

5. Nace Zidar, Danijel Kikelj. Preparation and Reactivity of 5-benzylidenearbituric and 5-benzylidene-2-thiobarbituric Acids. *Acta Chim Slov.* 2011. 58(1). 151-157.
6. Ji-Tai Li , Hong-Guang Dai , Da Liu & Tong-Shuang Li. Efficient Method for Synthesis of the Derivatives of 5-Arylidene Barbituric Acid Catalyzed by Amino-sulfonic Acid With Grinding // *Synth. Commun.* – 2006. – 36:6. – 789-794.
7. C. Wang , J. Ma , X. Zhou , X. Zang , Z. Wang , Y. Gao & P. Cui. 1-n-Butyl-3-Methylimidazolium Tetrafluoroborate–Promoted Green Synthesis of 5-Arylidene Barbituric Acids and Thiobarbituric Acid Derivatives *Synth. Commun.* 2005. 35:21. 2759-2764.
8. Hae Young Chung, Hyung Ryong Moon, Min Hi Park, Young Mi Ha, Yun Jung Park, Ji Young Park, Jin Ah Kim, Ji Yeon Lee, Kyung Jin Lee. Novel compound having skin-whitening, anti-oxidizing and ppar activities and medical use thereof // *United States Patent.* – 2016. – № 9896421. – 38.

УДК 546.47 + 547.792

¹Чміль К.С., ¹Янченко В.О., ²Макей О.П.

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

²ТОВ НВП «Укроргсинтез»

СИНТЕЗ МЕТИЛ 2-БРОМО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИДИН-8-КАРБОКСИЛАТУ

Показано синтез метил 2-бromo[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбоксилату на основі 3-бромопіридин-2-аміну.

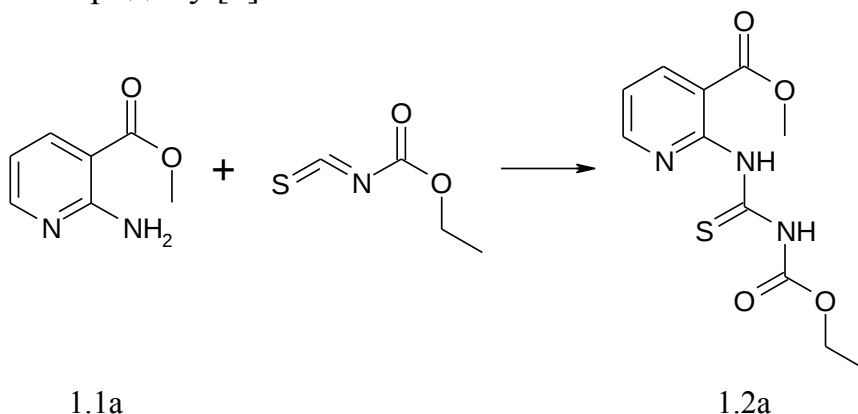
Представлено синтез метил 2-бromo[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбоксилата на основі 3-бромопіридин-2-аміна.

The synthesis of methyl 2-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] pyridine-8-carboxylate based on 3-bromopyridin-2-amine is presented.

Ключові слова: [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин, тіосечовина.

Аналіз літературних даних за останні роки показує, що значні синтетичні можливості в отриманні нових ефективних лікарських речовин представляють похідні 1,2,4-триазолу [1].

Ключовою сполукою перетворень у ході дослідження став метил 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбоксилат, з метою отримання якого було використано схему, запропоновану югославськими дослідниками у 1983 році для 2-амінопіридину [2].



На першому етапі перетворень був задіяний заміщений амінопіридин 1.1a. На стадії взаємодії з ізотіаціонатом було виділено заміщену тіосечовину 1.2a.

Нами було здійснено декілька спроб синтезу тіосечовини 1.2a, зокрема, у якості розчинника використовували етанол, діоксан, ДМФА. У ході досліджень дійшли висновку, що з більш високим виходом бажана сполука утворюється у випадку проведення перетворення у безводному діоксані, причому, після виділення піридин 1.2a не потребував додаткової очистки.

У спектрі ПМР сполуки 1.2a (рис. 1) наявні характерні сигнали естерної групи у сильному полі та сигнали протонів піридинового кільця і NH-груп залишку тіосечовини в області від 7.0 до 13.0 м.ч.

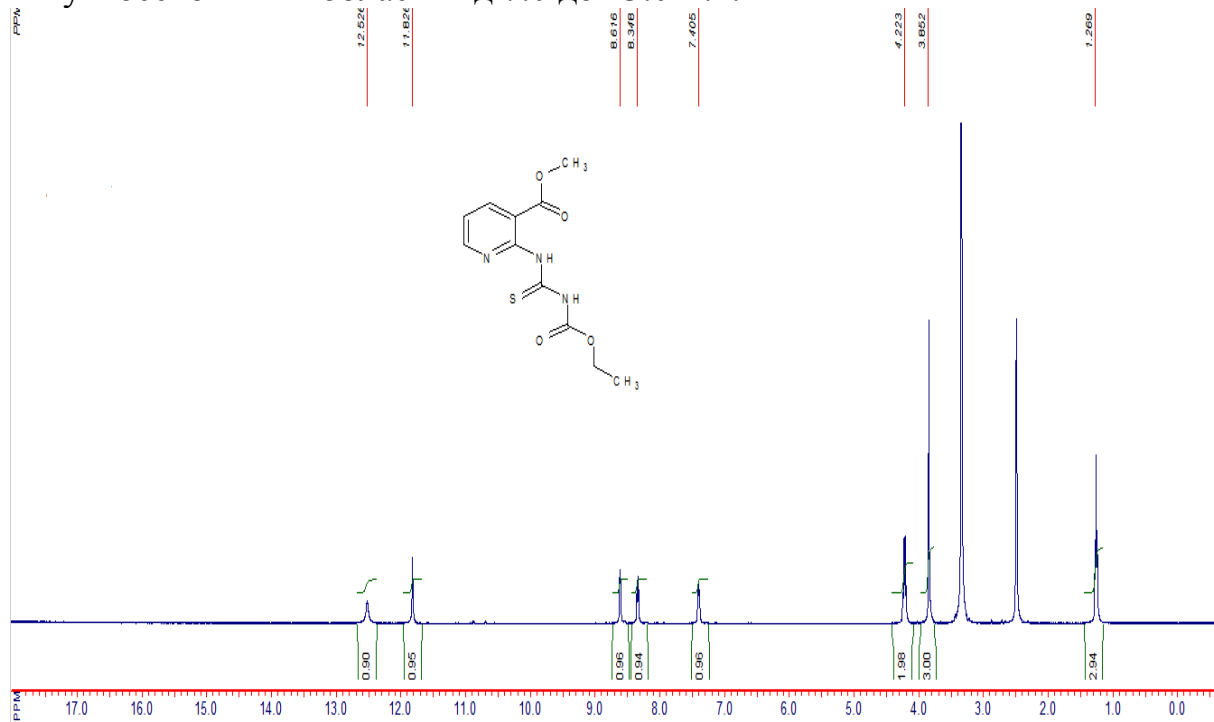
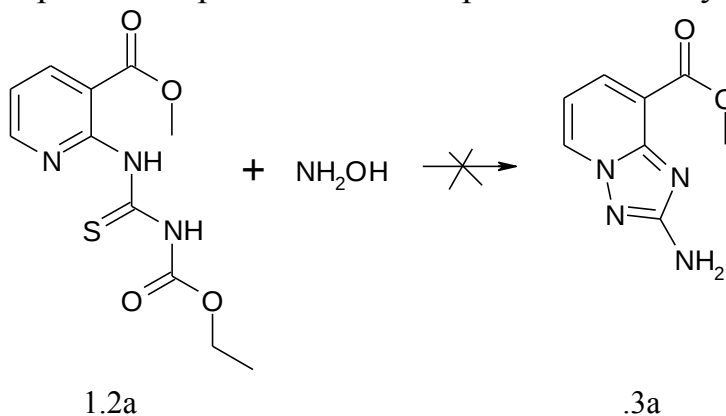


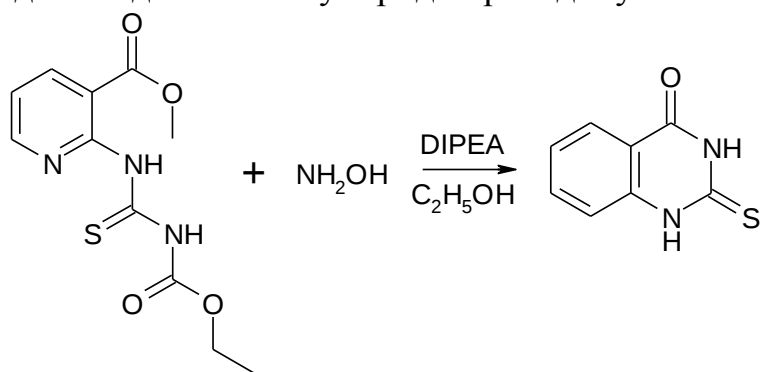
Рис. 1. Спектр ПМР сполуки 1.2a

На другій стадії отриману тіосечовину 1.2a ми спробували перетворити у відповідний амінотриазолокарбоксилат 1.3a при дії надлишку гідроксиламіну.



Однак у результаті було виявлено, що у ході взаємодії з надлишком гідроксиламіну утворюється сполука, у спектрі ПМР якої відсутні сигнали аміногрупи та метильної групи естерного фрагменту, що характерні для очікуваного продукту 1.3a.

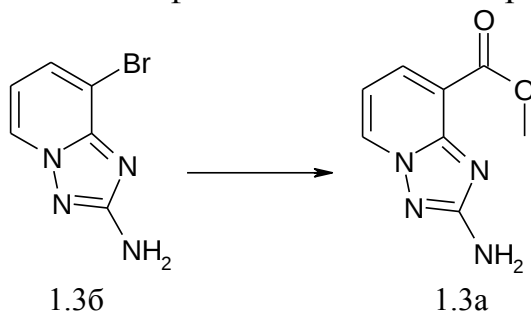
Пізніше було з'ясовано за даними LCMS, що молекулярна вага виділеного продукту відповідає конденсованому піридопіримідину 1.4.



1.4

Додатковим аргументом на користь запропонованої структури є наявність трьох сигналів протонів залишку піридину та уширений сигнал у слабкому полі при 11.5 м.ч. Очевидно, що у взаємодії приймає участь і естерна група, в результаті чого утворюється продукт 1.4.

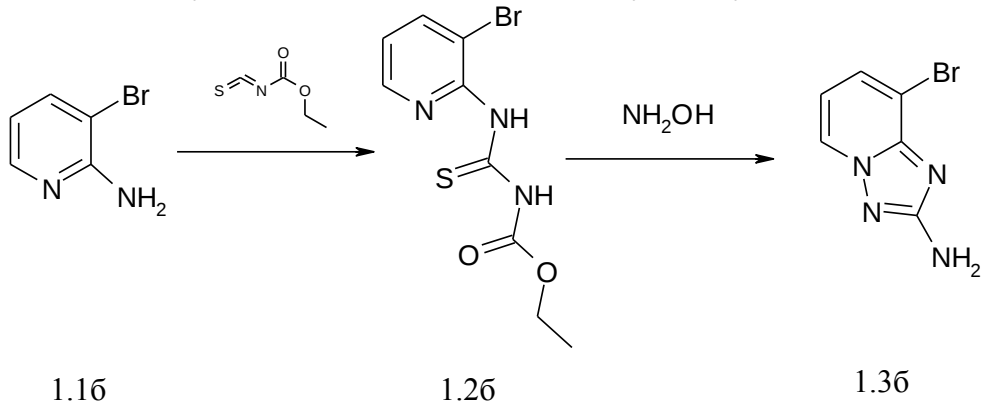
Зважаючи на відкриті в ході дослідження обставини, нам довелося шукати альтернативні варіанти. А саме, було вирішено здійснювати синтез аміотриазолокарбоксилату 1.3а шляхом модифікації відповідного бромопохідного 1.3б [3].



1.3б

1.3а

З метою синтезу триазолопіридину 1.3б нами було задіяно відповідний бромопіридин 1.1б в умовах, аналогічних синтезу сполуки 1.2а.



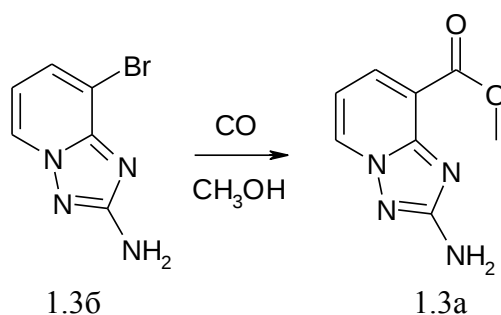
1.1б

1.2б

1.3б

Таким чином, аміногетероцикл 1.3б вдалося синтезувати з виходом 90% на останній стадії. У спектрі ПМР сполуки 1.3б наявні три сигнали протонів піридинового ядра в області ароматичних протонів та синглет аміногрупи при 6.25 м.ч.

Триазол 1.3б модифікували у естер 1.3а при дії газоподібного карбон(II) оксиду у розчині метанолу в автоклаві в діапазоні 20-40 атм. за температури 60°C та наявності каталізатора на основі паладію.



Таким чином нам вдалося подолати складнощі, що виникли при синтезі сполуки 1.3a шляхом безпосередньої взаємодії тіосечовини 1.2a з надлишком гідроксиламіну. У спектрі ПМР речовини 1.3a (рис. 2) має місце характерний синглет метильної групи естерного фрагменту при 3.9 м.ч., синглет аміногрупи при 6.4 м.ч. та мультиплетне угруповання протонів піридину в області 7.0 – 9.0 м.ч.

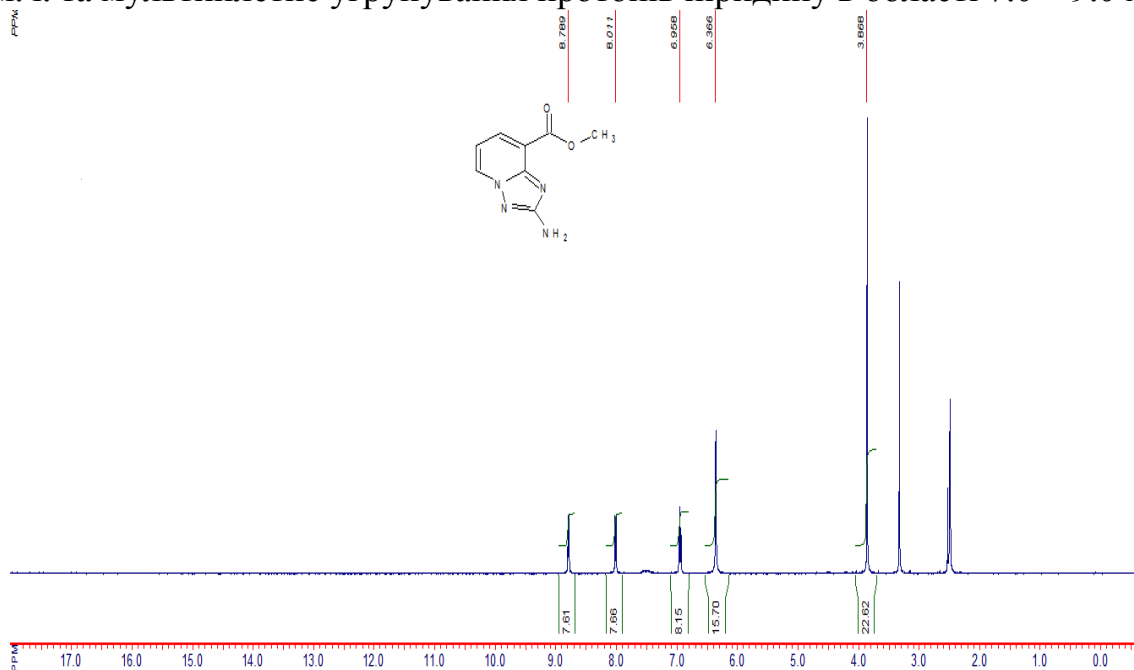
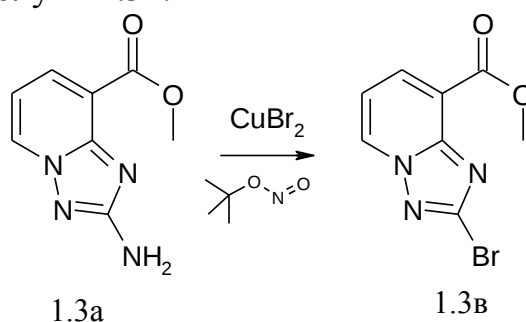


Рис. 2. Спектр ПМР сполуки 1.3a.

На останньому етапі при дії Купрум(II) броміду та третбутилнітриту вдалося здійснити заміну аміногрупи у другому положенні гетероцикла на атом броміду з утворенням сполуки 1.3в.



У спектрі ПМР сполуки 1.3в наявна група ароматичних протонів в області 7.0–9.0 м.ч. та сигнал протонів естерної групи при 3.7 м.ч. За результатами LCMS встановлено, що молекулярна маса відповідає запропонованій формулі.

Список використаних джерел

1. Zheng K., Iqbal S., Hernandez P., Feng Y. Design and synthesis of highly potent and isoform selective JNK3 inhibitors: SAR studies on aminopyrazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 57, № 23. P. 10013–10030.
2. Verček B., Ogorevc B., Stanovnik B., Tišler M. Cyanoamino compounds in synthesis syntheses of some heterocycles. *Monatshefte für Chemie*. Vol. 114, №. 6–7. P. 789–798.
3. Benjamin Dugan J., Diane Gingrich E. A Selective, 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, №11. P. 5243–5254.

УДК 547.466+577.11

Шкрабальук А. В., Богатиренко В. А., Оляновська М. О.

ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛЮЦЕРНИ ПОСІВНОЇ (*Medicago sativa* L.)

У статті представлені результати визначення суми вільних амінокислот, а також кількісний і якісний аналіз всіх амінокислот в рослині люцерні посівній (*Medicago sativa* L.). Доведено, що ця рослина містить всі незамінні амінокислоти, а також амінокислоти – адаптогени. Її можна використовувати в анти-стресовій терапії.

В статье представлены результаты определения суммы свободных аминокислот, а также количественный и качественный анализ всех аминокислот в растении - люцерне посевной (*Medicago sativa* L.). Доказано, что это растение содержит все незаменимые аминокислоты, а также аминокислоты - адаптогены. Ее можно использовать в антистрессовой терапии.

The article presents the results of determining the amount of free amino acids, as well as a quantitative and qualitative analysis of all amino acids in the plant - alfalfa sowing (*Medicago Sativa* L.). It has been proven that this plant contains all indispensable amino acids, as well as amino acids - adaptogens. It can be used in anti-stress therapy.

Ключові слова. Вільні амінокислоти в рослинах, функції, фітопрепарати, біологічно активні добавки

Організм людини не може синтезувати всі амінокислоти, яких потребує, тому основним джерелом амінокислот організму є білки їжі [1]. Більшість клітин, за винятком високоспеціалізованих (наприклад, еритроцитів), використовують амінокислоти для синтезу білків, а також великої кількості інших речовин: фосфоліпідів мембран, гема, пуринових і піримідинових нуклеотидів, біогенних амінів (катехоламінів, гістаміну) та інших сполук, рис.1.