магістр»

на тему:

«Модифікація [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів
з використанням реакції Зандмеєра»

Виконала:

студентка 6 курсу, 62 групи
спеціальності
102 Хімія

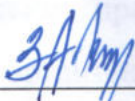
Здорікова Катерина Сергіївна

Наукові керівники: викл. Макей О.П.

к.фарм.н., доцент Янченко В.О.

Роботу подано до розгляду « 20 » 12 2021 року.


Студент (ка)


(підпис)

Здорікова К.С.

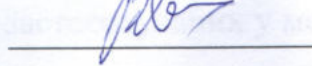
(прізвище та ініціали)

Наукові керівники


(підпис)

Макей О.П.

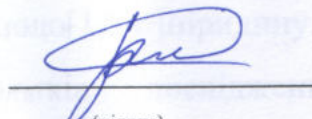
(прізвище та ініціали)


(підпис)

Янченко В.О.

(прізвище та ініціали)

Рецензент


(підпис)

Бова С.І.

(прізвище та ініціали)

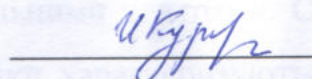
Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації

(назва кафедри)

протокол № 6 від « 20 » 12 2021 року.

Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри


(підпис)

Курмакова І.М.

(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

Пошук нових лікарських препаратів є одним із головних напрямків у розвитку органічної та біоорганічної хімії. Гетероциклічні сполуки, зокрема, піридин та триазол, а також їх конденсовані аналоги, володіють різноманітними видами біологічної активності і входять до складу багатьох лікарських препаратів, застосовуваних у медицині.

У світлі викладеного досить актуальним на сьогодні є дослідження методів синтезу конденсованих поліциклічних систем з ядром триазолу, зокрема – похідні триазоло[1,5-*a*]піридину. На нашу думку, одним з цікавих і перспективних напрямків дослідження є синтез похідних 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

З метою пошуку нових систем, що містять у своєму складі анельоване ядро триазолу ми спланували і здійснили синтез нових галогенвмісних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів.

Мета роботи полягає у дослідженні методів синтезу 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну і виявленні оптимальних умов їх отримання.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних триазолопіридину.
2. Проаналізувати сучасні підходи, щодо препаративних методів синтезу 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів.
3. Здійснити синтез 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів та виявити оптимальні умови для їх утворення.

У практиці органічного синтезу досить популярними є біфункціональні сполуки, тому при виконанні експериментальної частини дипломного проекту ми ставили за мету синтез триазолопіридинів з декількома функціональними центрами. Слід відмітити, що у ряді випадків функціональні замісники характеризуються різною рухливістю за рахунок

різної полярності хімічних зв'язків, тому такий підхід до конструювання молекул вважаємо актуальним.

ВИСНОВКИ

1. На основі огляду інформаційних джерел з'ясовано, що у більшості публікацій науковці використовували для синтезу 2-заміщених триазоло[1,5-*a*]піридинів у якості вихідних сполук похідні 2-амінопіридину. Найбільш використовуваним варіантом є взаємодія з карбоксиізотіаціанатом з подальшою циклізацією проміжного продукту. Також описані перетворення за участю 1-аміно-2-імінопіридину та карбонільних сполук (або їх аналогів).

2. З метою синтезу 2-галогенотриазолопіридинів найчастіше застосовують реакцію Зендмейера. У той же час наявні публікації в яких шляхом галогенування другого положення гетероциклічної системи триазолопіридину можливо також синтезувати вказані похідні. Недоліком останнього варіанту є виходи до 30%.

3. У ході виконання дипломної роботи показано синтез 2-галогено[1,5-*a*]піридин-2-амінів на основі функціонально заміщених триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів.

Доведено, що оптимальним варіантом отримання 2-хлоро(бромо)похідних є реакція з використанням купрум галогенідів та органічних нітритів.

Встановлено, що виходи кінцевих продуктів знаходяться у межах 60–77%. У той же час синтез 2-йодотриазолопіридинів відбувається через систему CH_2I_2 та третбутилнітрит, отримані похідні потребують хроматографічної очистки.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. ОТРИМАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ТРИАЗОЛОПІРИДИНІВ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 1-АМІНО-2-ІМІНОПІРИДИНУ	9
1.1. Загальна стратегія конструювання 1-аміно-2-імінопіридину	9
1.2. Методи перетворення заміщених 1-аміно-2-імінопіридинів та їх аналогів.	10
1.2.1. Використання 2'-ацетил-2-ціаноацетогідразид для синтезу [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридину.	18
1.3. Вплив замісників у другому положенні триазолопіридину на ефективність реакції гетероциклізації.	22
РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ	
2-ГАЛОГЕН[1,2,4]ТРИАЗОЛ[1,5- <i>A</i>]ПІРИДИНІВ	24
2.1. Загальні шляхи отримання галогенопохідних конденсованих триазолопіридинів на основі 2-амінопіридину.	24
2.2. Синтез 2-хлорозаміщених триазолопіридинів на основі 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридину.	25
2.3. Утворення 2-бромотриазолопіридинів.	26
2.4. Можливості перетворення 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридинів у конденсовані 2-йодопохідні.	27
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ 2-ГАЛОГЕНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>A</i>]ПІРИДИНІВ	28
3.1. Синтез функціональних похідних шляхом модифікації [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридин-2-аміну.	29
3.2. Синтез заміщених 2-галогенотриазоло[1,5- <i>a</i>]піридинів.	36
3.3. Методики синтезу [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридинів.	49
ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53
ДОДАТКИ	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	Ацетил
Ar	Арил
BOC, БОК	Третбутоксикарбоніл
Ср	Циклопентадієніл
DIPEA	Диізопропілетиламін
Et	Етил
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
LCMS	Рідинна хромато-мас-спектрометрія
Me	Метил
Ph	Феніл
PFA	Фенілідидбістрифтороацетат
PPA	Поліфосфатна кислота
Pу	Піридин
<i>t</i> -But	Третбутил
THF	Тетрагідрофуран
DMFA, DMF -	Диметилформамід
MTBE	Третбутилметиловий ефір
PMР	Протонно-магнітний резонанс

ВСТУП

Пошук нових лікарських препаратів є одним із головних напрямків у розвитку органічної та біоорганічної хімії. Гетероциклічні сполуки, зокрема, піридин та триазол, а також їх конденсовані аналоги, володіють різноманітними видами біологічної активності і входять до складу багатьох лікарських препаратів, застосовуваних у медицині.

У літературі описано чимало синтезів гетероциклічних систем з вказаними фрагментами, що мають широкий спектр корисних властивостей, включаючи антибактеріальну, анальгетичну, протизапальну, жарознижуючу, нейролептичну, гіпотензивну, спазмолітичну та інші види активностей, а також стимулюють серцеву діяльність. На основі [1,2,]триазоло[1,5-*a*]піридину були створені препарати, що є високоефективним інгібіторами янус-кіназ 1-го і 2-го типів та інгібіторами рецептору GPR40.

Нещодавно у одного з представників важливого класу нітрогеновмісних гетероциклів – [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів, виявлено ферментативні властивості - кіназа, орієнтованою на фармакофори терапевтичних засобів [1]. Виявилося, що серія похідних 5-морфолінометилфенілу з різними галогеновими замісниками у другому положенні 2 мають сильний вплив на їх біоактивність.

У світлі викладеного досить актуальними є дослідження, пов'язані з синтезом похідних конденсованих систем, що містять триазолопіридиновий фрагмент.

Наукова новизна. Отримано функціонально заміщені похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину, синтез яких не було охарактеризовано у інформаційних джерелах.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень було опубліковано тези у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної

конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2019 р. та у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2021 р.

Унікальність представленої роботи становить 97% (див. Додаток А).

Об'єкт дослідження: синтез галогенопохідних, що містять у своєму складі ядро [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

Предмет дослідження: особливості синтезу галогенопохідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

Мета роботи полягає у дослідженні методів синтезу 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну і виявленні оптимальних умов їх отримання.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних триазолопіридину.
2. Проаналізувати сучасні підходи, щодо препаративних методів синтезу 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів.
3. Здійснити синтез 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів та виявити оптимальні умови для їх утворення.

РОЗДІЛ 1

ОТРИМАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ТРИАЗОЛОПІРИДИНІВ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 1-АМІНО-2-ІМІНОПІРИДИНУ

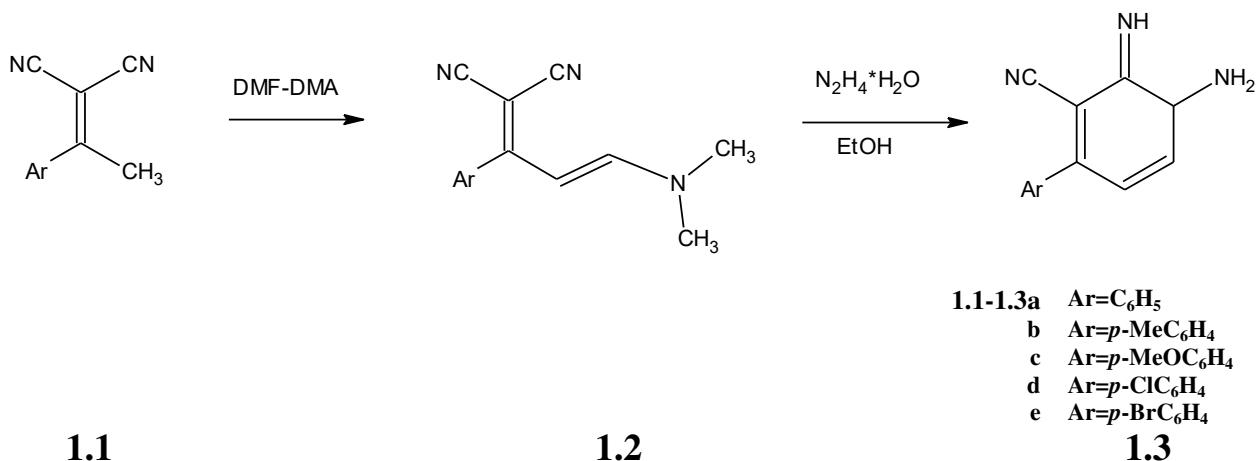
1.1. Загальна стратегія конструювання 1-аміно-2-імінопіридину.

У літературі представлено простий та ефективний спосіб синтезу кількох заміщених функціональних моно- та біс-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів з легко доступних 1-аміно-2-імінопіридинів. Використання мікрохвильового випромінювання ефективно прискорює хімічний процес і призводить до збільшення виходу, ніж при звичайному нагріванні. Представлено широкий спектр карбонових кислот, який може бути ефективно використаний для синтезу відповідних похідних шляхом прямої побудови зв'язку C-N [2]. Цікаво, що інші субстрати, такі як альдегіди (або їх ариліденмалононітрили), фенілізотіаціанат, гліоксалева кислота і акрилонітрил, також можуть успішно забезпечувати утворення відповідних 1,2,4-триазол[1,5-*a*]піридинів.

Цей універсальний і конвергентний підхід добре працює як з деактивацією, так і з активацією субстратів без шкоди для навколишнього середовища в порівнянні з іншими вже описаними методами. Інші помітні переваги поточної стратегії включають відсутність необхідності в колонковій хроматографії, виснажливої роботи і прямий шлях до швидкого створення триазолопіридинових каркасів.

Ідентичність синтезованих сполук авторами була встановлена з використанням декількох спектроскопічних методів, а рентгенівські монокристалічні інструменти були використані для аутентифікації передбачуваних структур деяких репрезентативних зразків.

Стратегія, що застосовується для конструювання похідних 1-аміно-2-імінопіридину **1.3a-e**, включає два послідовні етапи, які починаються із синтезу енамініонітрилів **1.2a-e** шляхом взаємодії диметилацетаміду диметилацеталю (DMF – DMA) з відповідними етиліденмалононітрилами **1.1a-e**.



Потім похідні енамініонітрилу (**1.2a-e**) можуть бути перетворені у відповідні сполуки **3a-e** шляхом термічно опосередкованої реакції з гідразин-гідратом в EtOH [3].

1.2. Методи перетворення заміщених 1-аміно-2-імінопіридинів та їх аналогів.

Один з варіантів перетворення 1-аміно-2-імінопіридинів у відповідні триазолопіридини є взаємодія з карбоновими кислотами. У реакції похідного 1-аміно-2-імінопіридину **1.3a** з оцтовою кислотою (як розчинник та реагент) із зворотним холодильником протягом 3 годин утворюється продукт **1.5a** з виходом 74%. Вказаний вихід є максимальний, на відміну від попередніх проб (табл. 1.1). Заохочувані отриманими результатами, науковці оцінили

умови реакції, такі як розчинники, джерела енергії та температура, з метою поліпшення швидкості реакції та покращення виходу (табл. 1.1).

Таблиця 1.1. Оптимізація умов реакції між *N*-амінопіридином 1.3а та оцтовою кислотою.

	Розчинник	Метод	Час	Вихід,
1	AcOH	Нагрівання	3 год	74
2	EtOH	Нагрівання	12 год	NR
3	EtOH	Мікрохвильове випромінення(МВ)	45 хв	NR
4	MeOH	Нагрівання	12 год	NR
5	MeOH	МВ	45 хв	NR
6	CH ₃ CN	Нагрівання	12 год	NR
7	CH ₃ CN	МВ	45 хв	NR
8	Пропанол	Нагрівання	12 год	NR
9	Пропанол	МВ	45 хв	NR
10	1,4-диоксан	Нагрівання	12 год	NR
11	1,4-диоксан	МВ	45 хв	NR
12	Толуен	Нагрівання	12 год	NR
13	Толуен	МВ	45 хв 80°C	NR
14	EtOH/AcOH (5 екв)	Нагрівання	3 год	80
1.	EtOH/AcOH (10 екв)	Нагрівання	3 год	85
16	EtOH/AcOH (1.3 екв)	Нагрівання	3 год	85
1.	EtOH/AcOH (10 екв)	МВ	1.13 хв 80°C 1.11.18 Вт	89
18	EtOH/AcOH (10 екв)	МВ	1.3 хв 100°C 1.11.18 Вт	92

19	EtOH/AcOH (10 екв)	МВ	1.3 хв 120°C 1.11.18 Вт	92
----	-----------------------	----	-------------------------	----

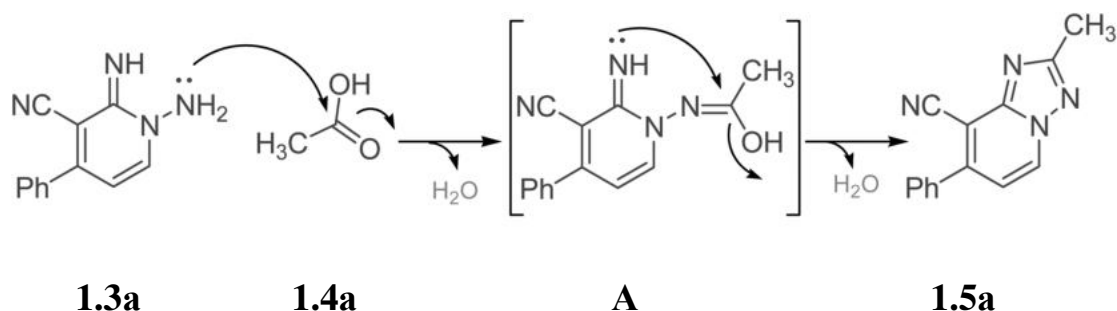
Таким чином, досліджувалась взаємодія сполуки **1.3a** з оцтовою кислотою (1 еквівалент), використовуючи різні розчинники, такі як полярні протонні (EtOH, MeOH та пропанол), полярні апротонні (CH₃CN та діоксан) та неполярні (толуєнові) розчинники, час реагування, використання різних джерел енергії (нагрівання, опромінення та МВт). На жаль, жоден з них не дозволив отримати необхідний продукт. Потім модельну реакцію (таблиця 1.1.) також досліджували в 10,0 мл етанолу, що містить 5 екв. оцтової кислоти для дослідження його ефективності у виробництві похідного **1.5a**.

Цікаво, що сполука **1.5a** кристалізувалась з реакційної суміші через 3 години кип'ятіння зі зворотним холодильником із виходом 80%. Далі також оцінено молярне співвідношення використовуваної оцтової кислоти. Було встановлено, що використання суміші етанол/оцтова кислота (10 еквівалентів) не тільки покращило вихід реакції до 85%, але й забезпечило більш чистий і якісний за кольором продукт. Збільшення еквівалентів оцтової кислоти більш ніж на 10 еквівалентів, не покращує ні швидкість реакції, ні вихід [4].

Модельну реакцію також досліджували в умовах мікрохвильового опромінення. Необхідний продукт **1.5a** отримували з виходом 89% за 1.13 хв при мікрохвильовому опроміненні при 80°C. При зменшенні тривалості реакції до 1.3 хв і підвищенні температури до 100°C, вихід був підвищений до 92%. Підвищення температури понад 100°C не покращило реакцію.

Таким чином, використовуючи модельну реакцію (табл. 1.1) із використанням 3,0 ммоль похідного **1.3a** в етанолі (10,0 мл), що містить оцтову кислоту (10 еквівалентів), і опромінення протягом 1.3 хв при 100°C визначено оптимальними умовами. Актуальний механізм реакції синтезу похідного 1,2,4-триазолу **1.5a** був представлений на основі

експериментальних даних. Як зазначено в таблиці 1.1, перетворення неізолюваного проміжного продукту **A** до цільової сполуки **1.5a** відбувається за відсутності каталізатора [5].



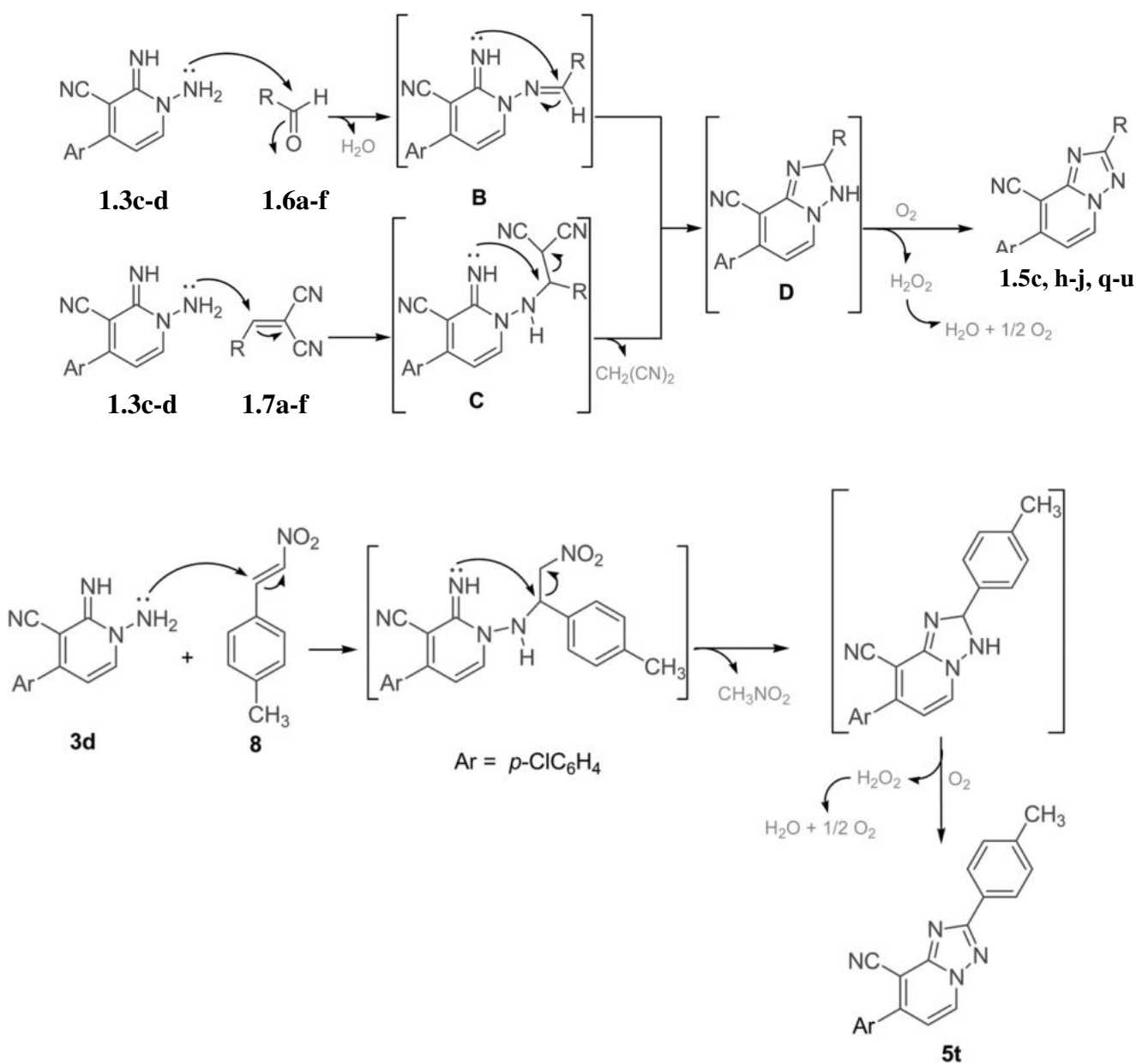
Надалі реакція 1-аміно-2(1*H*)-піридин-2-імінів **1.3a–d** з різними похідними карбонової кислоти **1.4a–g**, 10 еквівалентів в EtOH (10,0 мл) була вивчена під мікрохвильовим опроміненням. Було помічено, що ці реакції не протікали швидко без використання добавок, як у випадку з оцтовою кислотою [6].

Після кількох випробувань оптимізації встановлено, що оптимальними умовами реакції для кислот **1.4b–g**, крім оцтової, є 3,0 ммоль 1-аміно-піридин-2-імінів **1.3a–d** з 4,0 ммоль похідних карбонової кислоти **1.4b–g** в EtOH (10,0 мл), що містить оцтову кислоту (5 екв.) як каталізатор, під дією мікрохвильового опромінення. Варто зазначити, що кількість оцтової кислоти не повинна перевищувати 5 еквівалентів, інакше відбудеться реакція між 1-аміно-піридин-2-імінами **1.3a–d** та оцтовою кислотою.

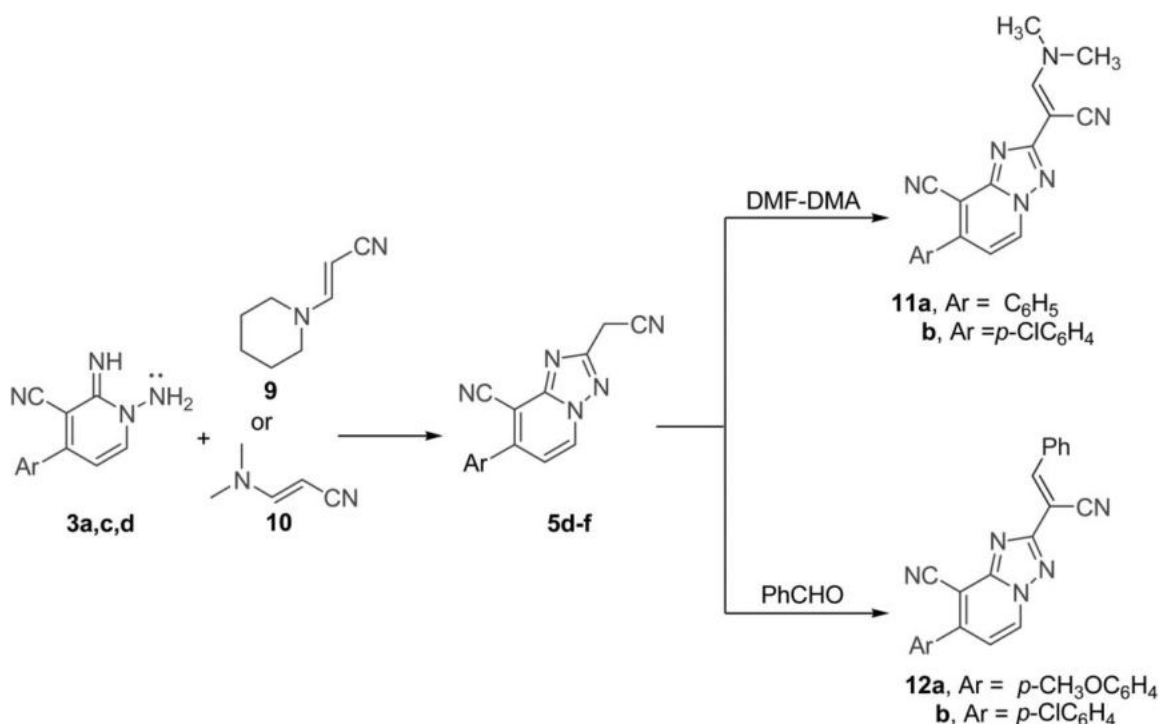
Відмічено у статті, що похідні 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбонітрилу **1.5** також можуть бути отримані в результаті реакції циклізації похідних **1.3c–d** або з відповідними альдегідами **1.6a–f**, або з їх малонітрилариліденами **1.7a–f**. Ці реакції ефективно проводили з кількома ароматичними альдегідами та їх ариліденами, що включали

електроноакцепторні або донорні групи, і отримували відповідні продукти з високими виходами [7].

Крім того, аліфатичні альдегіди, такі як хлорацетальдегід, давали цільовий продукт із трохи меншим виходом. На відміну від карбонових кислот, альдегіди або їхні ариліденові малонітрили вступали в реакцію циклізації з високою швидкістю і з більшим виходом [8]. Більше того, похідне **1.5t** можна також отримати шляхом кип'ятіння (E)-1-метил-4-(2-нітровініл)бензену **1.8** з похідним **1.3d** у суміші CH₃CN/DMF.



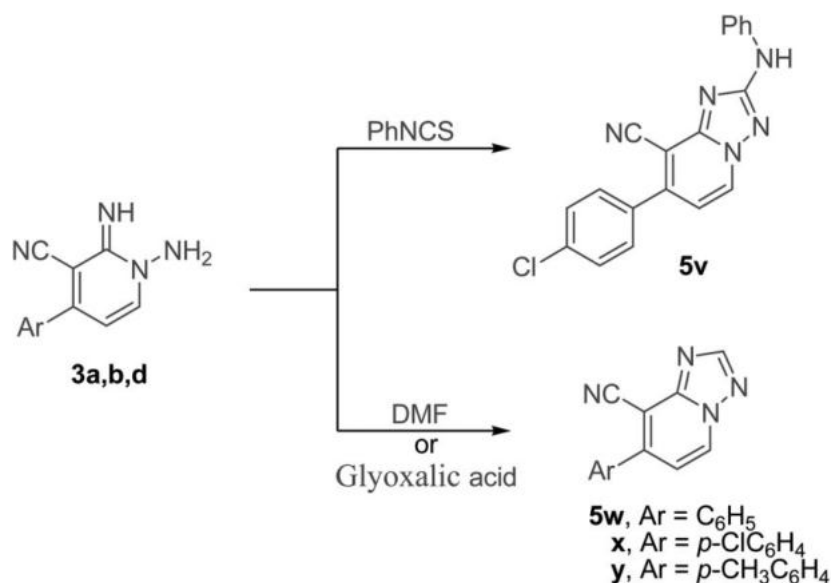
Подібним чином сполуки **1.5d–f** можна також отримати за допомогою реакції циклізації похідних **1.3a, c, d** з (E)-3-(піперидин-1-іл)акрилонітрилом **1.9** або з (E)-3-(диметиламіно) акрилонітрилом **1.10** з чудовим виходом [10]. Крім того, ці активні похідні метилену **1.5d–f** легко піддавались реакції конденсації або з DMF-DMA, або з бензальдегідом, отримуючи енаміни **1.11a, b** та арилідени **1.12a, b**, відповідно.



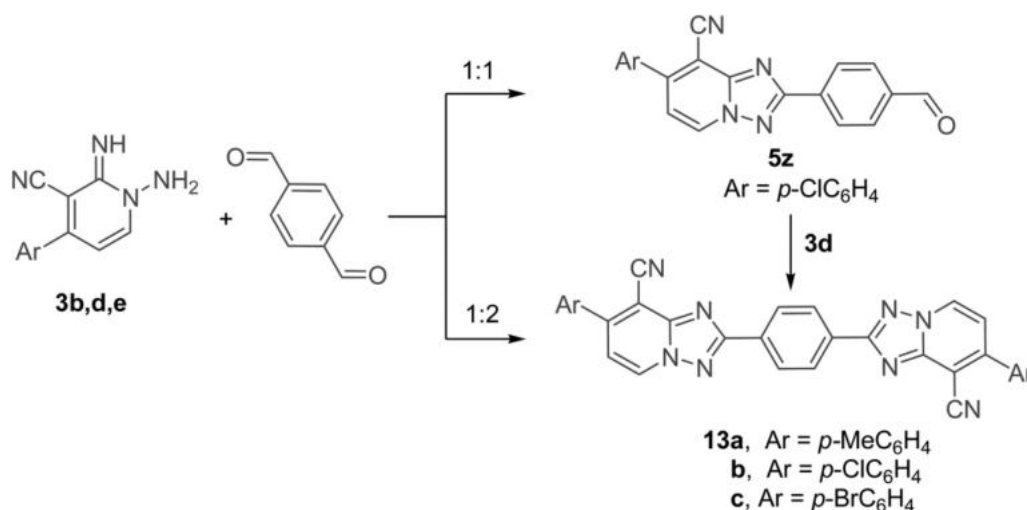
Далі, даний підхід був ефективно застосований також до похідних ізотіаціанатів. Таким чином, під дією мікрохвильового опромінення, похідне 1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу **1.3d** зазнало реакції циклізації при обробці фенілізотіаціанатом, забезпечуючи утворення [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбонітрилу **1.5v** з виходом 90%. У ході цієї реакції атом Сульфуру ізотіаціанатної частини втрачається, імовірно, у вигляді газоподібного сірководню [11].

Отже, реакція може бути розпочата нуклеофільною атакою аміногрупи похідного **1.3d** на азометиновий фрагмент фенілізотіаціанату. Потім сірководень виділяється, що призводить до утворення [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]

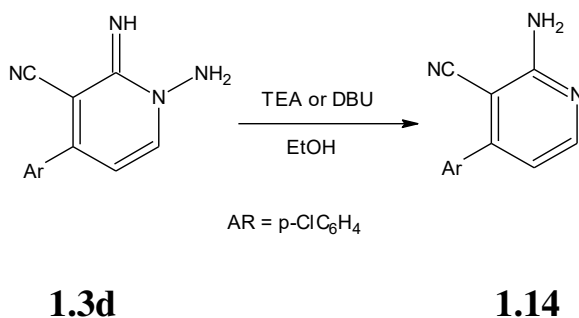
піридинового кільця. Більше того, кип'ятінням похідних піридину **1.3a, b, d** у ДМФА або гліоксалевої кислоті було досягнуто утворення незаміщених похідних триазолу **1.5w–y** із виходами 89–91%. В останніх реакціях альдегідна група може брати участь у реакції циклізації з подальшою втратою диметиламіну (у випадку ДМФА) або вуглекислого газу (у випадку гліоксалевої кислоти).



Вище зазначений варіант також успішно застосовується до біфункціональних ароматичних альдегідних сполук. Наприклад, синтез похідних біс-триазолопіридину **1.13a–c** був досягнутий за допомогою реакції циклізації комерційно доступного терефталальдегіду з N-аміно-2-іміно-піридиновими похідними **1.3b, d, e** у співвідношенні 2:1. Тоді як похідне моно-триазолопіридину **1.5z** можна отримати при проведенні реакції між терефталальдегідом та похідним **1.3d** у співвідношенні 1:1. Цікаво, що біс-похідне **1.13b** також може бути синтезовано за допомогою реакції монопохідного **1.5z** з іншою молекулою **1.3d** (1,0 ммоль).



Зрештою, похідне нікотинонітрилу **1.14** було отримано при мікрохвильовому опроміненні з чудовим виходом 98% при кип'ятінні сполуки **1.3d** в EtOH, що містить каталітичну кількість TEA (триетиламіну) або DBU [12].



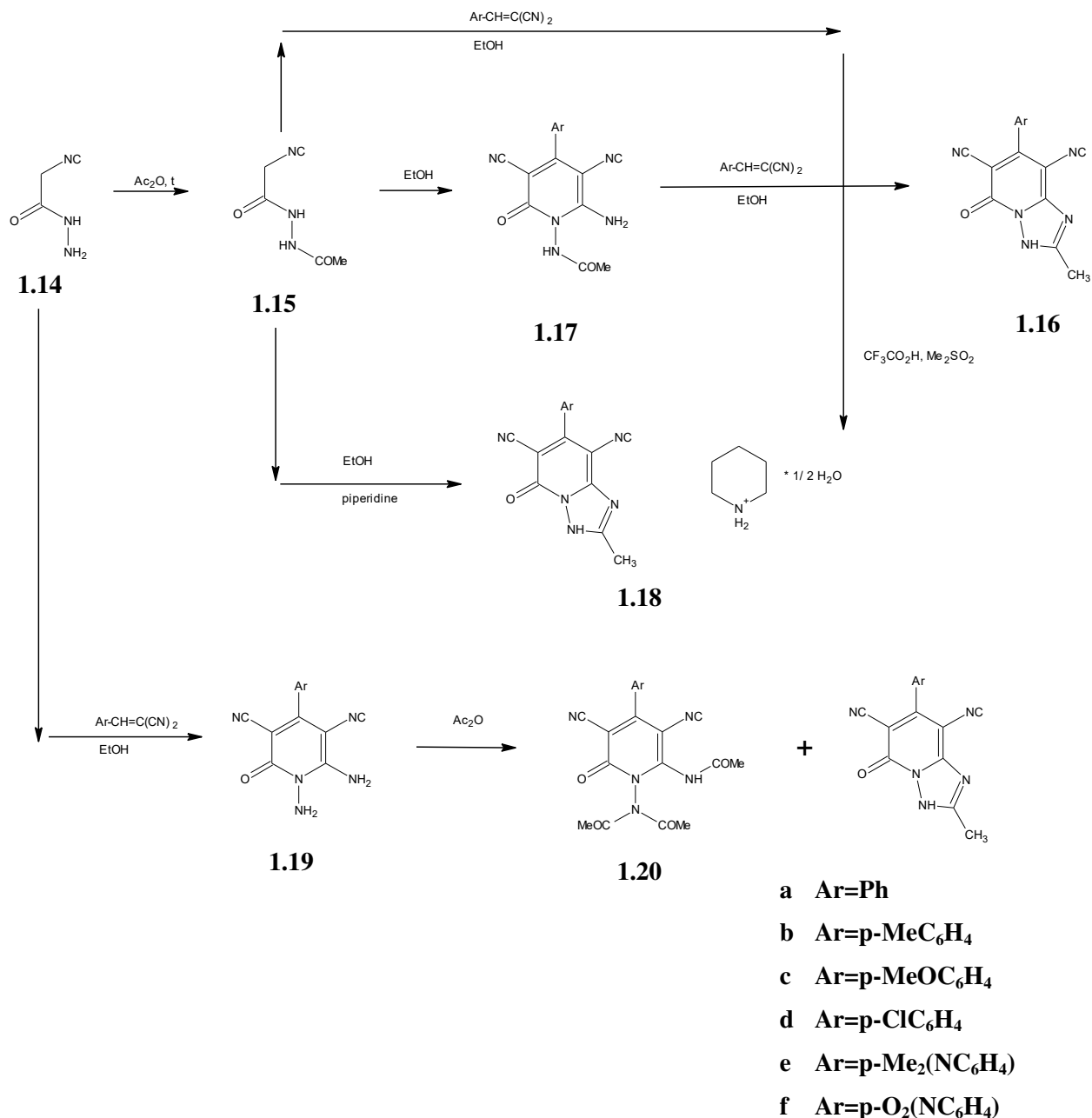
Запропоновані структури синтезованих моно- та біс-триазолопіридинів були перевірені на основі декількох методів спектрометричного аналізу, включаючи ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C . Більше того, вищезазначені структури були доведені за допомогою визначення рентгенівської монокристалічної структури в деяких репрезентативних прикладах [13].

У результаті реакції циклізації похідних 1-аміно-2-іміно-піридину при опроміненні узагальнено методику синтезу моно- та біс-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів на основі легкодоступних карбонових кислот та диестерів. Більше того, корисність та універсальність даної методики також встановлена для різноманітного ряду інших субстратів, таких як

моноальдегіди, диальдегіди, фенілізотіаціанат, акрилонітрили та гліоксалева кислота. Основними сильними сторонами поточної методики є ефективність, доступність субстратів, недорогі реагенти, високого вихід, стійкість функціональних груп та виділення і очистка без хроматографії [14]. Тому можна сказати, що така стратегія відкриває шлях для проектування біологічно важливих сполук та надає практичні альтернативи проектуванню цих гібридних молекул.

1.2.1. Використання 2'-ацетил-2-ціаноацетогідразид для синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

Відомо, що системи триазоло[1,5-*a*]піридину є корисними сполуками як фармацевтичні препарати, флуоресцентні відбілювачі та комплексоутворювачі. Однак їх синтез не є простим. Їх отримання, як правило, включає кілька етапів, і спочатку будується або піридинове кільце, або триазольний цикл [15].



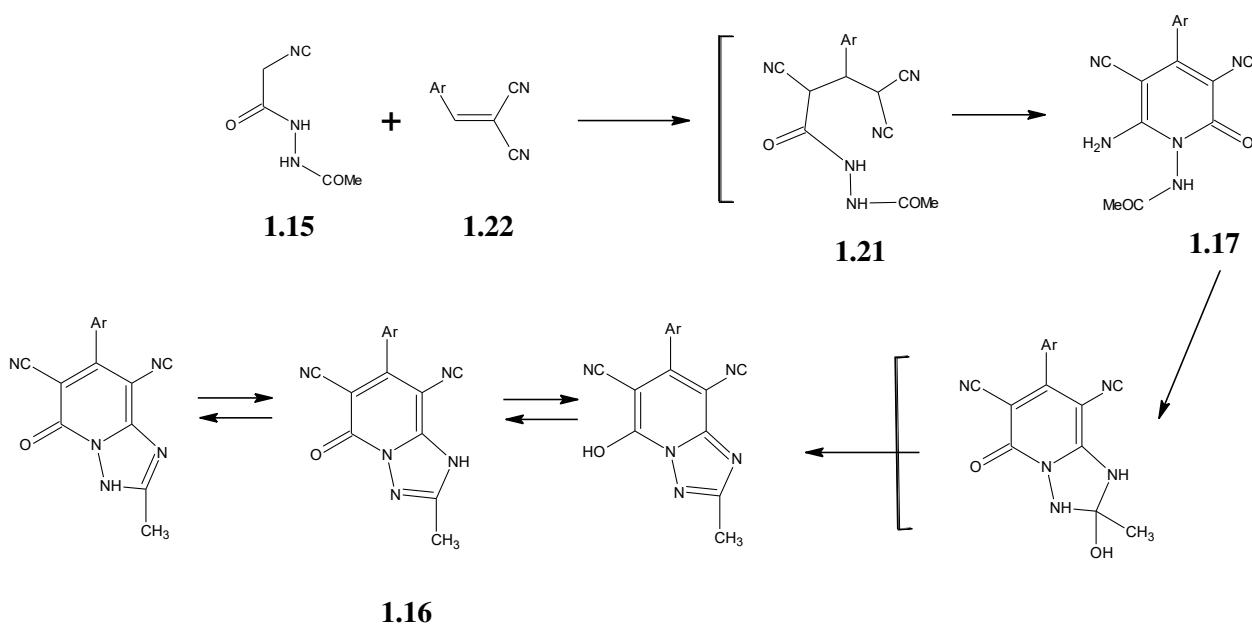
2'-ацетил-2-ціаноацетогідразид **1.15** може бути успішно використаний для синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів за одну або дві стадії, залежно від умов реакції.

Триазоло[1,5-*a*]піридини також були отримані шляхом перегрупування триазоло[4,3-*a*]піридинів і на основі 2-тіоксопіронів.

На відміну від цього, описаний нижче синтез дозволяє безпосередньо синтезувати біциклічну систему з ациклічних реагентів: 2'-ацетил-2-

ціаноацетогідрозиду **1.15**, що утворюється при ацетилюванні 2-ціаноацетогідрозиду **1.14** та ариліденмалононітрилів. Реакцію проводять при кип'ятінні у етанолі, і продукти легко можуть бути виділені.

Формування структури **1.16** можна раціоналізувати, як показано на схемі, додавання за Міхаелем до кислої метиленової групи в молекулу **1.15** ненасиченого нітрилу, при цьому утворюється проміжний продукт із відкритим ланцюгом, який циклізується та ароматизується з отриманням 1-ацетамідо-2-піридону **1.17**. Наявність у сполучі **1.17** сусідніх аміно- та ацетамідогруп призводить до атаки аміногрупи на амідну групу. Цей проміжний продукт **1.17** зазнає нуклеофільного додавання до амідної групи карбонільної, а не нуклеофільного ацильного заміщення. Потім виділення води призводить до триазоло[1,5-*a*]піридину **1.16**, для якого можливі кілька таутомерних форм [16].

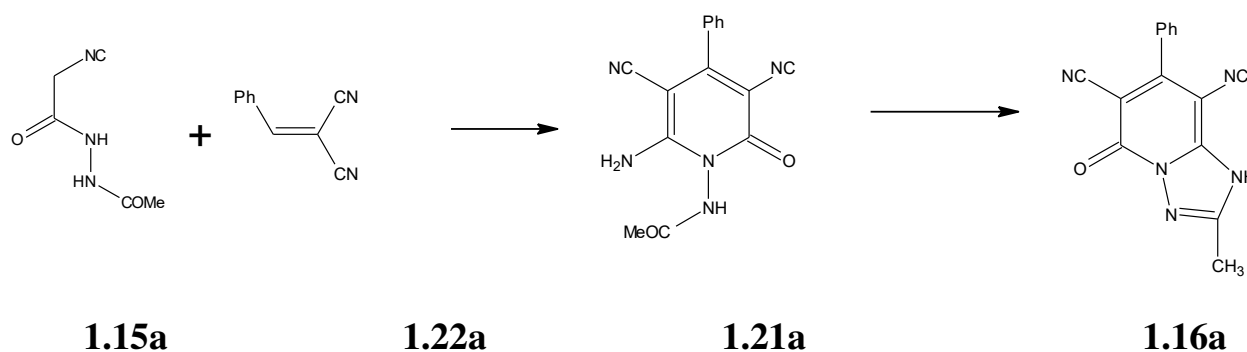


Аналогічно триазоло[1,5-*a*]піридини **1.16** також можна синтезувати у два етапи. Взаємодія ацетогідрозиду **1.15** з ариліденмалононітрилом **1.22** при більш низьких температурах і за короткий проміжок часу дає 1-ацетамідо-2-піридин **1.17**. Коли піридини **1.17** нагріваються в етанолі, вони циклізуються

у систему **1.16**. Реакція є досить загальною і працює для ряду арильних груп, але не відбувається за наявності сильно донорно-електронних груп.

Таким чином, *p*-диметиламінобензиліденмалононітрил **1.22f** не реагує з сполукою **1.15** внаслідок збільшення електронної густини на олефіновому атомі Карбону, що зазнав атаки Міхаеля. *p*-Нітробензиліденмалононітрил **1.22e** реагує з компонентом **1.15**, але дає лише складну суміш продуктів розпаду [17].

Як прямий, так і двостадійний шлях забезпечує утворення триазоло[1,5-*a*]піридинів **1.16** через ароматизований 1-ацетамідопіридон **1.17**. Однак попередній проміжний продукт, дигідропіридон **1.21a**, замість кінцевого **1.17a**, міг бути виділений для вихідної сполуки **1.16a**. Циклізація цього проміжного продукту дає безпосередньо триазоло[1,5-*a*]піридин **1.16a**.



Намагаючись прискорити синтез сполуки **1.16** з реагентами **1.15** та **1.22** з використанням піперидину в якості основного каталізатора, було отримано неочікувану сіль піперидинію **1.18**. Позитивний заряд на катіоні піперидинію врівноважується негативним зарядом на гетероциклічній системі, яка існує як стабільний аніон завдяки своїй високій кислотності, що виникає в результаті делокалізації заряду за участю двох атомів Нітрогену триазолу. Кисень піридону поширює делокалізацію до шестичленного кільця. Обробка солі

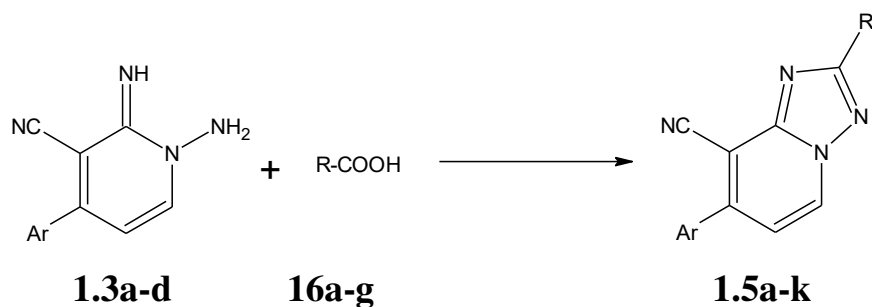
1.18 кислотою призвела до нейтралізації цього гетероциклічного аніона та утворення триазоло[1,5-*a*]піридину **1.16** [15].

Триазоло[1,5-*a*]піридини **1.16** також можуть бути синтезовані альтернативним шляхом, що включає ацетилювання N-амінопіридонів. Реакція бензиліденмалононітрилів **1.22** з 2-ціаноацетогідразидом **1.14** дає 1,6-діаміно-2-піридини **1.20**. Обробка сполуки **1.20** оцтовим ангідридом у одну стадію призвела до біциклічної системи **1.16** шляхом первинного ацетилювання в більш основній групі N-аміно з подальшою циклізацією з отриманням п'ятичленного циклу. Однак можливе також ацетилювання в енаміновій групі, що доведено виділенням похідного триацетилу **1.20** як побічного продукту.

1.3. Вплив замісників у другому положенні триазолопіридину на ефективність реакції гетероциклізації.

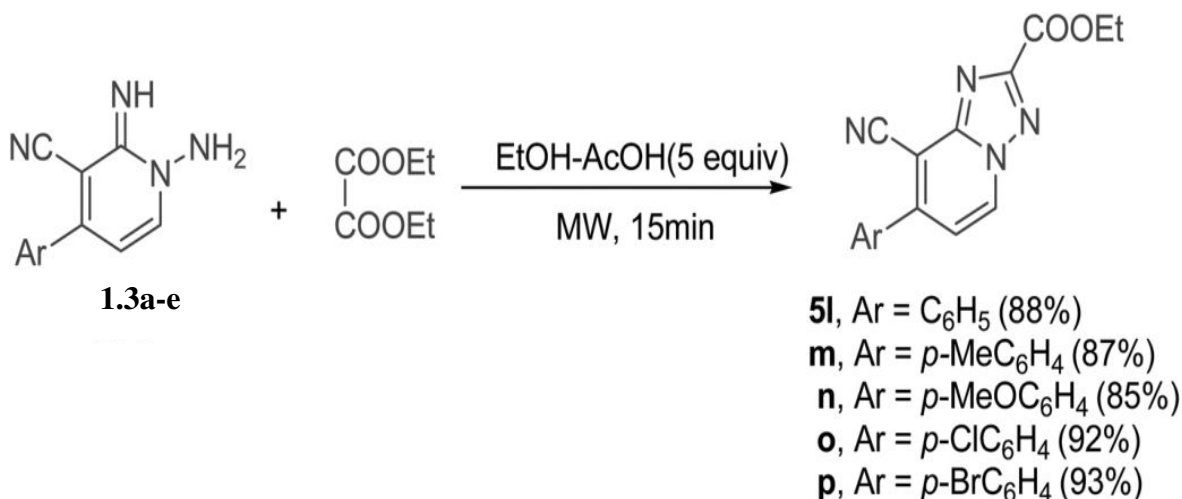
Як показано в одній з публікацій [18], що всі запропоновані реакції давали відповідні їм продукти **1.5a–k** із високими виходами без виявлення побічних продуктів. Крім того, всі реакції ефективно забезпечували бажані продукти незалежно від структури заміщення ароматичного фрагменту.

Також науковцями досліджували вплив R-груп на ефективність реакції. У зв'язку з цим в даному процесі є прийнятними електронодонорні та електроннодефіцитні групи. Наприклад, субстрати, що містять ціаногрупи, легко перетворювались на відповідні продукти з чудовими виходами. Крім того, чинна методика показала високу селективність як до ароматичних, так і до аліфатичних карбонових кислот.



Більше того, запропонований підхід також може бути успішно застосований до естерів карбонових кислот. Наприклад, коли диетилкоксалат (3,0 ммоль) дозволяв реагувати з N-аміно-2-імінопіридинами **3a–e** (3,0 ммоль), використовуючи 5 екв. оцтової кислоти в EtOH (10,0 мл) при опроміненні при 100°C бажані продукти **5l–r** отримували з виходами 85–93% [18].

У цих реакціях циклізації також застосовуються як дефіцитна електронами, так і збагачені електронами групи Ar. Реакція циклізації електродонорних субстратів та диетилкоксалату протікає рівномірно, отримуючи відповідні продукти **1.5m** та **1.5n** з виходами 87 та 85% відповідно. Подібно до цього, у порівнянні з незаміщеним ароматичним похідним **1.5l**, електроноакцепторні похідні забезпечували утворення відповідних продуктів **5o** та **5p** з виходами 92 та 93% виходу відповідно.



РОЗДІЛ 2

СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ

2-ГАЛОГЕН[1,2,4]ТРИАЗОЛ[1,5-*A*]ПІРИДИНІВ

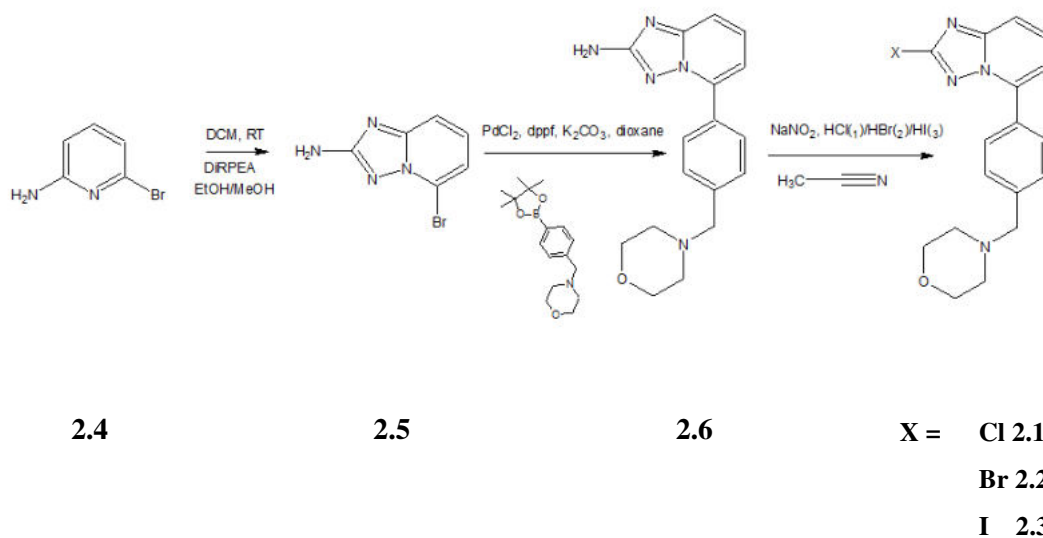
2.1. Загальні шляхи отримання галогенопохідних конденсованих триазолопіридинів на основі 2-амінопіридину.

З практичної точки зору конформаційні ізоморфи та поліморфи мають принципове значення і викликають стрімкий зростаючий інтерес до областей, починаючи від фармацевтичної галузі через їх центральну роль у співвідношенні структура-властивість-функція хімічних речовин [19].

З теоретичного погляду дослідження методологій у кристалічній інженерії також потребують більш глибокої та ширшої інформації про те, як різні надмолекулярні синтони керують утворенням різних кристалічних форм.

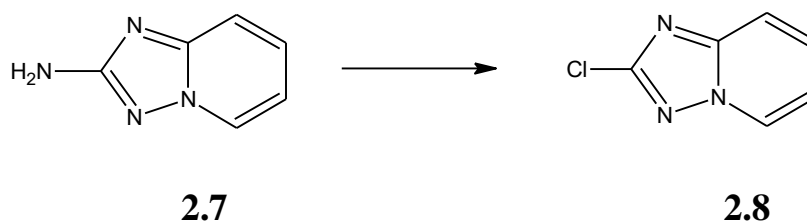
Дослідниками був обраний 2-аміно-6-бромопіридин **2.4** як вихідний матеріал для синтезу конденсованого [1,2,4]триазол[1,5-*a*]піридинового ядра. Після того, як ключовий проміжний продукт **2.5** був отриманий одностадійним методом (який має перевагу внаслідок уникнення використання фосгену або етилхлороформату), 5-морфолінометилфенільна група була введена за допомогою сполучення Сузукі-Міяура з арилбороновими етерами. В результаті утворюється 2-аміносполука **2.6** з хорошим виходом [20].

Далі реакцію діазотування проводили на прикладі сполуки **2.6** із успішними заміщеннями аміногрупи на атоми Хлору, Броду та Йоду.



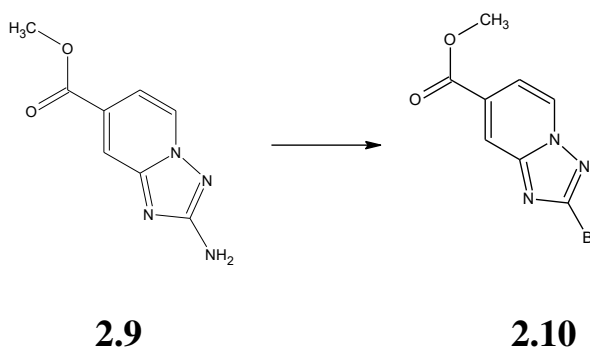
2.2. Синтез 2-хлорозаміщених триазолопіридинів на основі 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

Ще одним, більш загальним способом одержання 2-хлоропохідного відповідного триазолопіридину вважається перетворення у якому до 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину **2.7** додають ацетонітрил та розчиняють при перемішуванні [21]. Далі додають натрій нітрит та перемішують протягом хвилини і додають до розчину HI/HCl/HBr, продовжуючи реакцію за кімнатної температури. Методом тонкошарової хроматографії контролюють доки вихідна речовина повністю не прореагує. Доведення рН реакційного розчину до нейтрального відбувається за допомогою насиченого розчину поташу. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 та об'єднують органічні фази. Далі додають безводний магній сульфат, сушать, фільтрують та концентрують. Подальше розділення на колонці за допомогою силікагелю дозволяє отримати хлоропохідне **2.8**. Суміш розділяють хроматографічно з використанням у якості елюента 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.



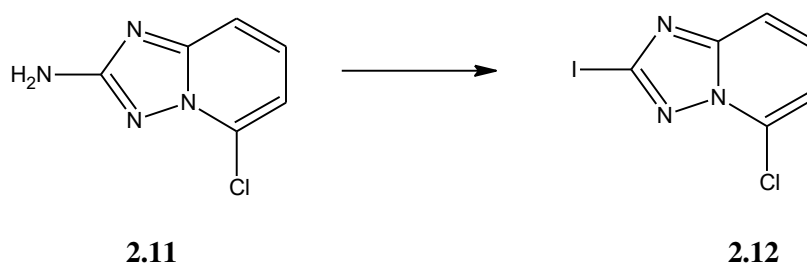
2.3. Утворення 2-бромотриазолопіридинів.

Утворення бромопохідних описано на прикладі метил 2-аміно-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридин-6-карбоксилату **2.9**. Купрум бромід та *трет*-бутилнітрит та триазол розчиняють в ацетонітрилі, перемішуючи при 50°C протягом години. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додають воду з подальшим розділенням з використанням дихлорометану. Органічну фазу промивали концентрованим розчином натрій хлориду, дали висушували над магній сульфатом та фільтрували через силікагель. Потім розчинник відганяють. У результаті отримують неочищену сполуку **2.10**. Далі додають невелику кількість диетилового етеру, осад фільтрували та висушували, отримуючи очищену сполуку **2.10** [22].



2.4. Можливості перетворення 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів у конденсовані 2-йодопохідні.

З метою отримання 8-хлоро-2-йодо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину **2.11** за реакцією Зандмейера до суміші натрій нітриту і калій йодиду у воді додають суміш моногідрату *n*-толуенсульфонової кислоти в ацетонітрилі при кімнатній температурі з подальшим додаванням 8-хлоро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-іламіну. Після перемішування при 50°C протягом 2 годин реакційну суміш розбавляють водою і додають натрій тіосульфат, поки буде тривати зміна кольору. Суміш екстрагують двічі ДХМ і об'єднані органічні фази концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають з водою, фільтрують і висушують з отриманням продукту **2.12**.



Таким чином, у літературних джерелах зустрічаються поодинокі публікації, в яких характеризуються методи отримання 2-галогенопохідних триазолопіридинів, у ряді випадків відсутні посилання на виходи утворених продуктів. Також отримані сполуки найчастіше очищують методом хроматографії, що певним чином ускладнює процес. Тому дослідження у цьому напрямку є актуальними.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ 2-ГАЛОГЕНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*A*]ПІРИДИНІВ

Інформаційні повідомлення у літературних джерелах за останні роки вказують, що значні синтетичні можливості в розробці нових ефективних лікарських засобів представляють похідні 1,2,4-триазолу та конденсовані гетероцикли на їхній основі.

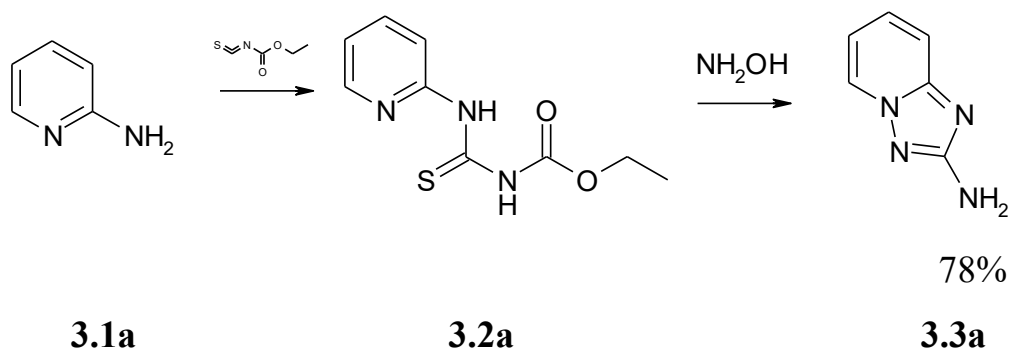
Достатньо актуальним на сьогодні є дослідження методів синтезу конденсованих поліциклічних систем з ядром триазолу, зокрема – похідні триазоло[1,5-*a*]піридину. На нашу думку, одним з цікавих і перспективних напрямків дослідження є синтез похідних 2-галогено[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридину.

У представлений роботі ми проаналізували можливості отримання галогеновмісних сполук, що можуть бути отримані шляхом модифікації аміногрупи або ж безпосередньо синтезовані на основі амінопіридинів. Актуальність результатів у першу чергу пов'язана з можливістю подальшої модифікації шляхом заміщення атомів галогенів у різних положеннях синтезованих гетероциклічних систем.

У практиці органічного синтезу досить популярними є біфункціональні сполуки, тому при виконанні експериментальної частини дипломного проекту ми ставили за мету синтез триазолопіридинів з декількома функціональними центрами. Слід відмітити, що у ряді випадків функціональні замісники характеризуються різною рухливістю за рахунок різної полярності хімічних зв'язків, тому такий підхід до конструювання молекул вважаємо актуальним.

3.1. Синтез функціональних похідних шляхом модифікації [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну.

Першим об'єктом нашої уваги став [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амін **3.3a**. Синтез цього триазолу був представлений у літературних джерелах у 80-х роках двадцятого сторіччя, однак недоліком вказаного способу були низькі виходи, що не перевищували 50%. Скоріш за все значні втрати продукту відбувались на стадії виділення триазолу з реакційної суміші, оскільки цільовий продукт у значних кількостях розчиняється у воді та переважній більшості органічних розчинників.



Нам вдалося удосконалити процес виділення триазолу і мінімізувати втрати, що дозволило підвищити вихід до 75-78%.

Отримання сполуки **3.3a** є двостадійним процесом. На першій стадії відбувається електрофільне приєднання формілізотіаціанату до 2-амінопіридину **3.1a** з утворенням тіосечовини **3.2a**. На другій стадії під дією надлишку гідроксиламіну, який генерується безпосередньо у зоні хімічного перетворення, відбувається утворення цільового триазолопіридину **3.3a**.

У спектрі ПМР отриманої речовини **3.3a** (рис. 3.1) спостерігається синглет з інтенсивністю 2 при 6.0 м.ч, що відповідає двом атомам Гідрогену аміногрупи у другому положенні гетероцикла. Також мають місце два

дублети та два триплети в області 6.8-8.5 м.ч, що характеризують водневі атоми піридинового ядра конденсованого циклу.

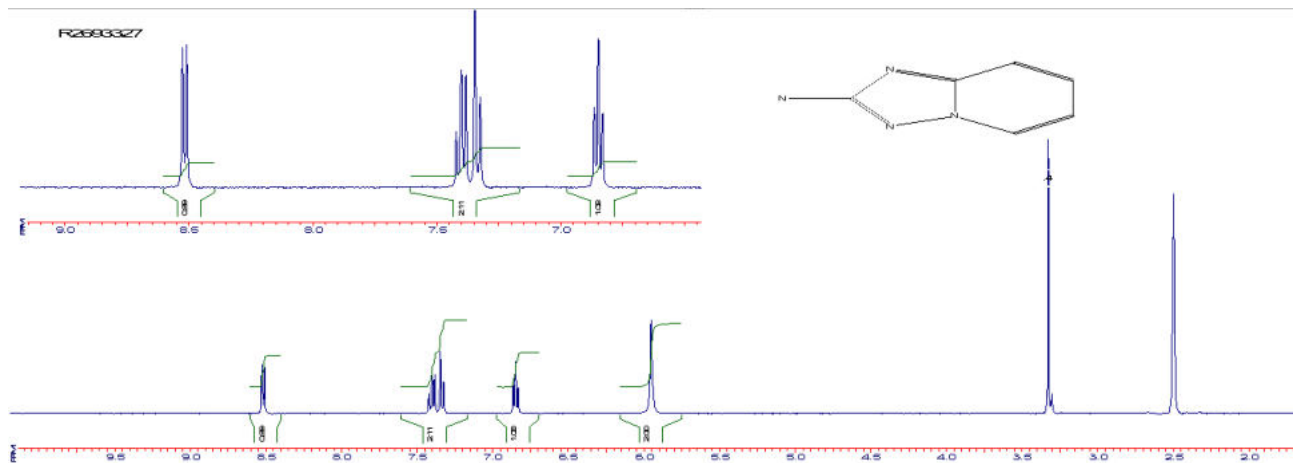
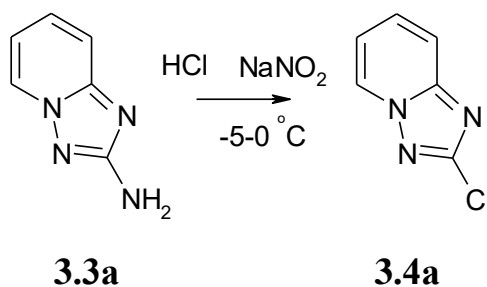


Рис. 3.1. Спектр ПМР сполуки **3.3а**.

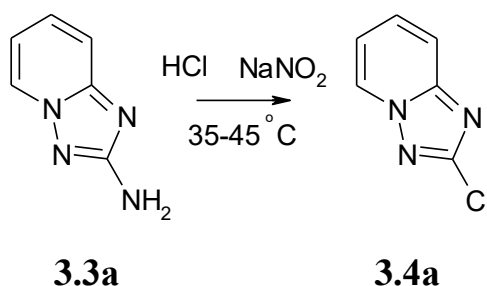
Отриманий триазол **3.3а** був нами використаний надалі для дослідження реакції заміщення аміногрупи у другому положенні з використанням стадії діазотування. Було поставлено завдання проаналізувати можливості заміщення аміногрупи у другому положенні на атоми галогенів. Найбільш популярними варіантами є модифікації реакції Зендмейера у різних умовах. Тому було вирішено спробувати здійснити перетворення у двох варіантах, а саме: з використанням галогеноводневих кислот та натрій нітриту за участю галогенідів Купруму та методику з використанням органічних нітритів. У разі позитивного результату звичайно виникає необхідність адаптувати відомі методики під досліджувані об'єкти.

Насамперед було вирішено здійснити дослідження з використанням хлоридної кислоти за участю натрій нітриту.



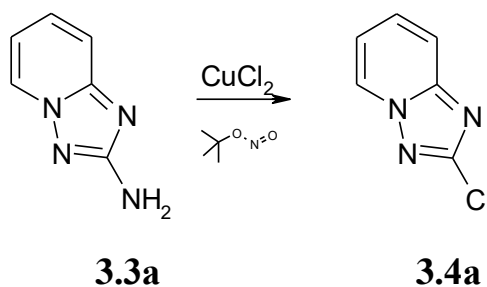
Перетворення проводили за від'ємних температур шляхом додавання водного розчину NaNO_2 до водного розчину аміотриазолу **3.3a** при активному перемішуванні. Реакція супроводжувалась вираженим екзотермічним ефектом та значним газовиділенням. Продукт виділяли після упарювання реакційної суміші на роторному випаровувачі. Однак, в результаті було встановлено, що кількість продукту перетворення **3.4a** визначається залишковими кількостями.

Тому у наступній спробі було вирішено провести перетворення за температури від 35°C до 45°C .



За вказаних умов до розчину хлоридної кислоти порціями при перемішуванні додавали суміш кристалічного триазолу та NaNO_2 . При цьому також спостерігалось інтенсивне газовиділення та зростання температури. Однак після виділення продуктів перетворення із суміші також було з'ясовано, що цільовий продукт міститься у досить малих кількостях.

Тому надалі ми застосували альтернативну методіку з використанням у якості нітросо-агенту - третбутилнітриту.



У даному випадку реакція виконується у органічних розчинниках з використанням надлишкових кількостей галогенідів Купруму. Діазотування сполуки **3.3a** виконували у безводному ацетонітрилі у атмосфері аргону за кімнатної температури. У результаті було отримано 2-хлоропохідне **3.4a** з виходом 60,2%.

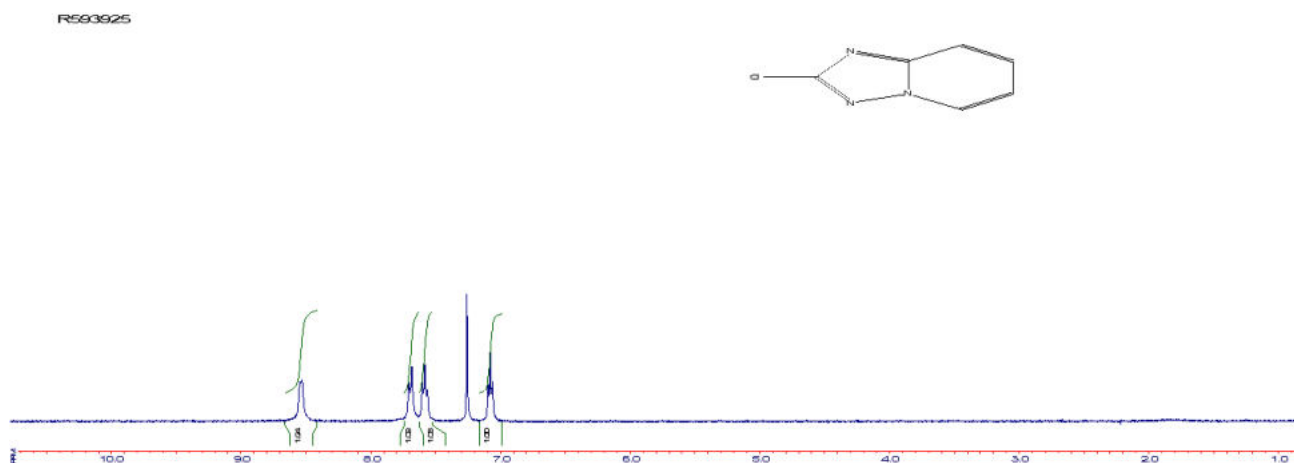
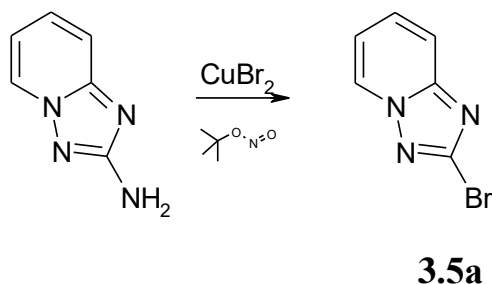


Рис. 3.2. Спектр ПМР сполуки **3.4a**.

Домішок отриманий продукт за даними ПМР не містив, проте, за необхідності, для очистки можна здійснити перекристалізацію з бензену або толуену. На рис. 3.2 у спектрі ПМР сполуки **3.4a** містяться лише сигнали, що відповідають атомам Гідрогену піридинового ядра. А саме: два сигнали у вигляді дублетів та два сигнали у вигляді триплетів в області від 7.0 до 8.6 м.ч., синглет аміногрупи при 6.0 м.ч. відсутній. Вказані особливості говорять про те, що діазотування сполуки **3.3a** успішно відбулось.

На наступному етапі за аналогічною методикою було отримано 2-бромопохідне **3.5a** за високим виходом. Причому вихід перевищував показники для аналога **3.4a** з атомом хлору у другому положенні, що можна пояснити кращою розчинністю купрум броміду у ацетонітрилі.



У спектрі ПМР сполуки **3.5a**, вимірюваному у дейтерованому хлороформі, можна спостерігати наявність характерних сигналів: два триплети при 7.1 та 7.6 м.ч. та два дублети при 7.7 та 8.6 м.ч. Сигнал аміногрупи відсутній, що вказує на заміщене друге положення гетероцикла.

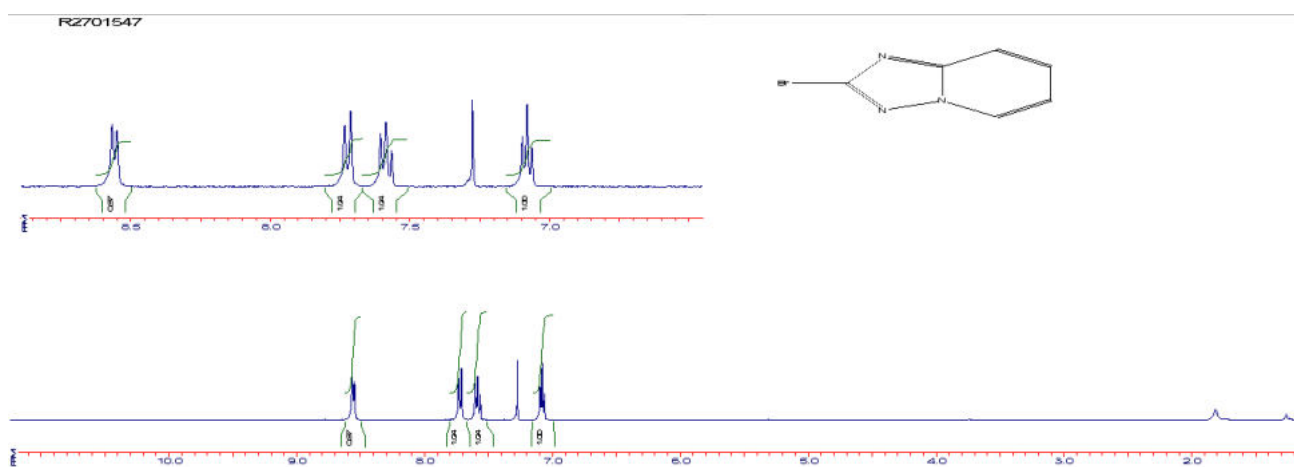
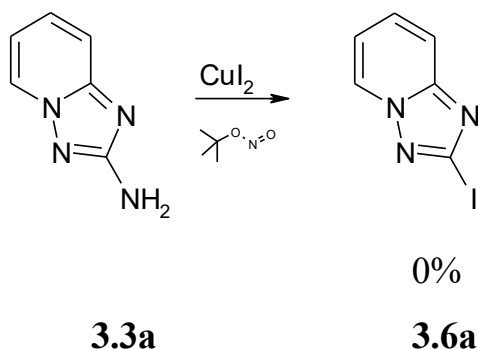


Рис. 3.3. Спектр ПМР сполуки **3.5a**.

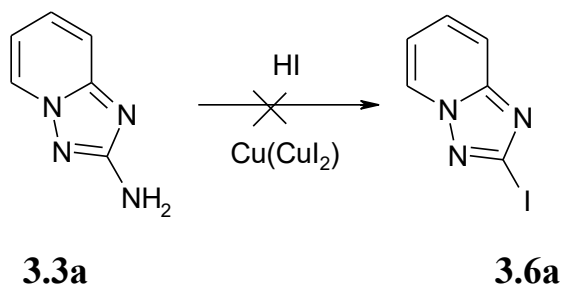
У спектрі LCMS бромотриазолу **3.5a** міститься сигнал з характерним молекулярним піком, що відповідає молекулярній масі синтезованої сполуки.

Однак значно складніше виявилось здійснити заміщення аміногрупи у другому положенні триазолопіридину **3.3a** на атом йоду. У першу чергу було здійснено спробу отримання 2-йодопохідного **3.6a** за апробованою методикою для сполук **3.4a-3.5a**.



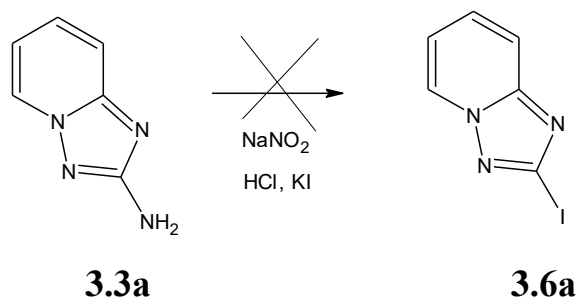
Однак у цьому випадку не було виявлено цільового продукту у залишку після виділення реакційної маси.

У наступному експерименті задіяли натрій нітрит та йодидну кислоту. Було здійснено ряд спроб як за низьких температур -5 -10°C , так і за температури 30 - 45°C .



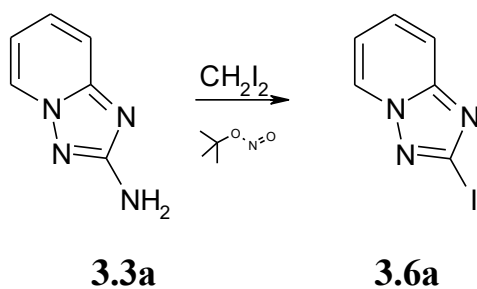
Однак у жодному з випадків не вдалося зафіксувати очікуваний йодид **3.6a**.

Навіть альтернативний варіант з використанням калій йодиду, який є класичним методом отримання багатьох йодопохідних із відповідних амінів не дозволив зафіксувати хоча б залишкові кількості продукту **3.6a**.



У спектрі ПМР характерні сигнали для похідного **3.6a** були відсутні.

І лише у разі застосування дийодометану з надлишком третбутилнітриту вдалося виділити суміш продуктів, серед яких містився бажаний галогенід **3.6a**.



У спектрі ПМР отриманого йодиду **3.6a** містилися характерні сигнали протонів піридинового циклу в області 7.2 – 9.0 м.ч. (два дублети та два триплети).

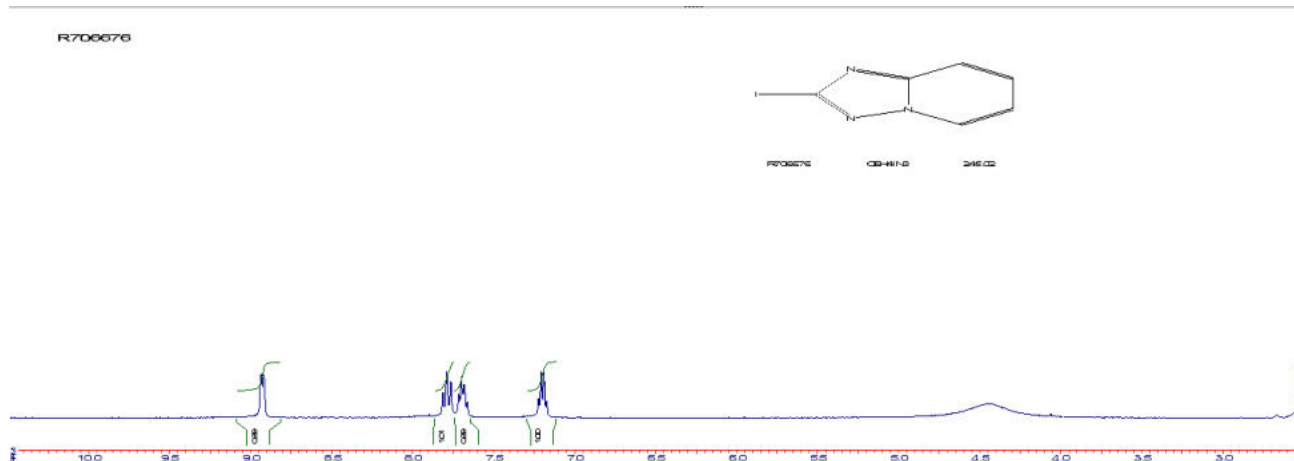
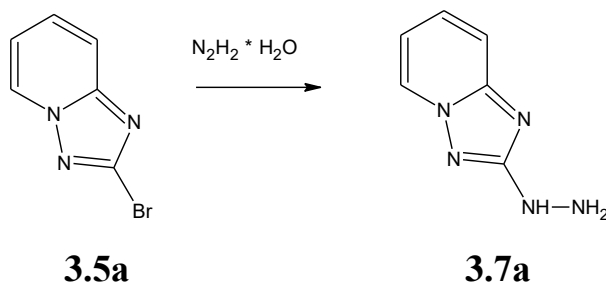


Рис. 3.4. Спектр ПМР сполуки **3.6a**.

Однак за даними LCMS аналізований взірець містив два компоненти, один з яких – сполука **3.6a**. Також за даними ЯМР ^{13}C вміст очікуваного продукту складає лише приблизно 60% від загальної маси. Другий компонент, що входить до складу виділеної суміші, на жаль, ідентифікувати не вдалось. Йодид **3.6a** було очищено хроматографічно.

Атом галогену у другому положенні сполук **3.4a-3.6a** є досить рухливий і може бути заміщений на нуклеофіли. Одним із прикладів такого заміщення може бути взаємодія броміду **3.5a** з гідразин-гідратом. Перетворення вдалося здійснити шляхом багатогодинного кип'ятіння сполуки **3.5a** у надлишку реагента.

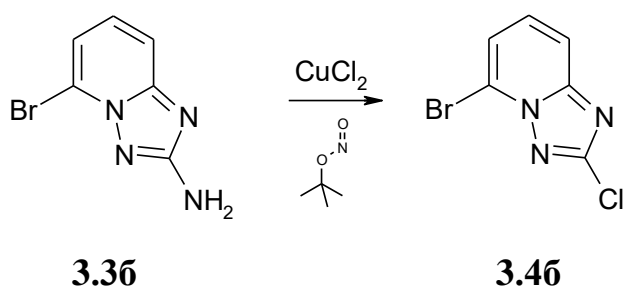


Як наслідок вдалося виділити 2-гідразинопохідне **3.7a** з досить високим виходом. Однак здійснити реакції заміщення з іншими нуклеофільними агентами на даний момент не вдалося, тому пошук інших шляхів є актуальний.

3.2. Синтез заміщених 2-галогенотриазоло[1,5-*a*]піридинів.

Надалі апробований метод заміщення аміногрупи у другому положенні триазолопіридинів було екстрапольовано на інші похідні, що були синтезовані нами раніше.

Так, сполука **3.36** була успішно перетворена у 2-хлоротриазолопіридин **3.46** аналогічно для сполуки **3.4a** при дії CuCl_2 у присутності третбутилнітриту. Реакцію довелося виконувати при нагріванні до 65°C , оскільки заміщені амінотриазоли характеризуються малою розчинністю у ацетонітрилі.



Однак у даному випадку виникли деякі складнощі у процесі виділення кінцевого продукту. А саме, було встановлено, що хлорид **3.46** погано екстрагується більшістю органічних розчинників внаслідок поганої розчинності. Тому очистка виявилась багатоступеневим та тривалим процесом, що певним чином позначилось на виході внаслідок втрат у ході декількох перекристалізацій.

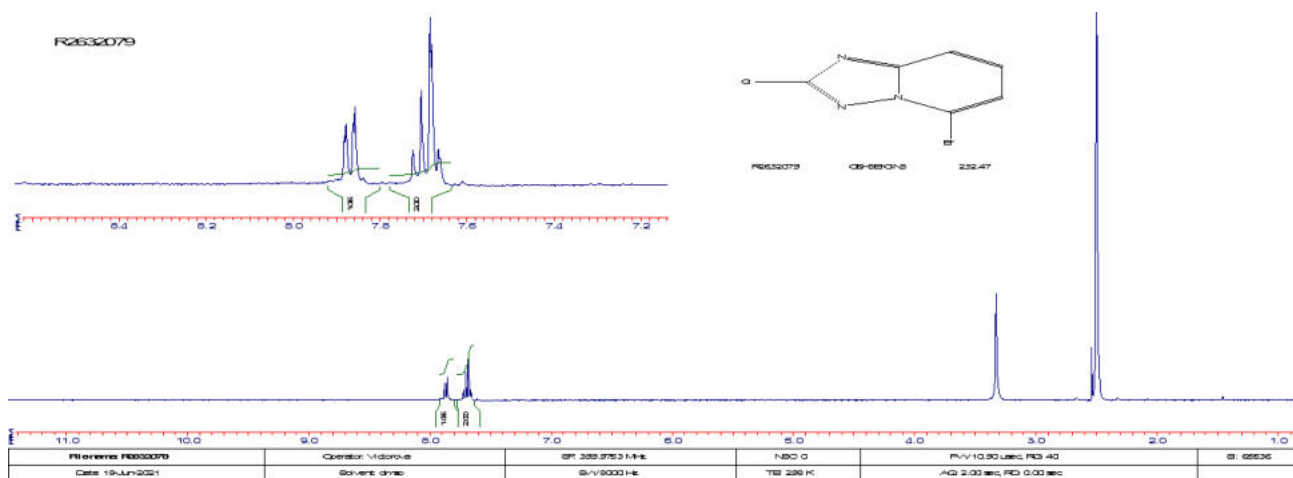
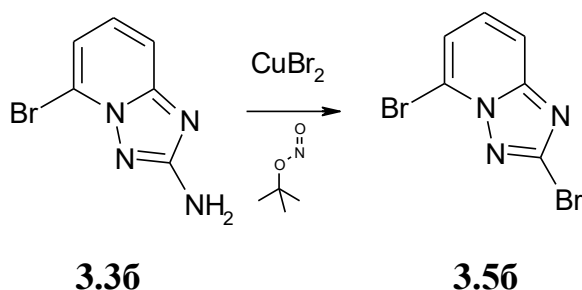


Рис. 3.5. Спектр ПМР сполуки **3.46**.

У спектрі ПМР синтезованого похідного **3.4б** (рис. 3.5) містяться характерні сигнали 3-х протонів ароматичного конденсованого циклу в області 7.5 – 8.0 м.ч., сигнал протонів аміногрупи відсутні.

Аналогічно вдалося здійснити перетворення сполуки **3.3б** у відповідний бромід **3.5б** при дії *трет*бутилнітриту та Купрум броміду.



У спектрі ПМР отриманого 2-бромотриазолу **3.5б** (рис. 3.6) міститься дублет при 7.9 м.ч. та мультиплетний сигнал при 7.7 м.ч. інтенсивністю 2. Спектр продукту був виміряний у дейтерованому ДМСО.

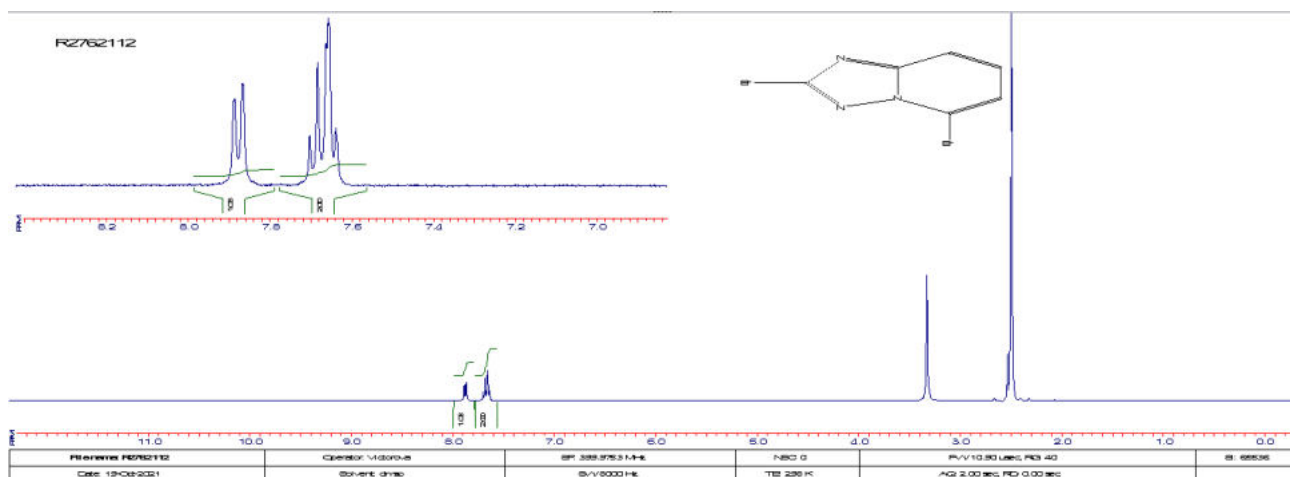
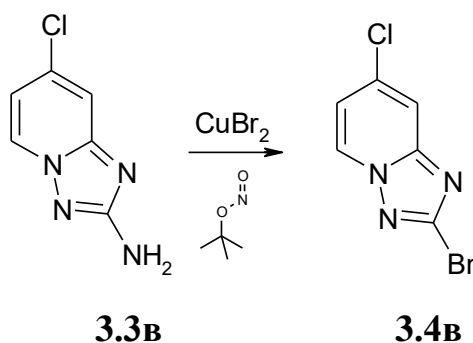


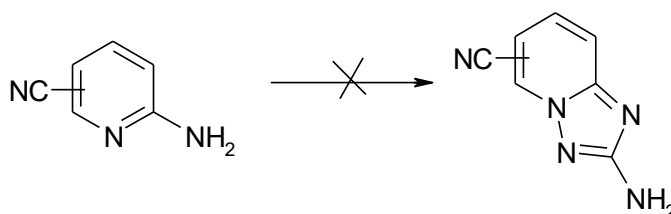
Рис. 3.6 Спектр ПМР сполуки **3.5б**.

Аналогічно сполукам **3.4а,б** за запропонованою схемою було здійснено синтез сполуки **3.4в** з відповідного аміну **3.3в**.



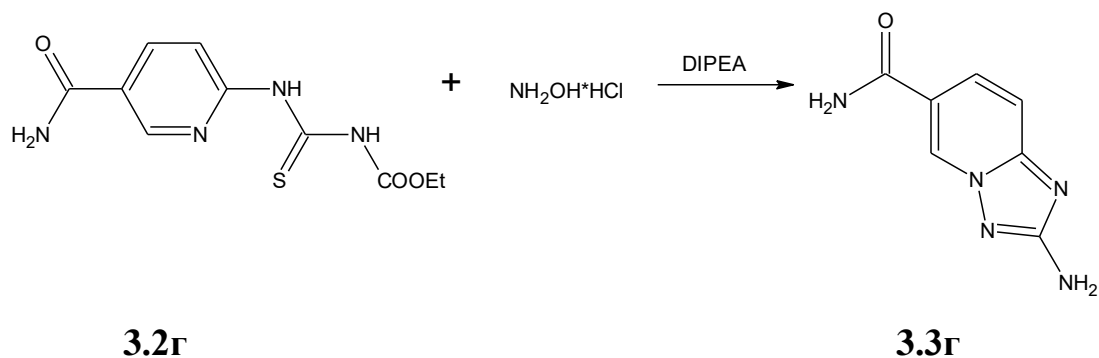
Одним з перспективних, на нашу думку, варіантів є модифікація похідних триазолопіридину, що містять функціональні фрагменти карбонових кислот. У такому випадку виникає можливість модифікації не лише аміногрупи у другому положенні гетероцикла, а угруповань у піридиновому ядрі.

З метою отримання похідних з нітрильним фрагментом було використано апробовану схему, у якій проміжною сполукою є тіосечовини.



Оскільки на другій стадії в реакцію вводиться гідроксиламін, то застосування ціанозаміщених амінопіридинів не є можливим внаслідок утворення відповідних амідоксимів.

Тому у якості вихідних сполук для утворення заміщеної тіосечовини **3.2г**, ми вирішили задіяти у перетворення амінопіридин **3.1г**, що містить у своєму складі амідний фрагмент.



Продукт **3.3г** був виділений з реакційної суміші у вигляді дрібно кристалічного осаду при додаванні дистильованої води.

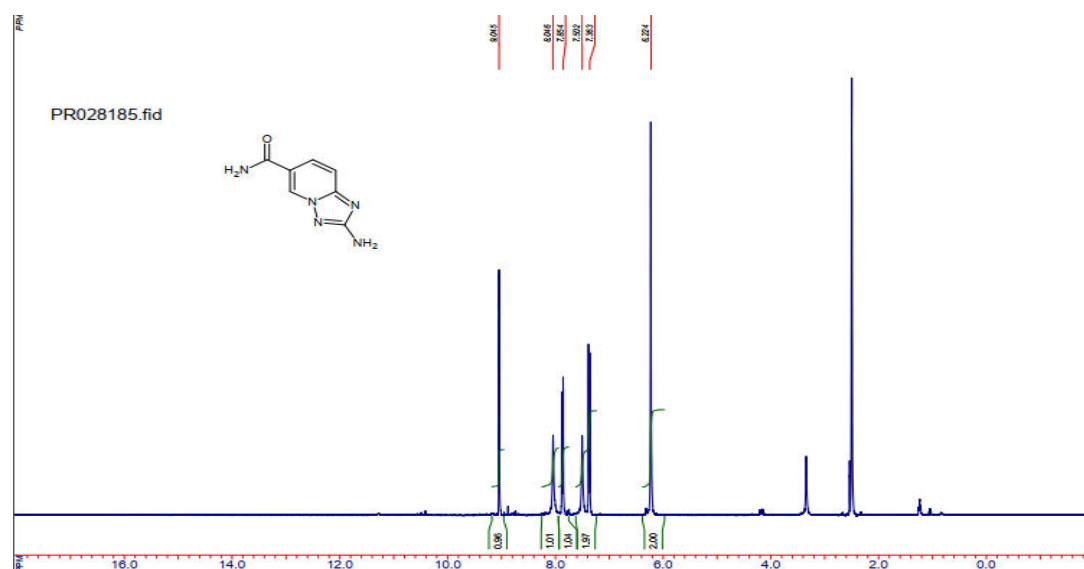
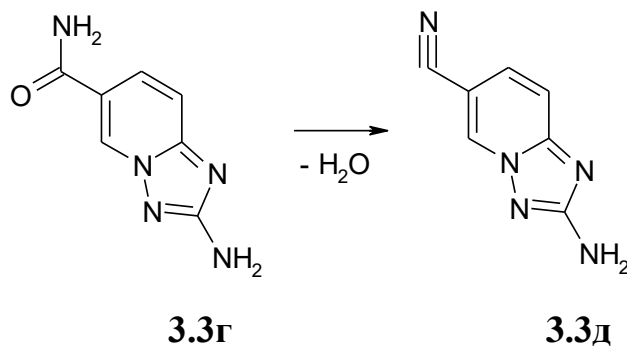


Рис. 3.8. Спектр ПМР сполуки **3.3г**.

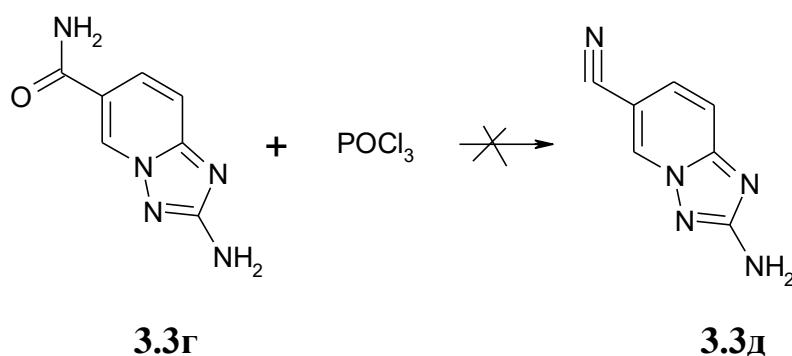
У спектрі ПМР триазолу **3.3г** (рис 3.8) наявний синглет аміногрупи при 6.2 м.ч., протони піридинового ядра резонують в області 7.0–9.2 м.ч., амідний фрагмент у вигляді двох синглетів знаходиться при 7.5 та 8.0 м.ч.

На наступній стадії було заплановано проведення дегідратації під дією водовіднімаючих компонентів.

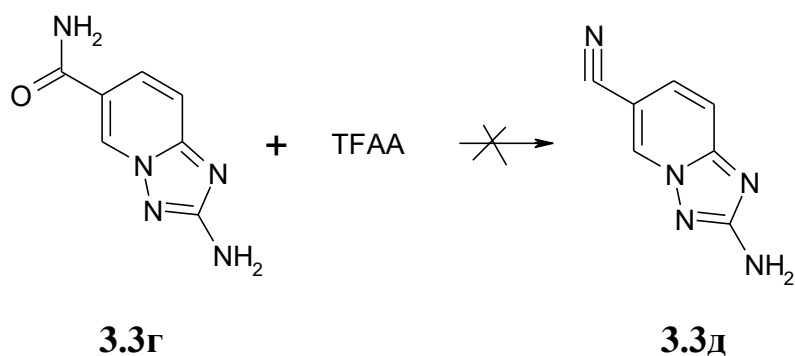


Проте дегідратація амідної групи виявилась досить складним завданням, оскільки сполука **3.3д** дуже погано розчинялася у більшості органічних розчинників.

Насамперед ми спробували застосувати суміш POCl_3 у толуені, проте у такому випадку реакція не відбулась, і був у результаті виділений вихідний триазол **3.3г**.



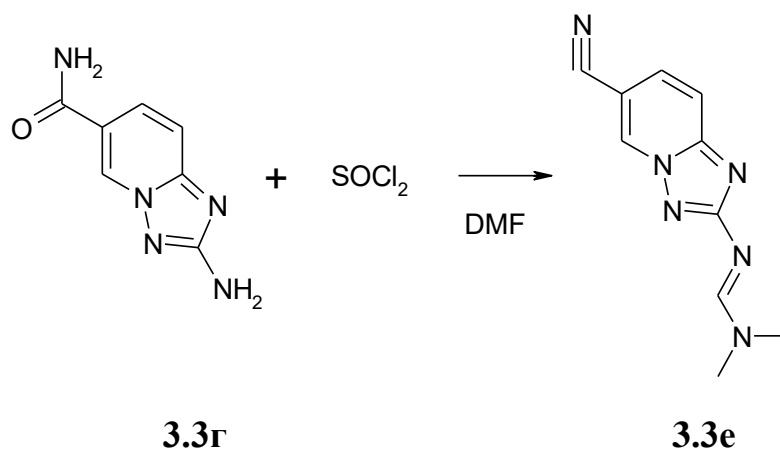
У другій спробі амід **3.3г** спробували перетворити у нітрил **3.3д** за допомогою розчину трифлуороцтового ангідриду у дихлорометані.



У ході проведення синтезу у конічній колбі змішали безводний CH_2Cl_2 , амід **3.3г** та Et_3N . При охолодженні реакційної суміші за допомогою системи лід-сіль та перемішуванні на магнітній мішалці, додавали по краплині розчин TFA у безводному дихлорометані. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Проте із суміші виділити бажаний продукт не вдалося.

При виконанні наступної спроби нами було застосовано ще один варіант – модифікація амідів у нітрили із застосуванням SOCl_2 у диметилформаміді при нагріванні до 100°C . У ході проведення реакції до розчину амиду в DMF при перемішуванні та охолодженні у системі лід-вода прикапували SOCl_2 , потім отриману суміш перемішували при 100°C . Надлишок розчинника видалили за допомогою роторного випаровувача. Отриманий залишок розтерли у незначній кількості води з льодом і при охолодженні нейтралізували Et_3N . При цьому утворився осад, який відфільтрували, промили водою, *i*PrOH, гексаном.

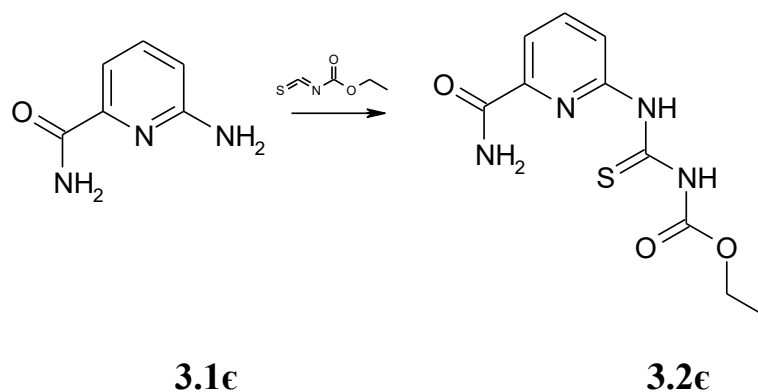
За результатами спектрального аналізу вдалось встановити, що дегідратація амідної групи відбулась, проте, окрім утворення нітрильної групи має місце конденсація аміногрупи у другому положенні гетероцикла і альдегідної групи ДМФА. Таким чином було виділено амінопіридин **3.3е**.



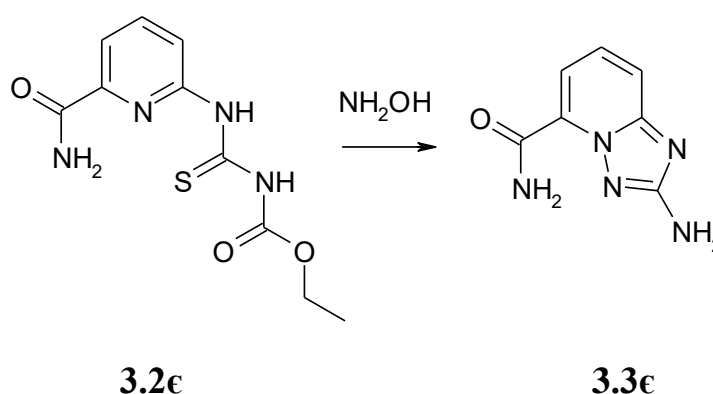
На жаль перетворити азометиновий фрагмент на аміногрупу у кислому середовищі без модифікації нітрильної групи не вдалось.

Ще більш невдалою вийшла спроба модифікації 6-амінопіридин-2-карбоксаміду **3.1ε**.

На першій стадії при взаємодії піридину **3.1ε** з ізотіаціанітом була отримана з високим виходом заміщена тіосечовина **3.2ε**.



Проте на наступній стадії при взаємодії з надлишком гідроксиламіну була виділена суміш двох сполук.



Одна із отриманих сполук – 2-амінотриазол **3.3ε**, інший продукт – результат внутрішньомолекулярної взаємодії, внаслідок якої була задіяна карбамідна група у 5-положенні. Розділити суміш шляхом перекристалізації не вдалось.

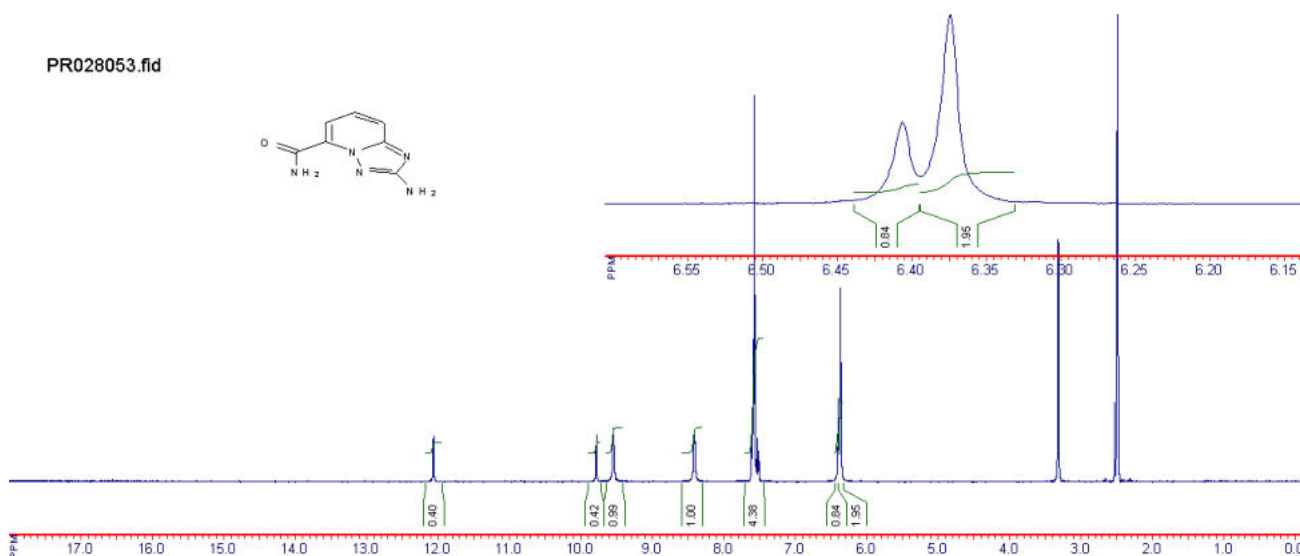
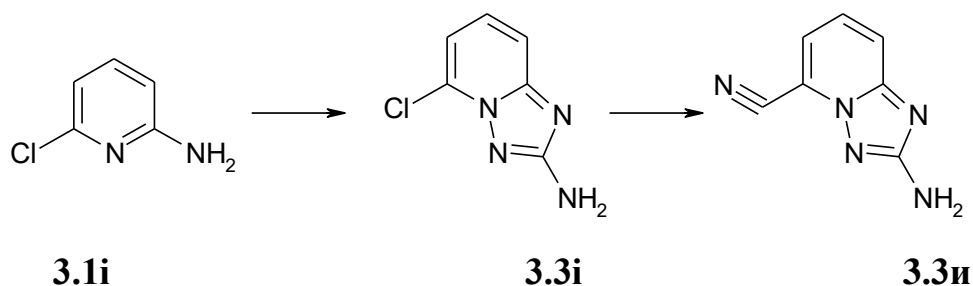


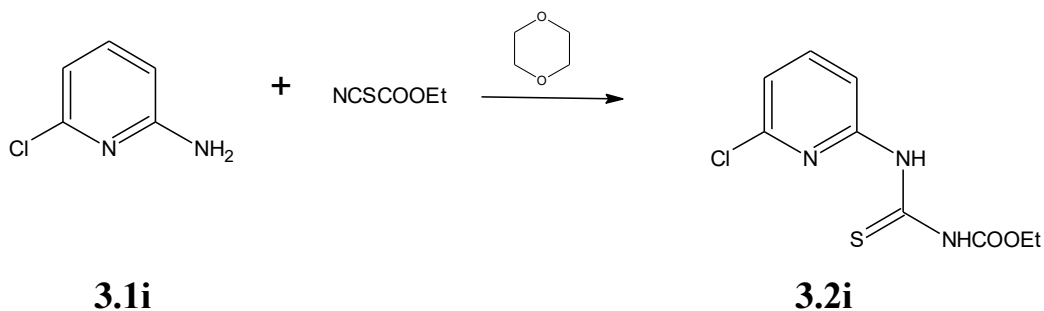
Рис. 3.9. Спектр ПМР сполуки **3.3є**.

У спектрі ПМР сполуки **3.3є** (рис. 3.9) має місце сигнал аміногрупи при 6.4 м.ч., мультиплетний сигнал протонів піридинового ядра при 7.5 м.ч., сигнали амідної групи при 8.5 м.ч. та 9.5 м.ч. У той же час містяться сторонні сигнали, що вказує на суміш продуктів.

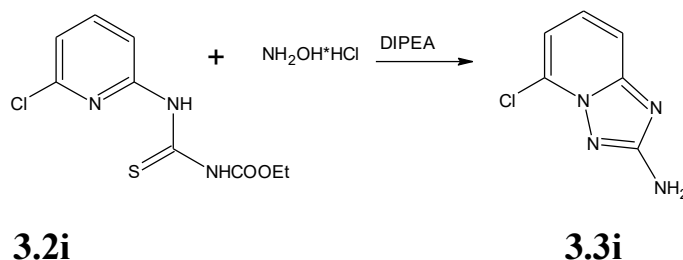
Надалі була здійснена спроба альтернативного синтезу сполуки **3.3и** через амінотриазол **3.3і**.



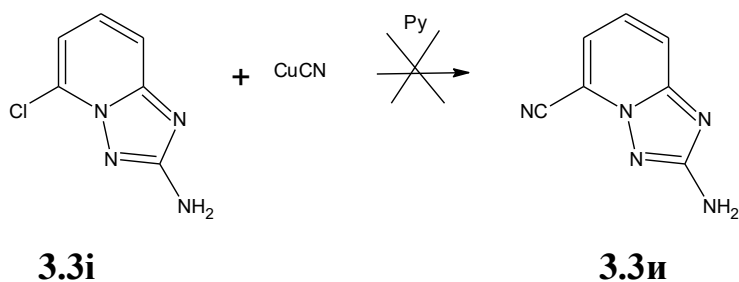
На першій стадії було здійснене перетворення відповідно заміщеного амінопіридину **3.1і** при взаємодії з ізотіаціонатом у безводному діоксані у 2-аміносполуку **3.2і**.



У подальшому сполука **3.2i** при дії гідроксиламіну була перетворена у сполуку **3.3i**.



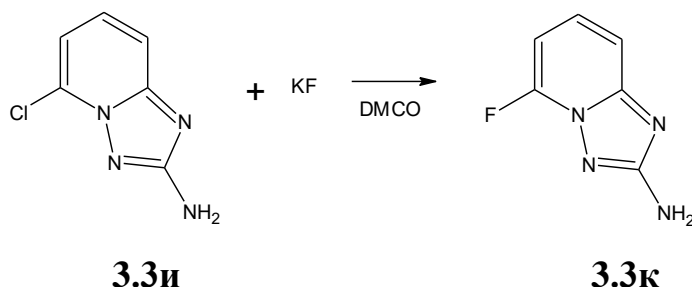
З метою отримання сполуки **3.3и** відповідне хлоропохідне **3.3i** обробляли надлишком суміші CuCN у присутності краун-етеру у безводному піридині.



Проте за результатами спектрального аналізу було встановлено, що перетворення не відбулось.

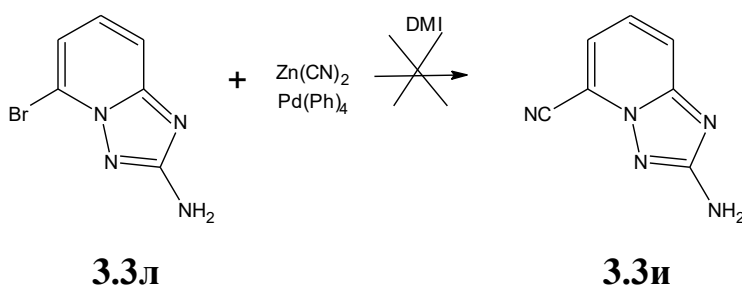
Також досліджувався варіант синтезу речовини **3.3и** шляхом модифікації фториду **3.3к**. Для цього було здійснено дві спроби утворення

триазолу **3.3к**. Перший варіант базувався на нуклеофільному заміщенні атома хлору у сполуці **3.3и** при дії калій фториду у ДМСО.



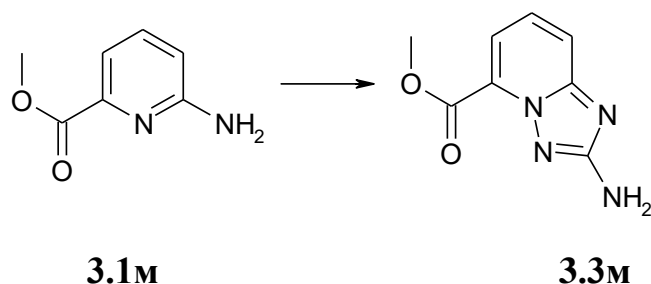
Проте за результатами аналітичних досліджень вміст фториду **3.3к**, як правило не перевищував 10-15% в утвореній суміші.

Тому було вирішено піти альтернативним шляхом, а саме - отримання сполуки **3.3и** через заміщення атома бром у сполуці **3.3л**. Для даного перетворення було використано $\text{Zn}(\text{CN})_2$ та $\text{Pd}(\text{Ph})_4$ у якості каталізатора.

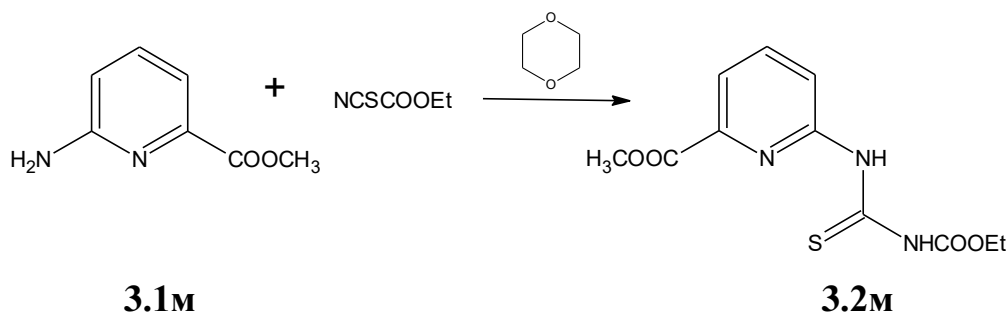


На жаль, даний спосіб також за результатами ПМР-спектра та LCMS-аналізу, виявився невдалим для вихідного субстрату, оскільки продукт не був зафіксований, лише мали місце сигнали вихідної сполуки **3.3л**.

Також досліджувався варіант з використанням аміноестеру **3.1м**.



На першій стадії було здійснено перетворення відповідного аміну **3.1m** при дії ізотіаціонату у тіосечовину **3.2m** у безводному діоксані.

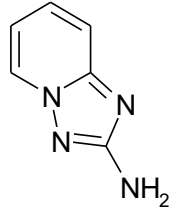
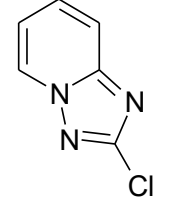
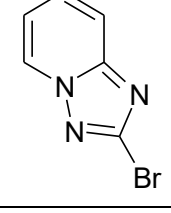
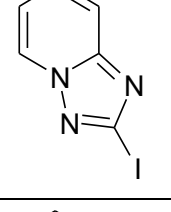
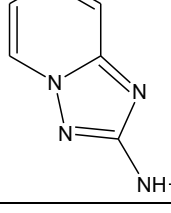
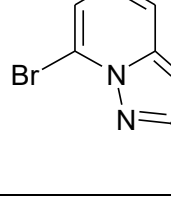
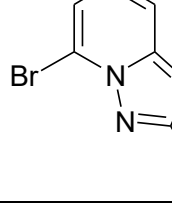


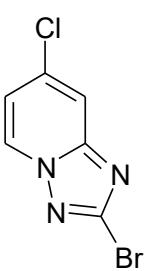
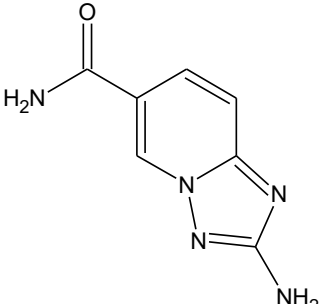
Проте на другій стадії синтезу при дії надлишку гідроксиламіну було виділено продукт, який за результатами спектрального аналізу не відповідав запропонованій формулі триазолу **3.3m**.

Таким чином, можна сказати, що оптимальним варіантом отримання 2-хлоро(бромо)похідних є реакція з використанням купрум галогенідів та органічних нітритів. Виходи кінцевих продуктів знаходяться у межах 60-77%. (табл. 3.1.) У той же час синтез 2-йодотриазолопіридинів відбувається з ускладненнями і отримані похідні потребують хроматографічної очистки.

Таблиця 3.1. фізичних властивостей отриманих сполук

Сполука	Назва	Розчинність	Тпл, °С	Вихід, %
---------	-------	-------------	---------	----------

3.3a		Ацетонітрил	109-110	78,2
3.4a		Ацетонітрил	110-111	60,2
3.5a		Ацетонітрил	145-147	64,3
3.6a		Ацетонітрил	148-149	30,1
3.7a		ТГФ	170-173	67,6
3.4б		ТГФ	171-172	67,6
3.5б		ТГФ	196-196	69,4

3.4в		ТГФ	161-162	62,6
3.3г		ДМФА	193-194	77.6

3.3. Методики синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів.

Етил (піридин-2-ілкарбамотіол)карбамат 3.2а. У круглодонній колбі об'ємом 100 мл при перемішуванні на магнітній мішалці змішують попередньо подрібнений амін **3.1а** (0,01 моль) з 50 мл безводного діоксану. До отриманого розчину прикапують при перемішуванні за кімнатної температури розчин етил ізотіаціанатокarbonату (0,01 моль) у 10 мл безводного діоксану.

Отриману суміш перемішують при 20-25°C 4 години. Розчинник упарюють на роторі. Сухий залишок розтирають з холодним пропан-2-олом, фільтрують, промивають пропан-2-олом, гексаном. Вихід – 89,4%. Т.пл. 104-105°C.

[1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амін 3.3а.

У конічній колбі до розчину гідрохлориду NH₂OH (0,05 моль) у 36 мл води додають 36 мл EtOH та проливають при перемішуванні 0,03 моль DIPEA. До отриманої суміші при перемішуванні на магнітній мішалці

додаємо тіосечовину **2.2a** (0,01 моль), перемішують 1 годину при 20-25°C. Далі нагрівають до кипіння та підтримують температуру протягом 4 годин.

Охолоджену суміш упарюють на роторі. Залишок змішують з 50 мл H₂O, фільтрують, промивають холодною водою, холодним *i*-PrOH, гексаном.

Вихід – 78,2%. Т.пл. 109-110°C.

2-Хлоро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин 3.4a. Через безводний CH₃CN пропускають газоподібний аргон протягом 15 хвилин, розчиняють амін та CuCl₂. До отриманої суміші прикапують при перемішуванні третбутилнітрит. Отриману суміш перемішують протягом години та нагрівають до кипіння. Температуру кипіння підтримують протягом години. Далі охолоджують та перемішують протягом 12 годин за кімнатної температури, упарюють в вакуумі, додають 100 мл CH₂Cl₂, 70 мл 1н HCl та перемішують до утворення однорідної суміші. Відразу утворюється білий осад, який не розчиняється навіть через 3 години перемішування. Фільтрують, відділяють органічну фазу, додатково екстрагують 50 мл CH₂Cl₂. Висушують, упарюють. Вихід – 60,2%. Т.пл. 110-111°C.

2-Бromo[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин 3.5a. одержаний аналогічно сполучі **3.2a**. Вихід 64,3%. Т.пл. 145-147°C.

2-Йодо[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин 3.6a. У конічній колбі амін **3.3a** та CH₂I₂. Отриману суміш при перемішуванні нагрівають на магнітній мішалці до 100°C і додають по краплині третбутилнізонітрит. Після прикапування закінчують нагрівання та продовжують перемішування суміші протягом 30 хв. Далі охолоджують сумішню лід-вода, осад фільтрують, промивають ізопропіловим спиртом, гексаном.

Розтирають осад з 10% холодним поташем, фільтрують, промивають ізопропіловим спиртом, гексаном.

2-Гідразино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин 3.7a. Суміш реагентів кип'ятять при перемішуванні протягом 5 годин. Після охолодження осад, що

випав фільтрують, промивають невеликою кількістю холодної води. Висушують про 100°C. Т.пл. 170-173°C. Вихід – 67.6%.

5-Бromo-2-хлоро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин 3.4б одержаний аналогічно сполуці **3.4а**. Вихід 67,6% . Т.пл. 171-172°C.

2,5-Дибromo[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин 3.5б одержаний аналогічно сполуці **2.5а**. Вихід 69,4% . Т.пл. 195-196°C.

2-Бromo-7-хлоро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин 3.4в одержаний аналогічно сполуці **3.4а**. Вихід 62,6% . Т.пл. 161-162°C.

Етил (5-карбамоілпіридин-2-ілкарбамотіол)карбамат 3.2г одержаний аналогічно сполуці **3.2а**. Вихід 77,6% . Т.пл. 211-212°C.

‘ **3.3г** одержаний аналогічно сполуці **3.3а**. Вихід 77,6%. Т.пл. 193-194°C.

ВИСНОВКИ

1. На основі огляду інформаційних джерел з'ясовано, що у більшості публікацій науковці використовували для синтезу 2-заміщених триазоло[1,5-*a*]піридинів у якості вихідних сполук похідні 2-амінопіридину. Найбільш використовуваним варіантом є взаємодія з карбоксиізотіаціанатом з подальшою циклізацією проміжного продукту. Також описані перетворення за участю 1-аміно-2-імінопіридину та карбонільних сполук (або їх аналогів).
2. З метою синтезу 2-галогенотриазолопіридинів найчастіше застосовують реакцію Зендмейера. У той же час наявні публікації в яких шляхом галогенування другого положення гетероциклічної системи триазолопіридину можливо також синтезувати вказані похідні. Недоліком останнього варіанту є виходи до 30%.
3. У ході виконання дипломної роботи показано синтез 2-галогено[1,5-*a*]піридин-2-амінів на основі функціонально заміщених триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів.
Доведено, що оптимальним варіантом отримання 2-хлоро(бромо)похідних є реакція з використанням купрум галогенідів та органічних нітритів.
Встановлено, що виходи кінцевих продуктів знаходяться у межах 60–77%. У той же час синтез 2-йодотриазолопіридинів відбувається через систему CH_2I_2 та третбутилнітрит, отримані похідні потребують хроматографічної очистки.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Joule J. A., Mills K., Heterocyclic Chemistry, Wiley, 2010
2. Chai Y., Li C., Meng L. The diverse supramolecular synthons formed by 2-substituted 5-morpholinomethylphenyl triazolo[1,5-a]pyridines in solid state, *J. Mol. Struct.*, 2019. Vol 11 №56, P. 149.
3. Oloney H, Magnus N. A., Buser J.Y.. Cyclization of methylcoumalate-derived methyl 1-benzamido-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylates: assembly of the [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine ring system, *J. Org. Chem.*, 2015, Vol 82, №61. P. 159.
4. Cid J. M., Tresadern G., Vega J. A., Discovery of 3-cyclopropylmethyl-7-(4-phenylpiperidin-1-yl)-8-trifluoromethyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine (JNJ-421.1.21605): a positive allosteric modulator of the metabotropic glutamate 2 receptor, *J. Med. Chem.*, 2012, №55, P. 877–878.
5. Ahmed S., Ayscough A., Barker G. R.. 1,2,4-Triazolo-[1,5-a]pyridine HIF prolylhydroxylase domain-1 (PHD-1) inhibitors with a novel monodentate binding interaction, *J. Med. Chem.*, 2015, №60, P. 5663–5672.
6. Mekheimer R. A., Sayed A. R., Ahmed E. A.. Novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridines and their fused ring systems attenuate oxidative stress and prolong lifespan of caenorhabditis elegans, *J. Med. Chem.*, 2012, №55, P. 4169–4157.
7. Nakaya Y., Tanima D., Inaba M., Miyakado Y.. Heterocyclic Amide Compound, 2014.
8. Edmondson S. D., Mastracchio A., Mathvink R. J.. (2S,3S)-3-Amino-4-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxo-2-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-ylphenyl)butanamide: a selective α -amino amide dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J. Med. Chem.*, 2006, №49, P. 3614–3615.

9. Englert H., Mania D., Wettlaufer D., Arylcarbonylaminoalkyl-dihydrooxo-pyridines, their production and their use, 1994.
10. Blake J., Lyssikatos J. P., Marlow A. L., Heterocyclic inhibitors of MEK and methods of use thereof, 2006.
11. Hitotsuyanagi Y., Motegi S., Fukaya H. A cis amide bond surrogate incorporating 1,2,4-triazole, *J. Org. Chem.*, 2002, №67, P. 146–151.
12. Liu K., Shi W., Cheng P., The coordination chemistry of Zn(II), Cd(II) and Hg(II) complexes with 1,2,4-triazole derivatives, *Dalton Trans.*, 2011, №40, P. 8475–8490.
13. Wu P. L., Feng X. J., Tam H. L., Efficient Three-Photon Excited Deep Blue Photoluminescence and Lasing of Diphenylamino and 1,2,4-Triazole Endcapped Oligofluorenes, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, Vol. 11. №19, P. 886–887.
14. Tao Y., Wang Q., Ao L., Zhong C., Highly Efficient Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes Hosted by 1,2,4-Triazole-Cored Triphenylamine Derivatives: Relationship between Structure and Optoelectronic Properties, *J. Phys. Chem. C*, 2010, №114, P. 601–609.
15. Potts K. T., Burton H. R., Bhattacharyya J., 1,2,4-Triazoles. Derivatives of the s-Triazolo[1,5-a]pyridine Ring System, *J. Org. Chem.*, 1966, №19, P. 140–145.
16. Grenda V. J, Jones R. E., Gal G. Novel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidines. New Synthesis of Thiabendazole, *J. Org. Chem.*, 1965, №18, P. 139–141.
17. Raval J. P. and Desai K. R., Synthesis and antimicrobial activity of new triazolopyridinyl phenothiazines, *ARKIVOC*, 2005, №13, P. 21–26.
18. Finkelstein B. L. Regioselective Lithiation and Reaction of [1,2,4]Triazolo[1,5-a] pyridine (Ib) and Pyrazolo(1,5-a)pyridine. *The Journal of Organic Chemistry*. 1992. Vol. 57, P. 5538.

19. Abarca B., Ballesteros R., Jones G. Synthesis and reactions of ylides derived from [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinoline and [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinoline with methyl propiolate. *Journal Tetrahedron Letters*. 1986. Vol. 27, P. 3543.
20. Menet, C. J.; Fletcher, S. R. Van Lommen Triazolopyridines as Selective JAK1 Inhibitors: From Hit Identification to GLPG0634. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 57, P.9323.
21. Dugan, B. J.; Gingrich, D. E.; Mesaros, Orally Bioavailable 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridine-based Inhibitor of Janus Kinase 2 for Use in Anticancer Therapy: Discovery of CEP-33779. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 55, P. 5243.
22. Hamdouchi, C.; Maiti, P.; Warshawsky, A. M . Methods of synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 61, P.934.

Додаток А

метадані

Заголовок

Модифікація [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амінів з використанням реакції Зандмеєра

Автор

Катерина Сергіївна Здорікова

Науковий керівник

Янченко Віктор Олексійович Макей Олександр Павлович

підрозділ

National University "Chernihiv Collegium"

Перелік можливих спроб маніпуляцій з текстом

У цьому розділі Ви можете знайти інформацію щодо модифікації тексту, яка може бути спрямована на зміну результатів аналізу. Невидимі для особи, яка оцінює вміст документа у роздруковці чи файлі, вони впливають на фрази, порівнювані під час аналізу тексту (викликаючи передбачувані помилки), щоб приховати залозичення, а також підробити значення у звіті про подібність. Слід оцінити, чи є модифікації навмисними чи ні.

Заміна букв		22
Інтервали		0
Мікропробіли		0
Білі знаки		0
Парафрази (SmartMarks)		57

Обсяг знайдених подібностей

Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



КП 1

25

Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2



КП 2

7864

Кількість слів



КЦ

56199

Кількість символів

Подібності за списком джерел

Прокручіть список та аналізуйте, особливо, фрагменти, які перевищують КП 2 (позначено жирним шрифтом). Скористайтеся посиланням "Позначити фрагмент" та перегляньте, чи є вони короткими фразами, розкиданими в документі (випадкові схожості), численними короткими фразами поруч з іншими (мозаичний плагіат) або великими фрагментами без зазначення джерела (прямий плагіат).

10 найдовших фраз

Колір тексту

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	КОЛІВСТВА ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	КОЛІВСТВА ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
1	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	92	1.17 %
2	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	83	1.06 %
3	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	80	1.02 %

4	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	75	0.95 %
5	Циклоалкіл- α -амінокетони в синтезі похідних 5-заміщених-1,3-оксазолів.doc Голуб Ірина Валентинівна 12/11/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	72	0.92 %
6	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	57	0.72 %
7	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	55	0.70 %
8	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	51	0.65 %
9	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	51	0.65 %
10	Potent oxazolidinone antibacterials with heteroaromatic C-ring substructure. A. Ino, T. Iwaki, T. Aoki, I. Kato, T. Fujimura, K. Shudo, M. Tsuji, H. Suzuki, I. Utsunomiya;	47	0.60 %

з бази даних RefBooks (1.36 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
джерело: Paperity			
1	Potent oxazolidinone antibacterials with heteroaromatic C-ring substructure. A. Ino, T. Iwaki, T. Aoki, I. Kato, T. Fujimura, K. Shudo, M. Tsuji, H. Suzuki, I. Utsunomiya;	55 (2)	0.70 %
2	Ferulsinic Acid Modulates SOD, GSH, and Antioxidant Enzymes in Diabetic Kidney Teng Ke;	27 (1)	0.34 %
3	Efficient synthesis of magnetically separable CoFe ₂ O ₄ @SiO ₂ nanoparticles and its potent catalytic applications for the synthesis of 5-aryl-1,2,4-triazolidine-3-thione derivatives Suresh Ghotekar, Pranav Bardapurkar, Keshav Deshmukh, Nilesh Barde, Sunil Shewale, Shreyas Pansambal;	25 (1)	0.32 %

з домашньої бази даних (13.16 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx Чміль Катерина Сергіївна 6/3/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	963 (42)	12.25 %
2	Циклоалкіл- α -амінокетони в синтезі похідних 5-заміщених-1,3-оксазолів.doc Голуб Ірина Валентинівна 12/11/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	72 (1)	0.92 %

з програми обміну базами даних (0.00 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
------------------	-----------	--	--

з Інтернету (3.01 %)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cn400023y	38 (2)	0.48 %
2	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767339/	32 (2)	0.41 %
3	https://www.rcsb.org/structure/4AQC	29 (1)	0.37 %
4	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp908886d	28 (2)	0.36 %
5	https://scholars.hkbu.edu.hk/en/publications/efficient-three-photon-excited-deep-blue-photoluminescence-and-la-2	25 (2)	0.32 %
6	https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo01012a061	22 (1)	0.28 %
7	https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-60761-274-2_5	17 (2)	0.22 %
8	https://lktlabs.com/product/glpq-0634/	16 (1)	0.20 %
9	https://www.orientchem.org/vol30no4/synthesis-of-benzothiazinophenothiazine-derivatives-and-their-antimicrobial-screening/	15 (1)	0.19 %
10	https://patents.google.com/patent/ES250068T3/en	10 (1)	0.13 %
11	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154170/	5 (1)	0.06 %

Список прийнятих фрагментів (немає прийнятих фрагментів)

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗМІСТ	КІЛЬКІСТЬ ОДНАКОВИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
------------------	-------	---------------------------------------