

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітнього ступеня «бакалавр»

на тему

«Синтез функціонально заміщених похідних
[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну»

Виконала:

студентка 4 курсу, 42 групи

спеціальності

102 Хімія

Чміль Катерина Сергіївна

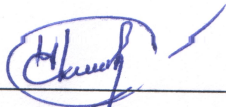
Науковий керівник:

викл. Макей О.П.

Чернігів – 2020

Роботу подано до розгляду « 09 » 06 2020 року.

Студент (ка)

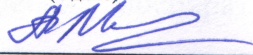


(підпис)

Чміль К.С.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник



(підпис)

Макей О.П.

(прізвище та ініціали)

Рецензент



(підпис)

Мелник О.Б.

(прізвище та ініціали)

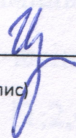
Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації

(назва кафедри)

протокол № 15 від « 18 » 05 2020 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 актуальними представляються дослідження, пов'язані з синтезом похідних конденсованих систем, що містять триазолопіридиновий фрагмент.

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

Мета дослідження полягає у дослідженні методів синтезу функціональних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну і виявлення оптимальних умов їх отримання.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних триазолопіридину.
2. Підібрати оптимальні препаративні методи синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів.
3. Здійснити синтез [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів з різними функціональними групами.

У практиці органічного синтезу досить популярними є біфункціональні сполуки, наприклад – амінокислоти. Тому при виконанні експериментальної частини дипломного проекту ми ставили за мету синтез триазолопіридинів як

мінімум з двома функціональними центрами. Насамперед було заплановано синтез аміотриазолопіридинів, що не зустрічаються у інформаційних джерелах.

ВИСНОВКИ

1. На основі огляду інформаційних джерел з'ясовано, що у більшості публікацій науковці використовували для синтезу триазолопіридинів у якості вихідної сполуки заміщений 2-амінопіридин.

2. Встановлено – оптимальним варіантом синтезу досліджуваних сполук є метод, що базується на отриманні проміжних тіосечовин, які можуть бути перетворені у відповідні 2-аміотриазолопіридини при дії гідроксиламіну.

3. У ході виконання дипломної роботи показано синтез триазоло[1,5-*a*] піридин-2-амінів, що містять у своєму складі наступні функціональні фрагменти: кислотна, естерна, гідроксо, амінометильна групи.

Доведено, що сполуку з естерною групою у 8-положенні гетероцикла можливо синтезувати лише шляхом карбонілювання в умовах каталізу.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ У СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ТРИАЗОЛУ, ПІРИДИНУ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНИХ СИСТЕМ	9
1.1. Сучасні методи синтезу похідних піридинів та їх біологічна активність	9
1.1.1. Основні способи побудови піридинового ядра	11
1.1.2. Синтез Ганча та споріднені реакції	12
1.2. Сучасні методи синтезу похідних триазолів та їх біологічна активність	18
1.2.1. Шляхи отримання 1,2,4-триазолів	19
1.3. Сучасні методи синтезу похідних конденсованих триазолопіридинів та їх біологічна активність	23
1.3.1. Циклізація з використанням гідроксиламіну	23
1.3.2. Синтез триазолопіридинів на основі 2-амінопіридинів і нітрилів	24
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>A</i>]ПІРИДИНІВ	25
2.1. Шляхи отримання амінокислот з ядром триазоло[1,5- <i>a</i>]піридинів	25
2.2. Синтез 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридин-7-олу	33
2.3. Отримання 7-(амінометил)[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридин-2-аміну	37
2.4. Методики синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піридин-2- амінів	43
ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	48
ДОДАТКИ	52

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
Pu	Піридин
<i>t</i> -But	Третбутил
THF	Тетрагідрофуран
DMFA, DMF -	Диметилформахід
MTBE	Третбутилметиловий ефір
PMR	Протонно-магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. 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 [1].

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

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 [2]. На основі 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридину були створені препарати, що є високоефективним інгібіторами янус-кіназ 1-го і 2-го типів та інгібіторами рецептору GPR40 [3].

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

Таким чином була отримана значна кількість сполук для подальшого дослідження біологічної активності нових структур.

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.

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

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

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

Мета дослідження полягає у дослідження методів синтезу функціональних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-аміну і виявлення оптимальних умов їх отримання.

Завдання дослідження:

4. З'ясувати на основі аналізу даних інформаційних джерел шляхи отримання похідних триазолопіридину.

5. Підібрати оптимальні препаративні методи синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів.

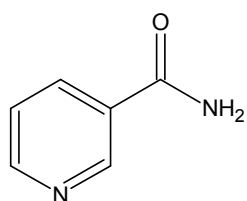
6. Здійснити синтез [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів з різними функціональними групами.

РОЗДІЛ 1

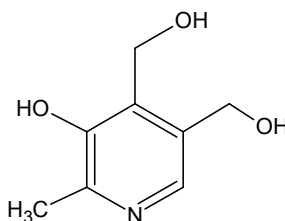
СУЧАСНІ ПІДХОДИ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ ТРИАЗОЛУ, ПІРИДИНУ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНИХ СИСТЕМ

1.1. Сучасні напрямки синтезу похідних піридину та їх біологічна активність

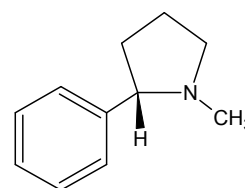
Виходячи з літературних даних [4], піридинове кільце відіграє ключову роль у деяких біологічних процесах, найбільш важливі з них – окисно-відновні процеси за участі коферменту нікотинамідаденіннуклеотиду (NADP).



1.1

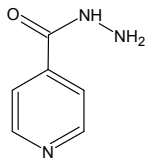
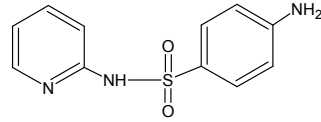
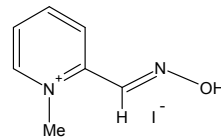
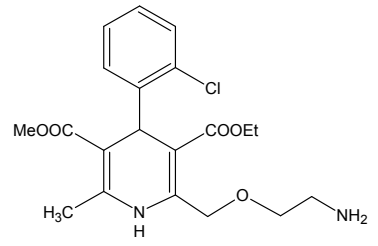


1.2

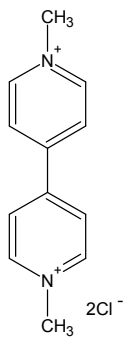
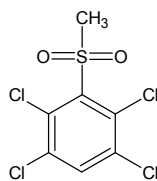
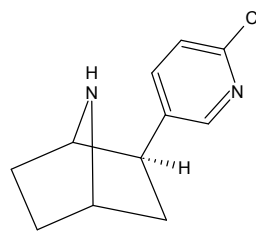
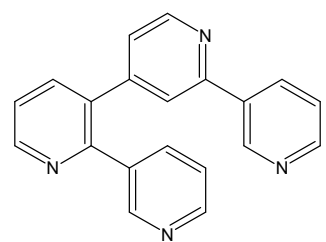


1.3

Вітамін ніацин (нікотинамід) **1.1** або відповідна кислота необхідні для біологічного синтезу NADP. Піридоксин (вітамін B₆) **1.2** відіграє важливу роль як кофермент у *транс*-амінуванні. Високотоксичний алкалоїд нікотин **1.3** – основний активний компонент тютюну, наркотик, що володіє найбільшим із відомих ефектом звикання [5].

**1.4****1.5****1.6****1.7**

Більшість синтетичних похідних піридину використовують в якості лікарських засобів. Наприклад, ізоніазид **1.4** – основний антитуберкульозний засіб; сульфапіридин **1.5** – один з сульфамідних антибактеріальних препаратів; приальдоксим **1.6** – антидот при отруєнні органічними фосфатами; амлодипін **1.7** – один з 1,4-дигідропіридинів, що володіють антигіпертензивними властивостями. Серед гербіцидів (паракват) **1.8** та фунгіцидів (давіцил) **1.9** також зустрічаються похідні піридину. Немертилін **1.11** представляє собою нейротоксин, що виділяється з морських черв'яків, а епібатидин, **1.10** виділений з південноамериканської жаби, використовуються в якості анальгетиків [6].

**1.8****1.9****1.10****1.11**

Існує чимало доказів того, що піридин представляє собою ароматичну молекулу з енергією резонансу, яку за величиною можна порівняти з енергією резонансу для бензену. Це зумовлює схожість в деяких аспектах хімії піридину з хімією бензену, хоч і існує ряд суттєвих відмінностей, пов'язаних з атомом

Нітрогену в циклі піридину. Так, наприклад, реакції електрофільного заміщення у молекулах піридину протікають значно складніше, ніж для бензену. Тому складні похідні піридину часто отримують синтезом кільця, а не реакціями заміщення.

1.1.1. Основні способи побудови піридинового ядра

Класичні методи побудови піридинового кільця з ациклічних реагентів пов'язане з реакціями замикання циклу. За допомогою ретросинтетичного аналізу піридинової системи можна виділити три підходи до синтезу кільця з ациклічних реагентів [7].

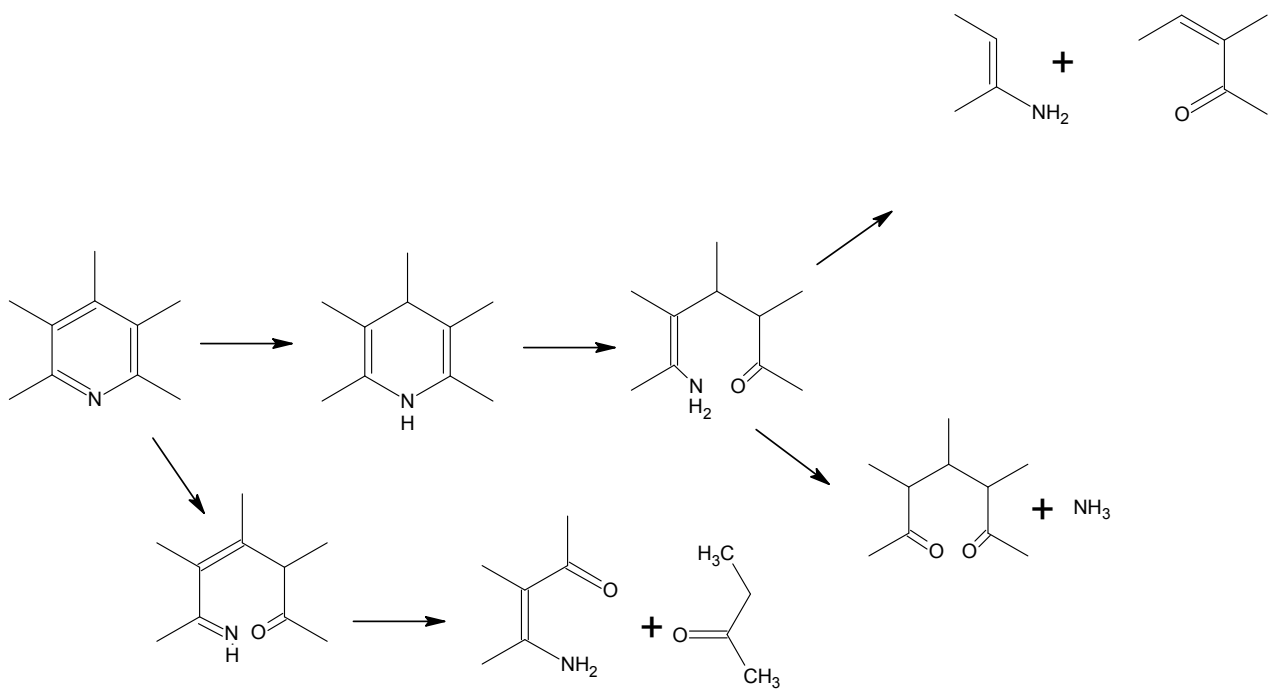


Рисунок 1.1– Ретросинтетичний аналіз піридинової системи

1.1.2. Синтез Ганча та споріднені реакції

Взаємодія 1,3-дикарбонільних сполук з альдегідами та амоніаком, вперше описана Ганчем, призводить до появи 1,4-дигідропіридинів [8]. Метод широко використовується для синтезу дигідропіридинів з симетрично розміщеними замісниками. Даний синтез в останній час має особливу популярність, оскільки деякі сполуки, що отримують за допомогою цього методу, володіють корисними властивостями. Наприклад, ніфедипін діє як антагоніст кальцію *in vivo* та застосовується у якості антигіпертензивного засобу [9].

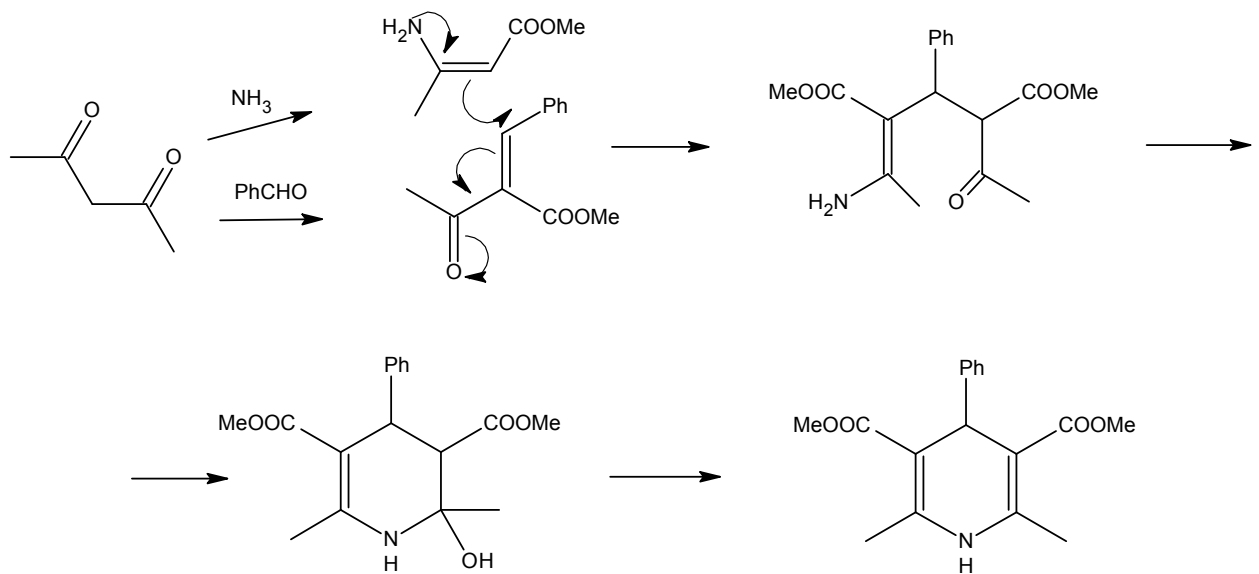


Рисунок 1.2 – Приклад синтезу дигідропіридинів методом Ганча

Реакція, що лежить в основі методу, та її механізм представлені на рисунку 1.2. У процесі приймають одночасно чотири молекули; в представленому прикладі це ацетооцтовий естер (2 моль), бензальдегід та амоніак. Взаємодія ацетооцтового естеру з амоніаком з одного боку, та бензальдегідом, з іншого, призводить до утворення двох інтермедіатів, які можна виявити у реакційній

суміші [10]. Спряжене приєднання амінокротонового естеру до ненасиченого кетоестеру – стадія, що визначає швидкість протікання процесу. Таким чином, синтез Ганча відповідає шляху А в ретросинтетичній схемі.

Наразі відомо більше число модифікацій синтезу Ганча. Наприклад, замість амоніаку використовують амоній ацетат в оцтовій кислоті. Дигідропіридини, що утворилися в результаті синтезу Ганча, легко окислюються нітратною кислотою у відповідні ароматичні структури. Використання первинних амінів приводить до утворення N-заміщених 1,4-дигідропіридинів. Кожен із інтермедіатів даного процесу (стабілізований енамін та спряжений енон) може бути синтезований попередньо і в подальшому використаний для отримання дигідропіридинів. Переваги даного підходу пов'язані з можливістю синтезу несиметричних піридинів. Приклад реакції такого типу представлений на рисунку 1.4а.

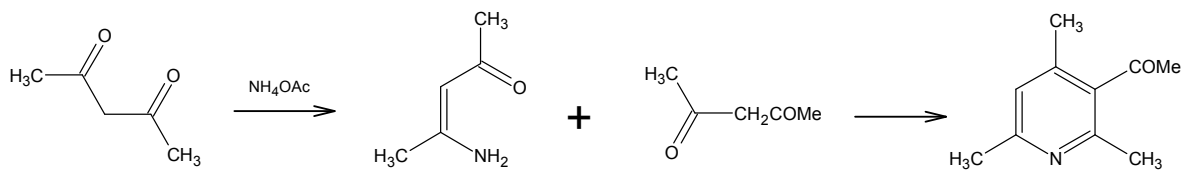
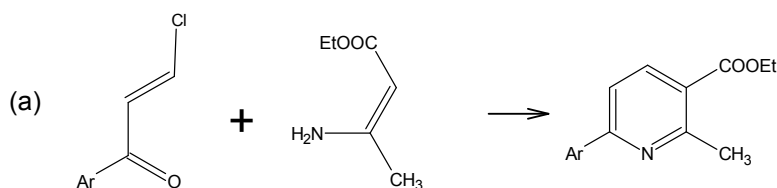


Рисунок 1.3 – Синтез 3-ацетил-2,4,6-триметилпіридину

Шлях В ретросинтетичної схеми (рис. 1.1) демонструє також добре відомий метод синтезу піридинів – приклад подібної реакції приведений на рисунку 1.3. У протилежність цьому циклізація 1,5-дикетонів з амоніаком (шлях Б) не знайшла широкого застосування при синтезі похідних піридину. Сучасний варіант цього методу – синтез Кронке – описаний нижче.



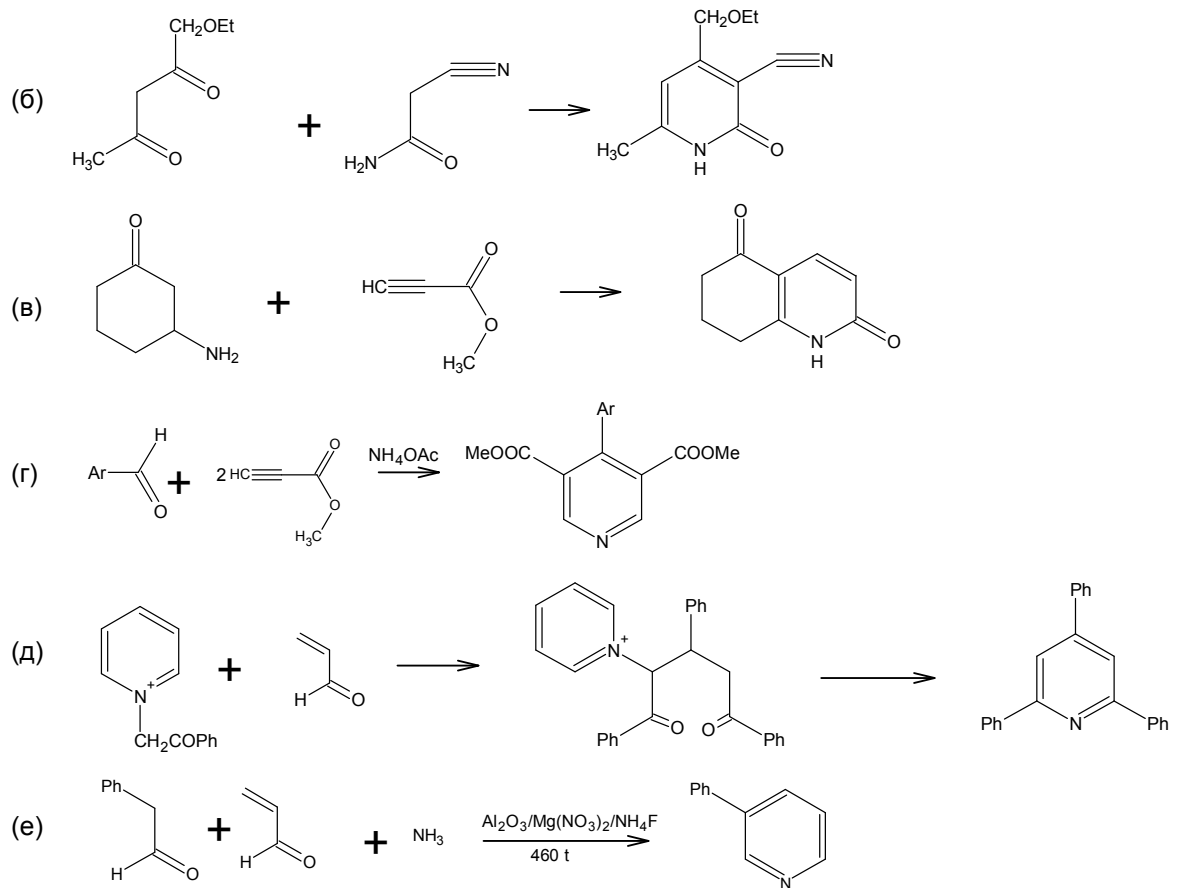


Рисунок 1.4 – Деякі приклади синтезу піридинового кільця

На рисунку 1.4 представлені деякі приклади реакцій конденсації, що призводять до утворення піридинового ядра. Наприклад, рисунку 1.4б ілюструє метод синтезу піридинів-2 по Гуарескі-Тропу [11]. У його основі лежить конденсація ціанацетаміду з β -дикарбонільними сполуками (1,3-дикетонами або β -кетоестерами). Піридон, утворення якого показано на рисунку 1.4б, слугує проміжною сполукою при синтезі піридоксину (вітаміну B_6) **1.2**. Синтез піридинів за Кронке (рис. 1.4 д) [12] використовує спряжене приєднання піридинієвого іліду до α,β -ненасичених карбонільних сполук, що призводить до утворення 1,5-дикетонів, які циклізуються в ароматичні структури під дією амоній ацетату. Такий загальний підхід дуже важливий для синтезу піридинів, заміщених в положеннях 2, 4 та 6. Каталітичні газофазні реакції альдегідів і кетонів з

акролеїном та амоніаком лежать в основі промислового способу отримання різноманітних алкіл- і арилзаміщених піридинів (рис. 1.4 *e*) [13]. Розглянуті циклізації спочатку призводять до утворення дигідропіридинів, так як і у випадку синтезу Ганча, однак інтермедіат, що утворився, піддають окислювальній ароматизації *in situ*. Деякі інші процеси циклізації, що призводять до утворення піридинового кільця представлені на рисунку 1.5.

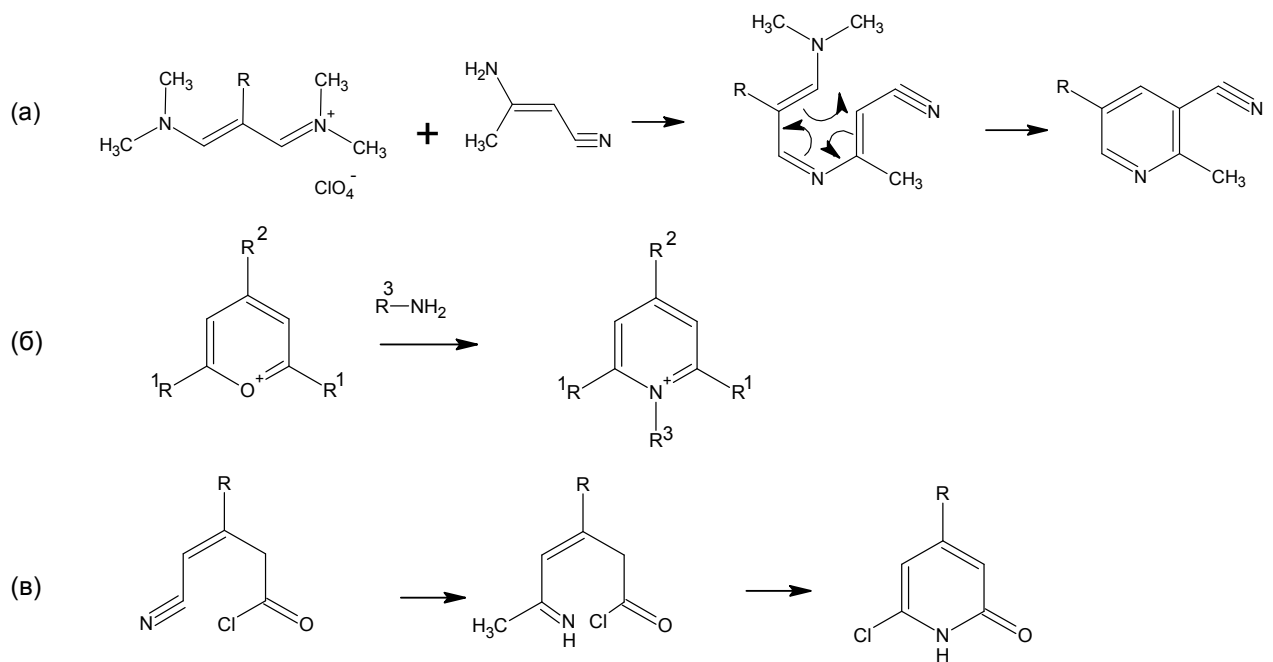


Рисунок 1.5 – Деякі приклади синтезу піридинового кільця

Реакція типу *a* на рисунку 1.5 може бути розглянута як шестиелектронний електроциклічний процес, у результаті якого утворюється сполука, здатна до ароматизації за рахунок елімінування молекули диметиламіну [14].

Особливість приведеного на рисунку 1.5в синтезу пірид-2-ону полягає в тому, що джерелом атома Нітрогену піридинового кільця слугує нітрильна група. Приєднання HCl до групи $-C\equiv N$ призводить до утворення імідохлориду, подальша циклізація якого представлена на рисунку [15].

Інший спосіб побудови піридинового кільця ґрунтується на реакції [4+2]-циклоприєднання. Цей підхід особливо корисний при синтезі частково гідрованих похідних піридину.

Приєднання активованих імінів та імінієвих солей до спряжених дієнів призводить до утворення тетрагідропіридинів. Внутрішньомолекулярний варіант цієї реакції знайшов застосування при синтезі деяких алкалоїдів. Найпростіший приклад синтезу δ -коніцеїну представлений на рисунку 1.6. У даному синтезі проміжний продукт не виділяють.

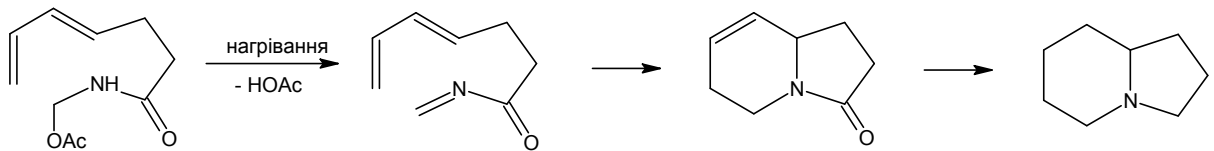


Рисунок 1.6 – Синтез δ -коніцеїну внутрішньомолекулярною реакцією Дільса-Альдера.

Приєднання дієнів по зв'язку $C\equiv N$ повинно було б призводити до утворення дигідропіридинів. Однак, умови реакції настільки жорсткі, що у більшості випадків утворюється ароматична структура. Для даного синтезу використовуються частіше циклічні азадієни. Вони вступають в реакцію головним чином з електронадлишковими дієнофілами. Приклади таких реакцій приведені в таблиці 1.1.

Першочергове циклоприєднання циклічних азадієнів до дієнофілів тягне за собою реакцію Дільса-Альдера [16], у результаті якої елімінується стабільна молекула [CO_2 (приклад 1), HCN (приклади 2 і 3) та N_2 (приклад 4) у таблиці 1.1].

Таблиця 1.1. Приклади синтезу піридинів реакцією циклоприєднання гетероциклічних дієнів до алкенів та алкінів

Дієн	Дієнофіл	Умови	Продукт
		Et ₂ O, 20°C	
		MeCN, 80°C	
		CHCl ₃ , 25°C	

Реакції алкінів з нітрилами при гомогенному каталізі кобальторганічними сполуками також використовуються при синтезі піридинів [17]. Каталізаторами у даному процесі можуть слугувати різноманітні похідні π -циклопентадієнілкобальту(I); крім того каталізатор може бути регенований *in situ* з CoCl₂ та NaBH₄. Реакцію проводять при 120-130°C при мольному співвідношенні етин – нітрil 2:1. Вихід піридинів у більшості випадків досить великий, проте використання монозаміщених етинів приводить до суміші ізомерів. Рисунок 1.7 ілюструє можливий механізм процесу.

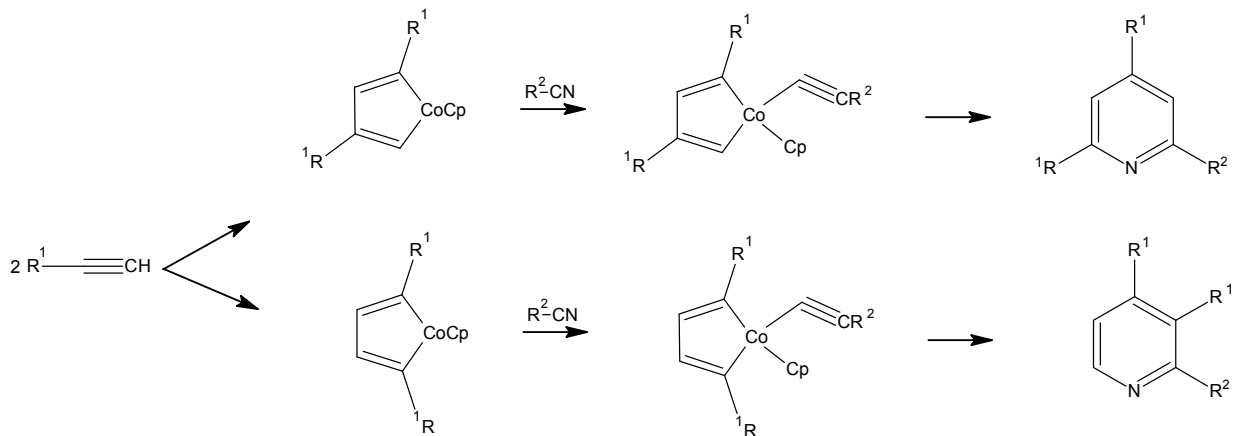
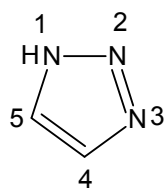


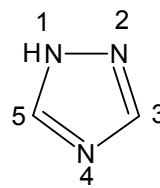
Рисунок 1.7 – Синтез піридинів в результаті реакції алкінів та нітрilів

1.2. Сучасні методи синтезу похідних триазолів та їх біологічна активність

Виходячи з літературних джерел, синтезовано чимало біологічно активних сполук з триазольним циклом [18]. У залежності від положення атомів Нітрогену в гетероциклічному кільці розрізняють: 1,2,3-триазоли **1.12** (озотриазол, віцінальний триазол) та 1,2,4-триазоли **1.13** (піродіазол, симетричний триазол).

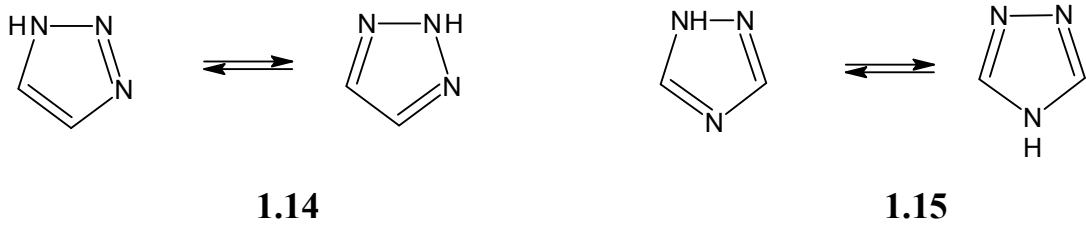


1.12



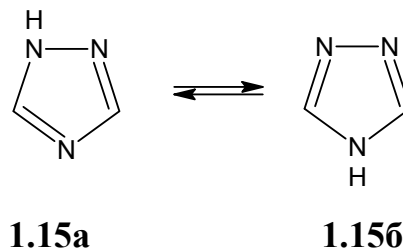
1.13

Незаміщені або С-заміщені триазоли можуть існувати у двох таутомерних формах:

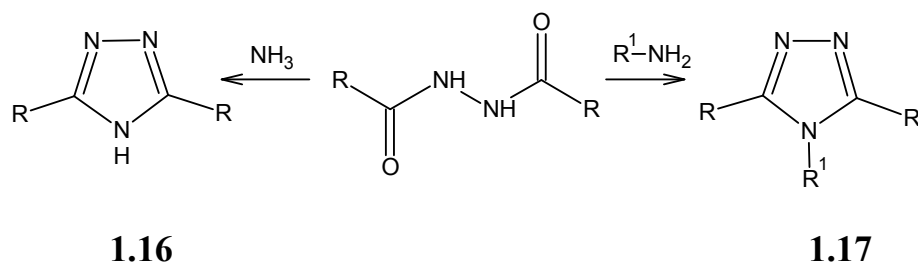


1.2.1. Шляхи отримання 1,2,4-триазолів

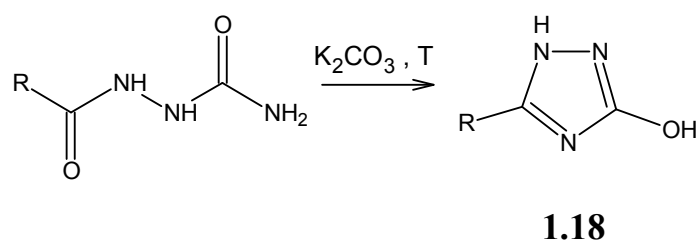
1,2,4-Триазол існує у двох таутомерних формах.



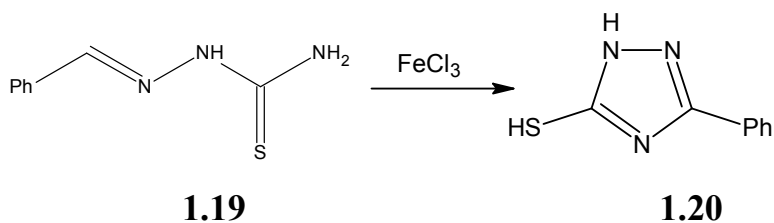
Методом спектроскопії ЯМР ^1H доведено, що переважає 1H –форма **1.15b**. 1,2,4-Триазоли отримують різноманітними методами [19]. Найбільш простим методом є конденсація диацилгіразинів з амоніаком або амінами. Реакцію проводять при нагріванні (автоклав) або при дії дегідрувальних агентів і виділяють у випадку амінів – 3-R-5-R-4H-1,2,4-триазоли **1.16** або у випадку алкіламінів – 3-R-5-R-4-R¹-4H-1,2,4-триазоли **1.17**.



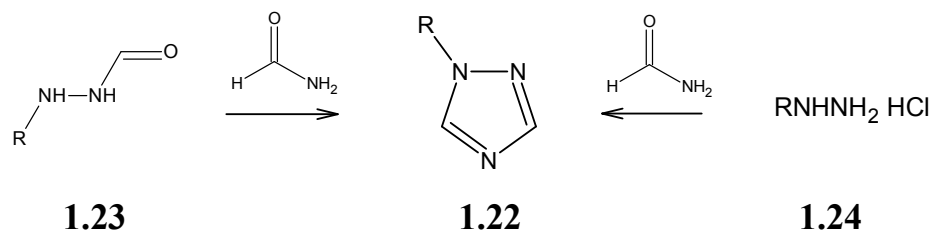
Розповсюдженим методом отримання заміщених 1*H*-1,2,4-триазолів **1.18** є внутрішньомолекулярна конденсація ацильованих семикарбазидів, тіосемикарбазидів, аміногуанідинів у лужному середовищі при нагріванні [20]. Можна проводити конденсацію у кислому середовищі, але у випадку ацильованих тіосемикарбазидів у більшості випадків виділяють похідні тiazолу, але описані і випадки отримання похідних 1*H*-1,2,4-триазолів.



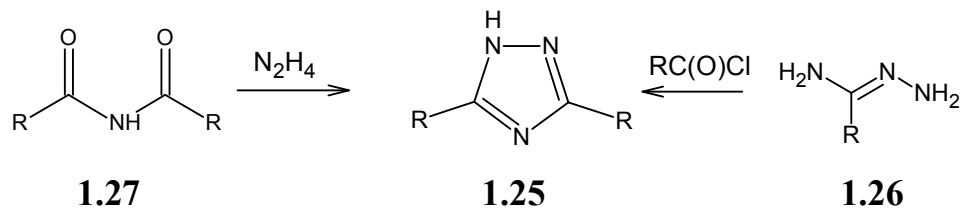
Меркапто-1,2,4-триазоли **1.20** зазвичай отримують окиснювальною циклізацією тіосемикарбазилбензальдегіду **1.19**. Реакцію проводять у присутності окисника або термічним методом [21].



Для отримання 1-R-1*H*-1,2,4-триазолів **1.22** використовують реакцію Полліцарі, яка полягає у взаємодії формаміду з заміщеними гідразингідрохлоридами **1.24** або N-форміл-N'-R-гідразинами **1.23**.

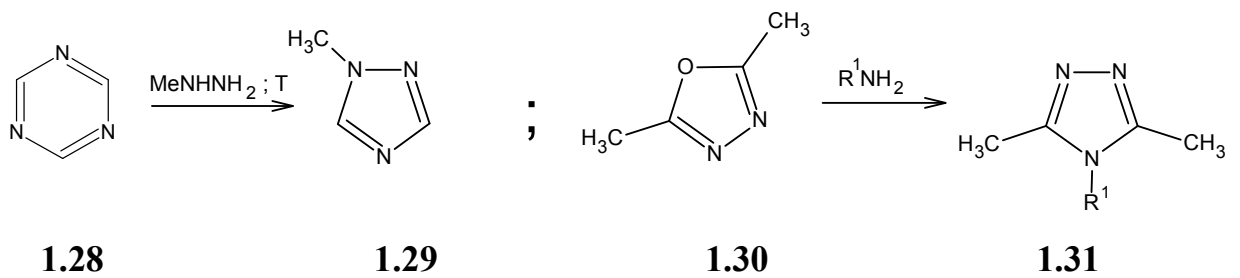


Взаємодія гідразинів та діациламінів **1.27** (амідів кислот) у середовищі органічної кислоти у присутності хлорогідрату піридину призводить до утворення 3-R-5-R-1*H*-1,2,4-триазолам **1.25** (реакція Ейнхорна-Бруннера) [22].

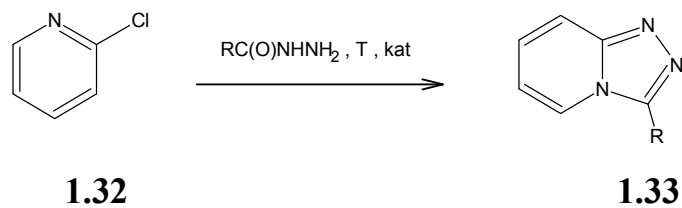


Взаємодія карбонових кислот (хлорангідридів кислот, ангідридів кислот) з амідразами **1.26** приводить до утворення симетрично заміщених 1,2,4-триазолів **1.25**.

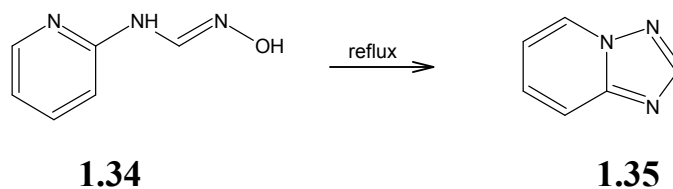
Описані багаточисельні перегрупування гетероциклічних сполук різноманітних класів, наприклад, триазинів, тетразинів, тетразолів, що приводить до утворення похідних 1,2,4-триазолів [23]. Так, при нагріванні 1,3,5-триазину **1.28** з метилгідразином відбувається молекулярне перегрупування з отриманням 1-метил-1*H*-1,2,4-триазолу **1.29**. Рециклізація заміщених 1,3,4-оксадіазолів **1.30** при нагріванні під дією заміщених амінів призводить до утворення 3-R-5-R-4-R¹-4*H*-1,2,4-триазолів **1.31**.

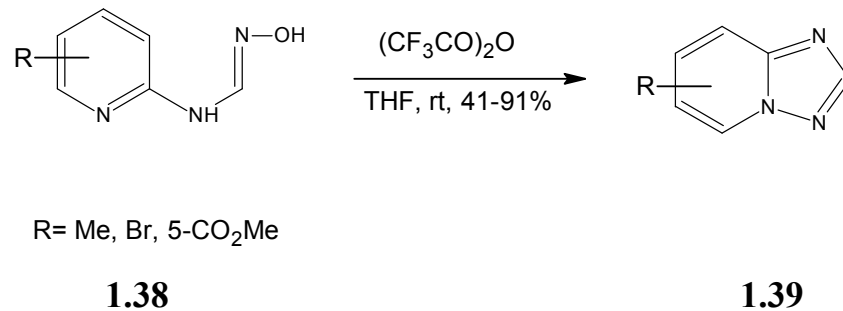


Структура 1,2,4-триазолу не дає можливості отримати бензотриазоли, але описані методи синтезу заміщених 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридинів та 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридинів. Наприклад, 3-*R*-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридини **1.33** з високим виходом виділяють при взаємодії 2-хлорпіридину **1.32** з ацилгідрозидами у присутності Pd з наступною дигідратацією проміжного ацилгідрозиду у середовищі оцтової кислоти [24].



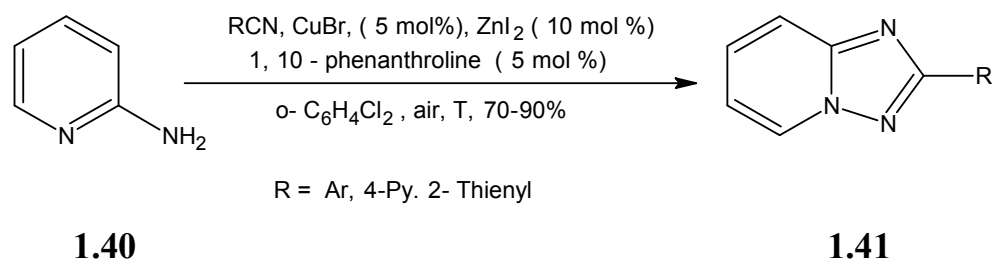
1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піридини **1.35** можна отримувати циклізацією *N*-(піридин-2-іл)формахідоксиму **1.34** у середовищі ангідриду флуороцтової кислоти при нагріванні [25].





1.3.2. Синтез триазолопіридинів на основі 2-амінопіридинів і нітрилів

У якості вихідних сполук для отримання [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридинів **1.40** можуть бути використані 2-амінопіридин **1.41** та нітрили [33]. У реакцію вступають 2,6-дизаміщені бензонітрили. Також взаємодію слід проводити у присутності гетерогенного каталізатору CuO_x-ZnO/Al₂O₃-TiO₂.



Таким чином, в основі синтезу триазоло[1,5-*a*]піридинів лежить взаємодія заміщених 2-амінопіридинів з електрофільними агентами і подальшою циклізацією проміжних продуктів.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*A*]ПІРИДИНІВ.

Аналіз літературних даних за останні роки показує, що значні синтетичні можливості в розробці нових ефективних лікарських засобів представляють похідні 1,2,4-триазолу [34].

Судячи з літературних даних, 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-аміно[1,2,4] триазоло[1,5-*a*]піридину.

У представленій роботі ми в першу чергу звернули увагу на можливості отримання сполук, що містили б у ядрі функціональні фрагменти, які можливо модифікувати у подальших перетвореннях.

У практиці органічного синтезу досить популярними є біфункціональні сполуки, наприклад – амінокислоти. Тому при виконанні експериментальної частини дипломного проекту ми ставили за мету синтез триазолопіридинів як мінімум з двома функціональними центрами.

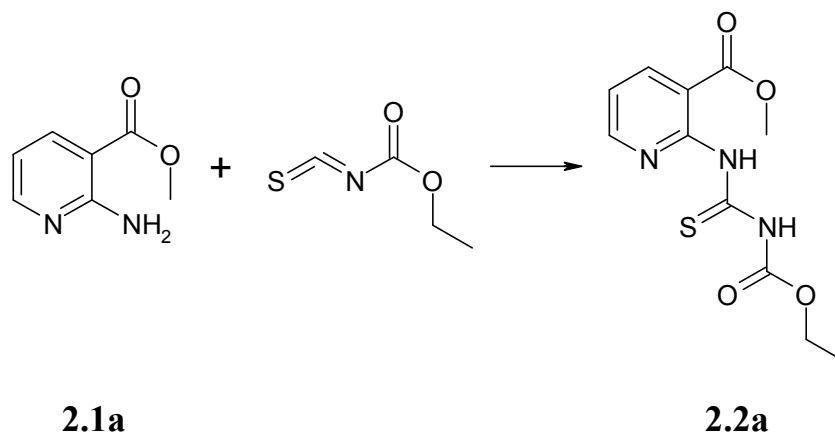
На першому етапі нашого дослідження постало завдання виконати отримання амінокислот з відповідних заміщених амінопіридинів.

2.1. Шляхи отримання амінокислот з ядром триазоло[1,5-*a*]піридинів

Насамперед було заплановано синтез амінотриазолопіридинів, що не зустрічаються у інформаційних джерелах. Зокрема, однією з таких сполук є метил 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбоксилат.

З метою отримання метил 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-8-карбоксилату нами було використано схему, запропоновану югославськими дослідниками у 1983 році для 2-амінопіридину [35].

Ми вирішили задіяти у перетворення відповідно заміщений амінопіридин **2.1a**. На першій стадії при взаємодії з ізотіаціонатом було виділено заміщену тіосечовину **2.2a**.



Нами було здійснено декілька спроб синтезу тіосечовини **2.2a**, 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 **2.2a** не потребував додаткової очистки.

У спектрі ПМР сполуки **2.2a** (рис. 2.1) 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.

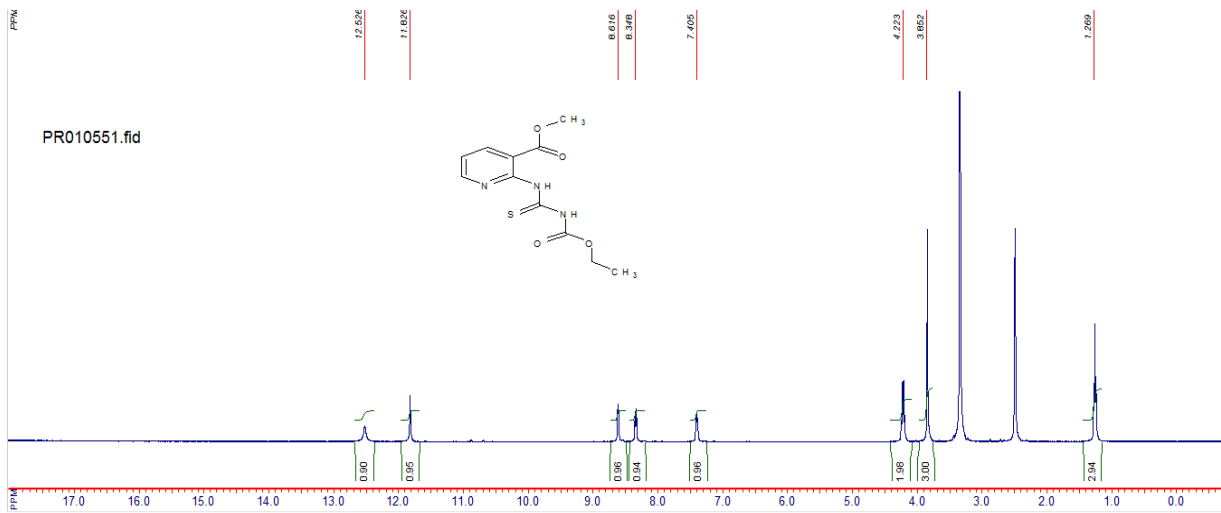
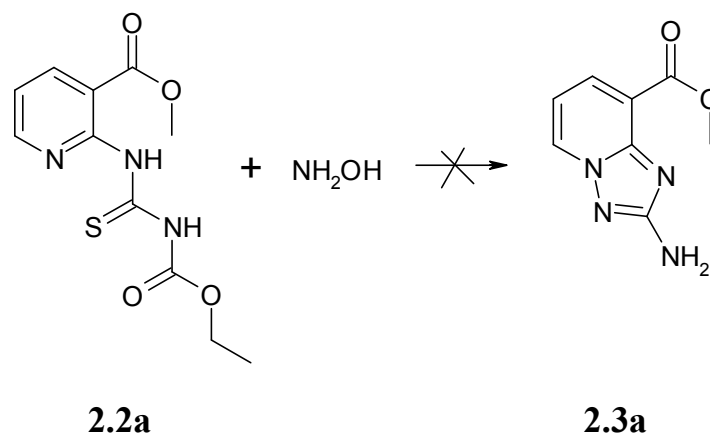


Рисунок 2.1. – Спектр ПМР сполуки **2.2a**

На другій стадії отриману тиосечовину **2.2a** ми спробували перетворити у відповідний аміотриазолокарбоксилат **2.3a** 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 **2.3a** (рис. 2.2).

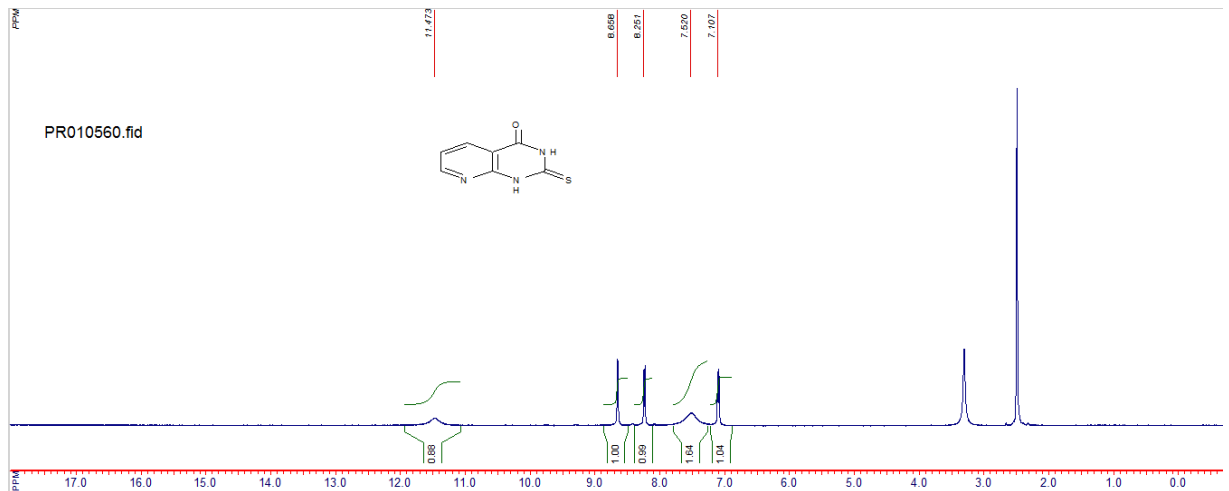
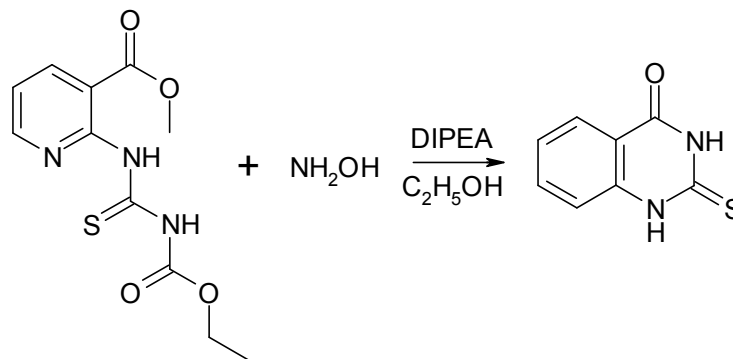


Рисунок 2.2 – Спектр ПМР сполуки **2.3а**.

Пізніше було з'ясовано за даними LCMS, що молекулярна вага виділеного продукту відповідає конденсованому піридопіримідину **2.4**.

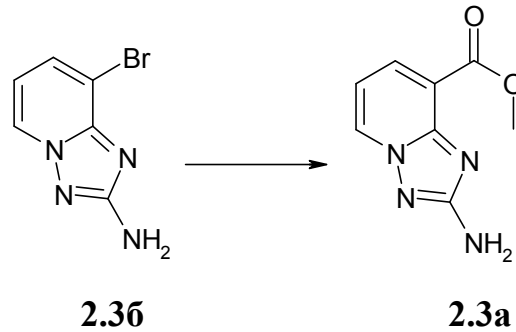


2.4

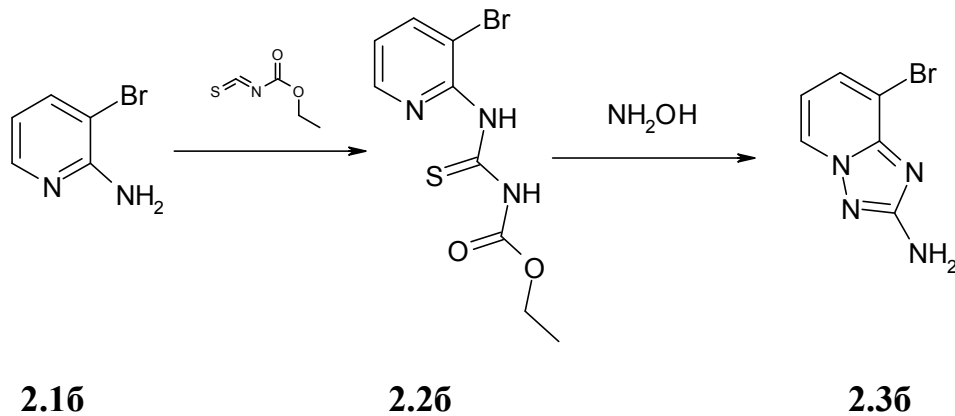
Додатковим аргументом на користь запропонованої структури є наявність трьох сигналів протонів залишку піридину та уширений сигнал у слабкому полі при 11.5 м.ч. (рис. 2.2). Очевидно, що у взаємодії приймає участь і естерна група, в результаті чого утворюється продукт **2.4**.

Зважаючи на відкриті в ході дослідження обставини, нам довелось шукати альтернативні варіанти. А саме, було вирішено здійснювати синтез

аміотриазолокарбоксилату **2.3a** шляхом модифікації відповідного бромпохідного **2.36** [36].



З метою синтезу триазолопіридину **2.36** нами було задіяно відповідний бромопіридин **2.16** в умовах, аналогічних синтезу сполуки **2.2a**.



Таким чином, аміногетероцикл **2.36** вдалося синтезувати з виходом 90% на останній стадії. У спектрі ПМР сполуки **2.36** (рис. 2.3) можемо спостерігати наявність 3-х сигналів протонів піридинового ядра в області ароматичних протонів та синглет аміногрупи при 6.25 м.ч.

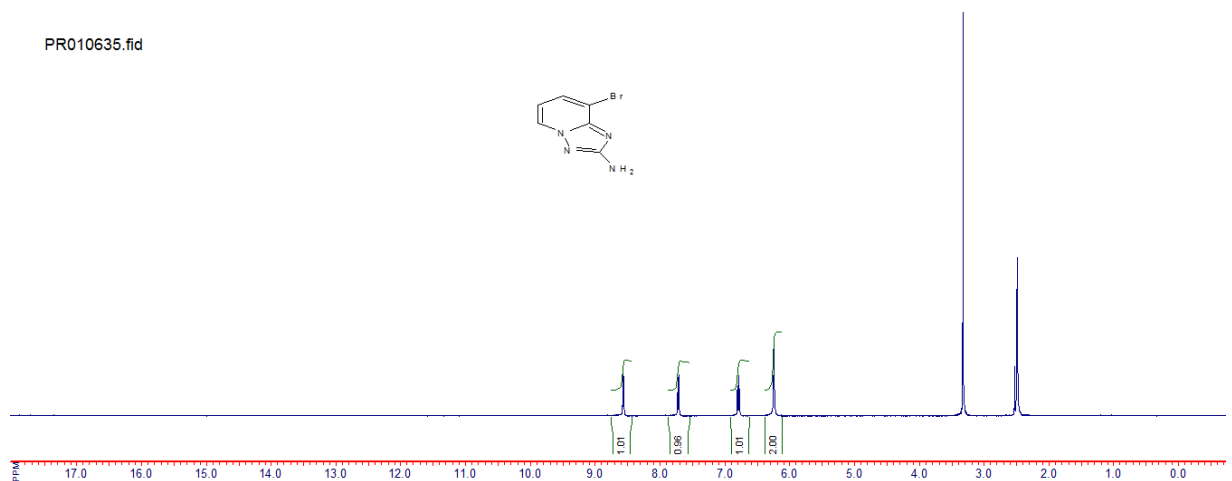
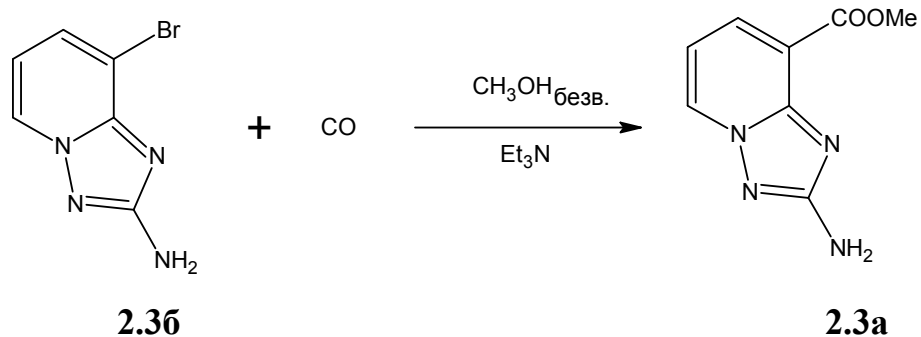


Рисунок 2.3 – Спектр ПМР сполуки **2.36**.

Триазол **2.36** модифікували у естер **2.3a** при дії газоподібного карбон(II) оксиду у розчині метанолу в автоклаві в діапазоні 20-40 атм. за температури 60°C протягом 72 годин за наявності каталізатора на основі паладію.



Таким чином нам вдалося подолати складнощі, що виникли при синтезі сполуки **2.3a** шляхом безпосередньої взаємодії тіосечовини **2.2a** з надлишком гідроксиламіну. У спектрі ПМР речовини **2.3a** (рис. 2.4) 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.

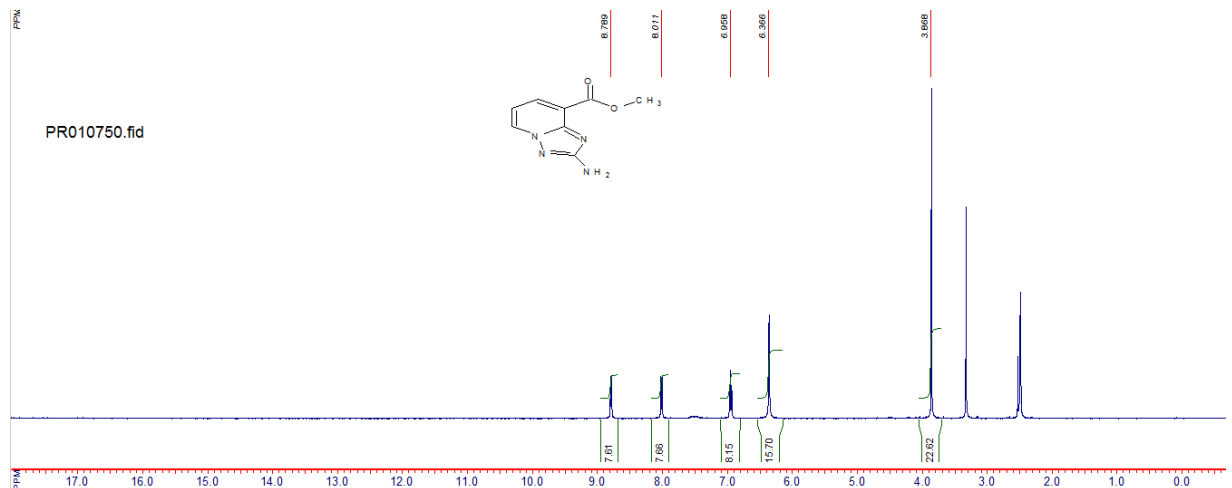
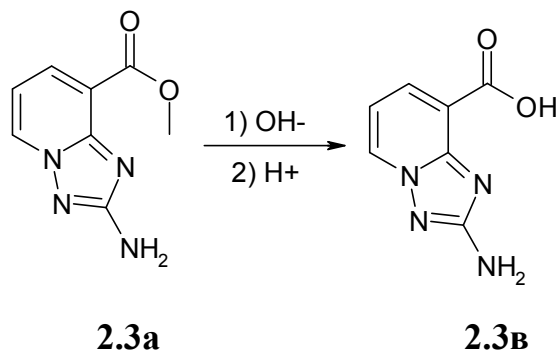


Рисунок 2.4 – Спектр ПМР сполуки **2.3а**.

На наступному етапі шляхом лужного гідролізу естеру **2.3а** при кип'ятінні у суміші метанол-вода було синтезовано кислоту **2.3в**.



У спектрі ПМР амінокислоти **2.3в** (рис. 2.5) наявна група ароматичних протонів в області 7.0 – 9.0 м.ч. та має місце уширений сигнал аміногрупи при 6.5 м.ч. За результатами LCMS – молекулярна маса відповідає запропонованій формулі.

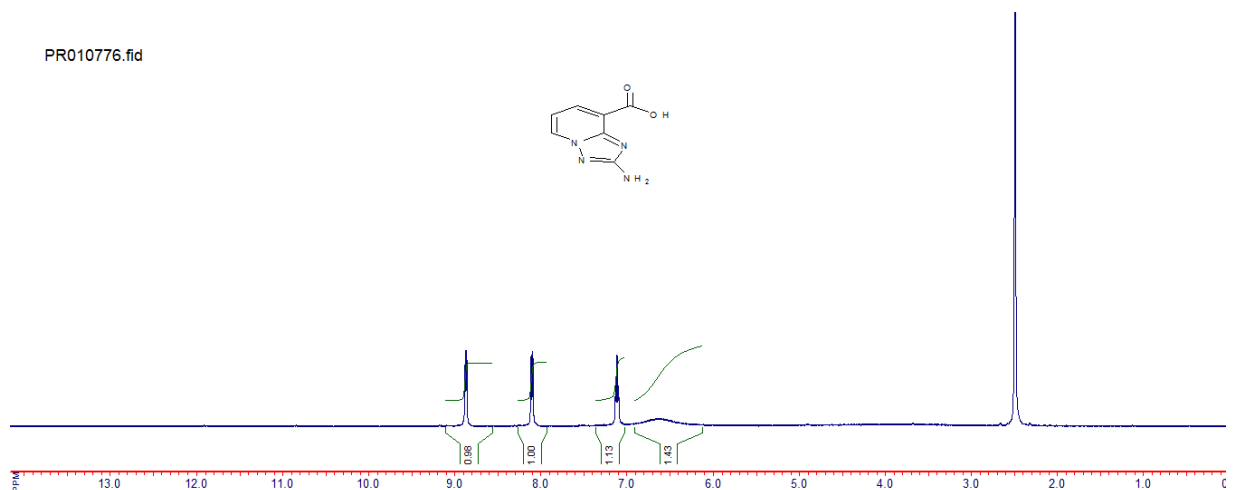
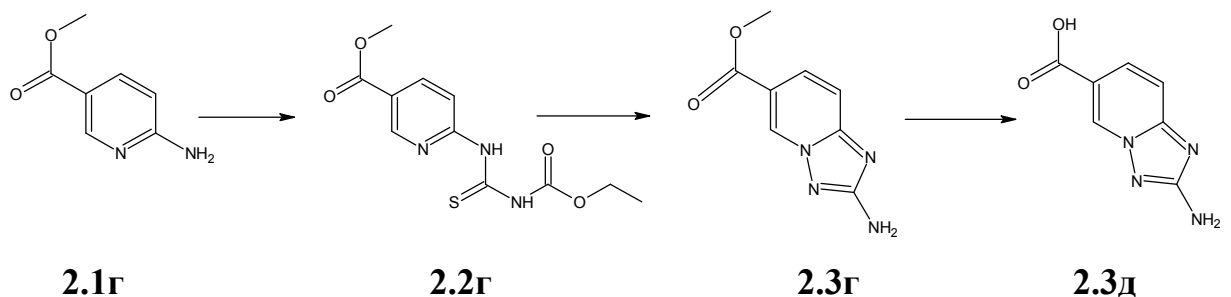


Рисунок 2.5 – Спектр ПМР сполуки **2.3в**.

Надалі нам вдалося отримати кислоту **2.3д** аналогічно сполуці **2.3в** безпосередньо з заміщеного амінопіридину **2.1г**.



У даному випадку на стадії утворення аміноестеру **2.3г** не виникло проблем, оскільки у цьому разі естерна група розташована у п'ятому положенні піридину і не приймає безпосередньої участі у хімічній взаємодії з гідроксиламіном. Спектр ПМР синтезованої кислоти наведено на рисунку 2.6.

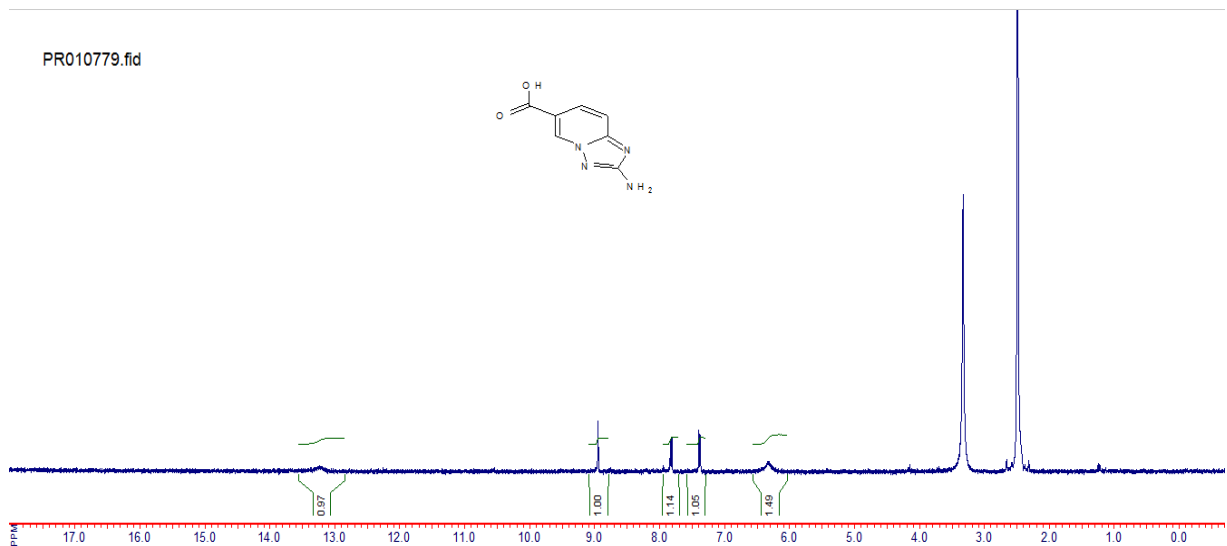
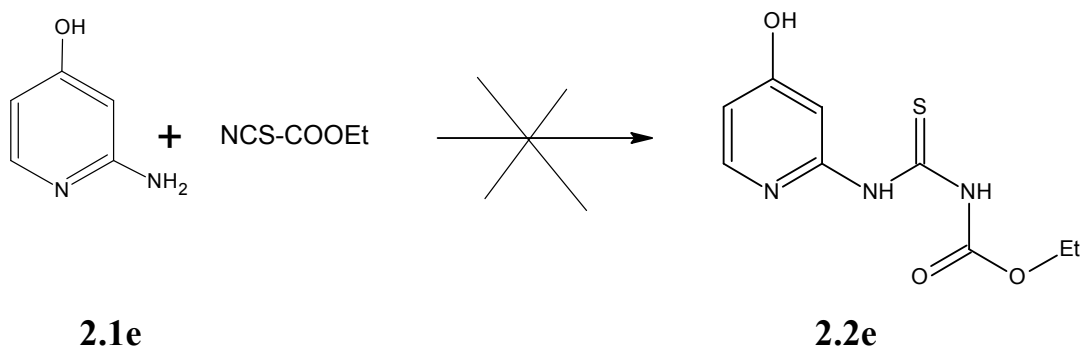


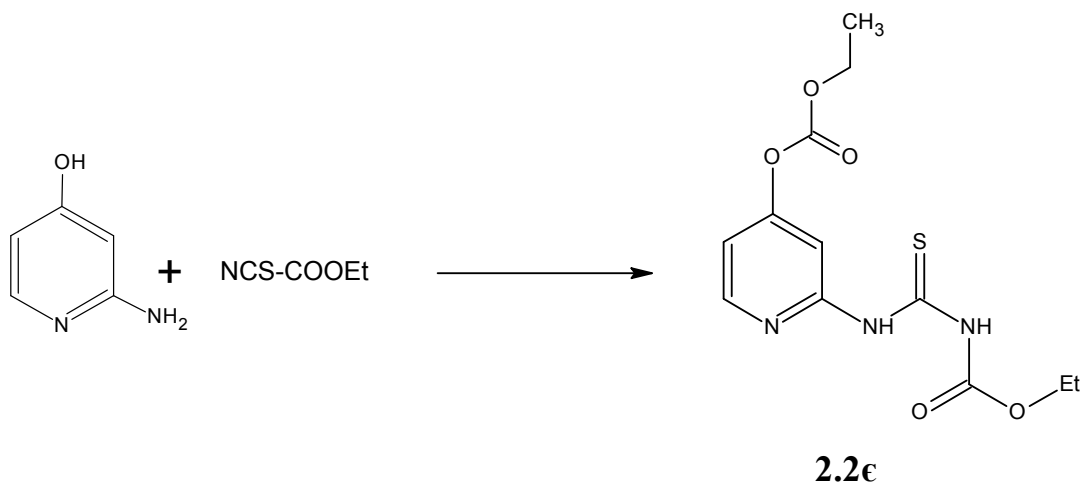
Рисунок 2.6 – Спектр ПМР сполуки 2.3д.

2.2. Синтез 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-7-олу

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали можливості отримання аналогів амінофенолів, тобто сполук, у молекулі яких були б у наявності аміногрупа і гідроксогрупа у ядрі конденсованого гетероцикла. Для цього ми спочатку спробували використати відповідний 2-амінопіридин-4-ол **2.1e** у якості вихідної сполуки.

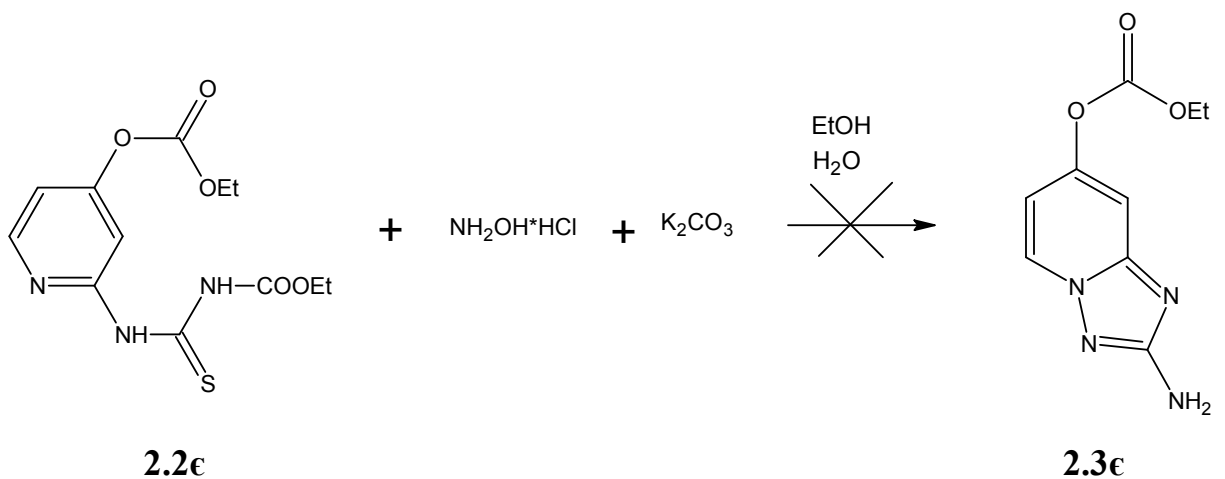


На першій стадії в реакції з електрофільного приєднання ми спробували синтезувати тіосечовину **2.2e**. Проте у спектрі ПМР виділеного продукту був відсутній сигнал гідроксогрупи, у той же час етоксильне угруповання мало подвоєний інтеграл. Ми припускаємо, що у даному випадку і гідроксогрупа зазнала електрофільної атаки, тому в результаті утворився продукт **2.2e**, про що свідчать дані LCMS.



Вихід продукту **2.2e** знаходився у межах 30-33%.

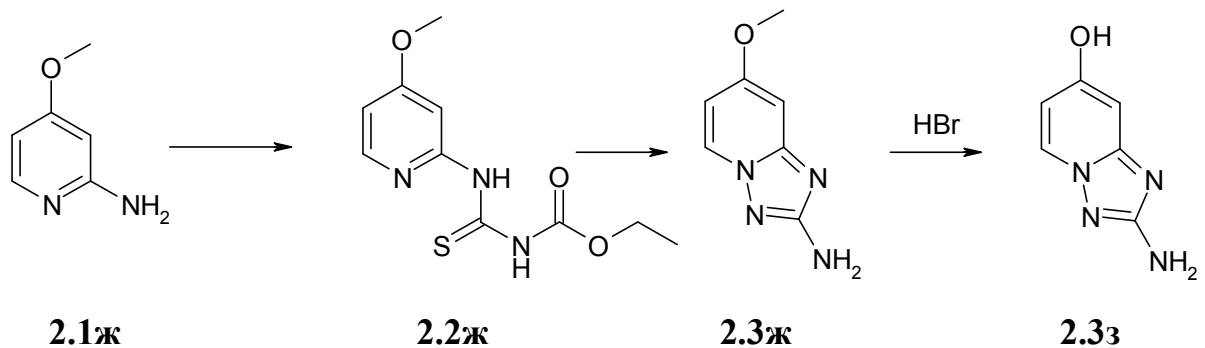
Подальші спроби задіяти отриману сполуку у реакції з гідроксиламіном на жаль не призвели до бажаного результату.



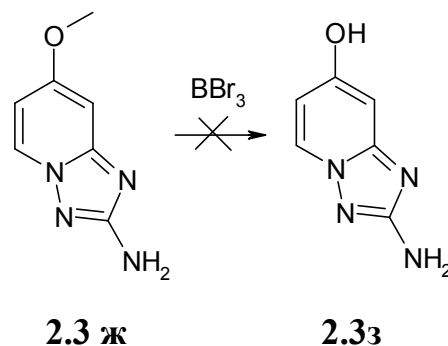
Слід відмітити, що у ході перебігу даного процесу утворився жовтуватий осад, який після додавання незначної кількості води і охолодження відфільтрували, промивали незначним об'ємом холодної води.

Спектральний аналіз показав, що будова виділеної сполуки не відповідає структурі очікуваного продукту **2.3є**.

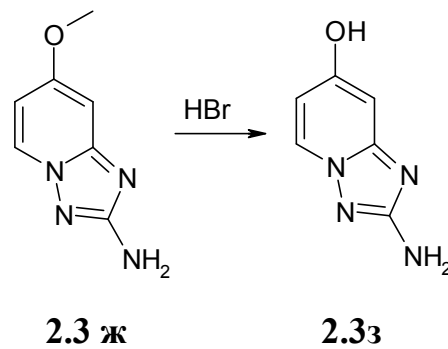
Тому нам довелося використовувати альтернативний шлях з використанням амінопіридину **2.1ж**.



На останній стадії було здійснено декілька спроб відновлення метоксигрупи у сполуці **2.3ж**. А саме, у першому варіанті ми застосовували трикратний надлишок бор(III) броміду у дихлорометані. У цьому випадку після виділення продуктів перетворення бажаної сполуки **2.3з** зафіксовано не було.



У іншій спробі при кип'ятінні метоксипіридину **2.3ж** у значному надлишку концентрованої бромідної кислоти вдалось отримати цільовий продукт **2.3з** у вигляді гідроброміду з виходом 73,6%.



У спектрі ПМР сполуки **2.3з** (рис. 2.7) мають місце сигнали протонів гетероцикла при 7.0 та 8.8 м.ч., уширений сигнал сольової аміногрупи при 7.2 м.ч. та характерний сигнал фенольної гідроксогрупи при 11.9 м.ч.

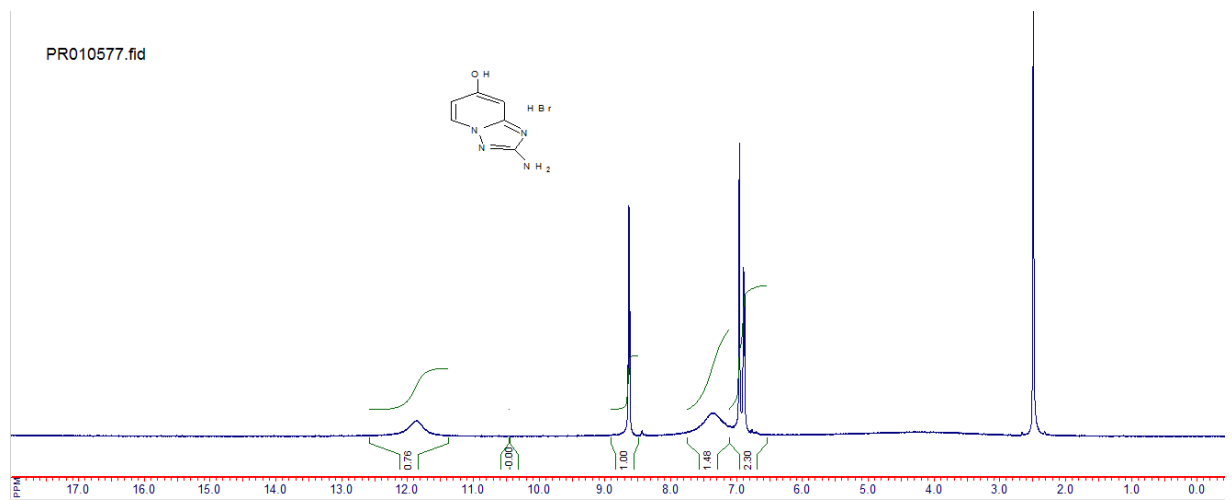
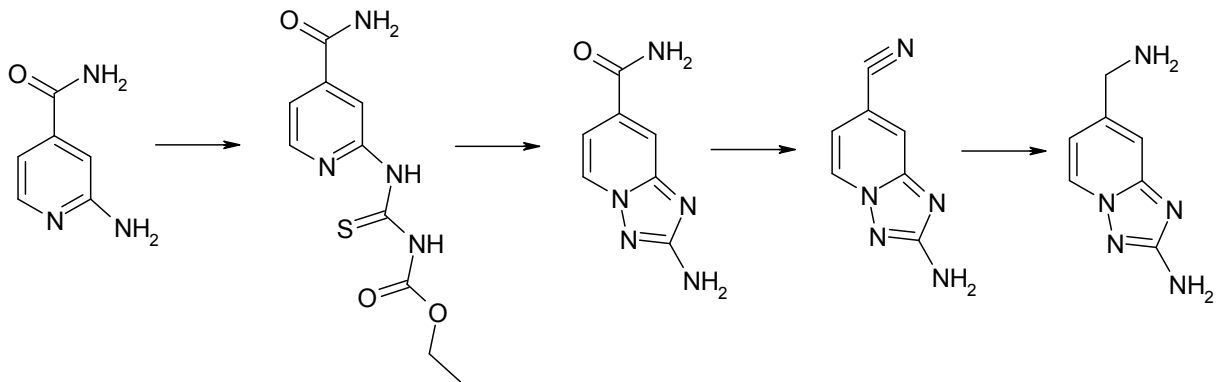


Рисунок 2.7 – Спектр ПМР сполуки 2.3з.

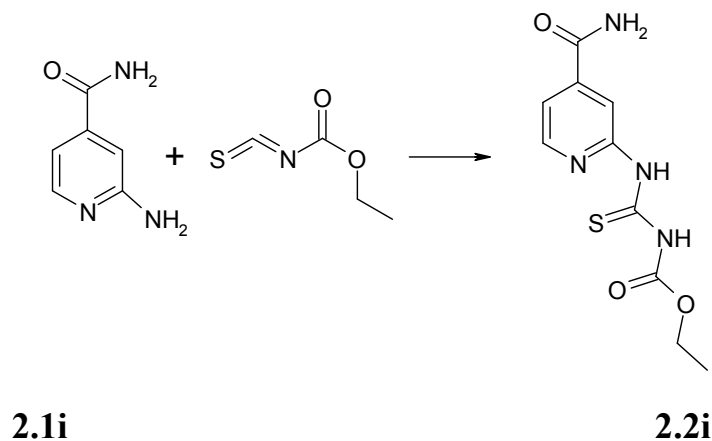
2.3. Отримання 7-(амінометил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну

Наступним завданням було синтезувати сполуку з двома аміногрупами різної хімічної активності, а саме синтез триазолопіридину з амінометильною функцією. На першому етапі було передбачено декілька альтернативних препаративних методів отримання цільового продукту.

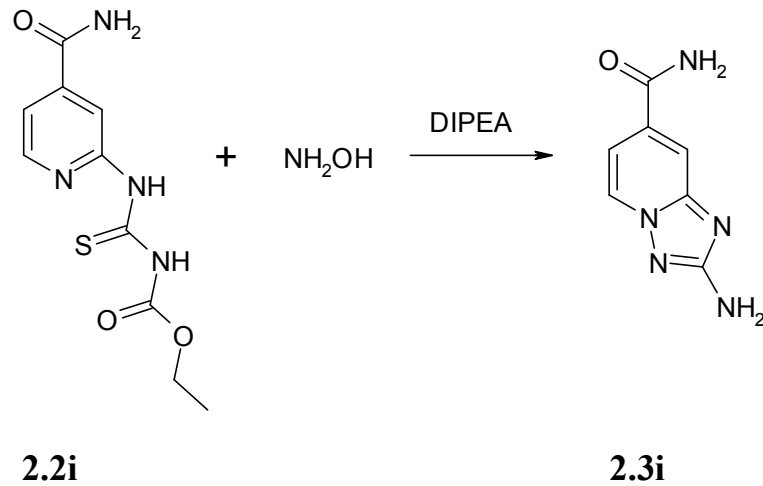
Один із варіантів передбачав використання у якості ключової сполуки 2-амінопіридин-4-карбоксамід.



Тому на першій стадії було здійснено електрофільне приєднання ізотіоціанату до піридину **2.1i** з утворенням відповідної тіосечовини **2.2i** з виходом 87,6%.

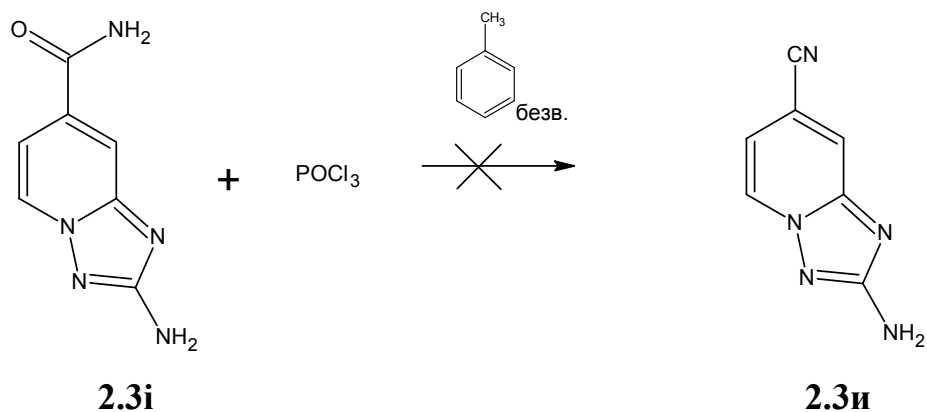


На наступній стадії при дії надлишку гідроксиламіну за наявності DIPEA був виділений триазолопіридин **2.3i** з виходом 89.3%.

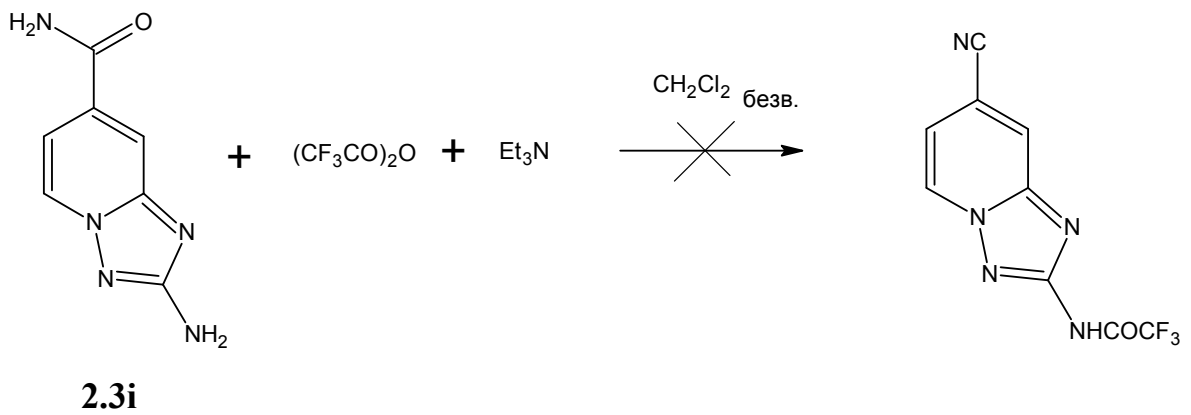


Проте дегідратація амідної групи виявилась досить складним завданням, оскільки сполука **2.3i** дуже погано розчинялася у більшості органічних розчинників.

Зокрема, спроба застосувати суміш POCl_3 у толуені виявилась невдалою.



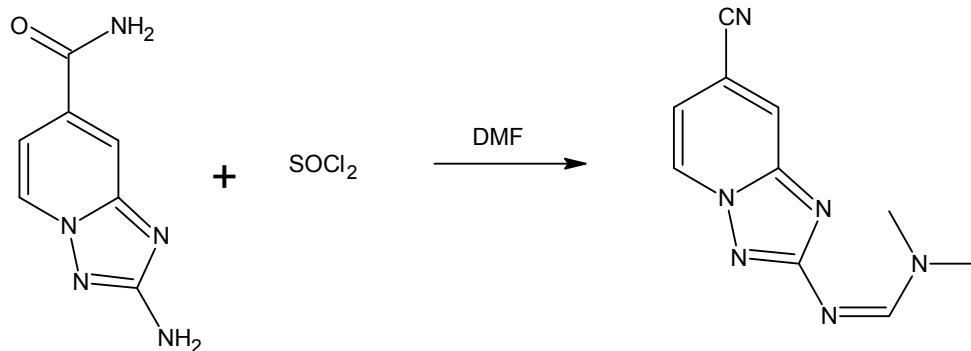
Альтернативно амід **2.3i** спробували перетворити у нітрил **2.3ii** за допомогою трифлуороцтового ангідриду.



У ході проведення синтезу у конічній колбі змішали безводний CH_2Cl_2 , амід **2.3i** та Et_3N . При охолодженні суміші у системі лід-вода 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.

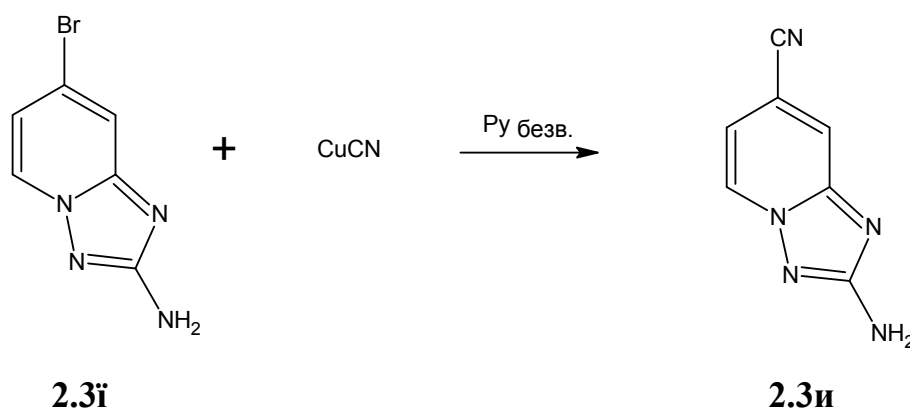
Ми застосували ще один варіант – модифікація амідів у нітрили із застосуванням SOCl_2 у диметилформаміді при нагріванні до 100°C . У ході проведення реакції до розчину амиду в DMF при перемішуванні та охолодженні у системі лід-вода прикапували SOCl_2 , потім отриману суміш перемішували при 100°C . Надлишок 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 окрім утворення нітрильної групи відбувається конденсація аміногрупи у другому положенні гетероцикла і альдегідної групи ДМФА.



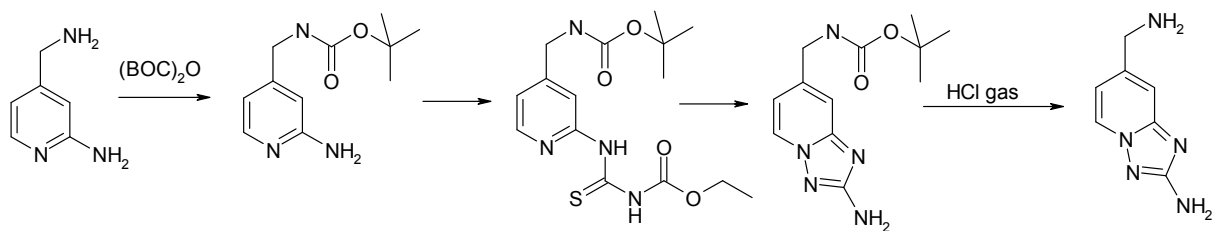
Зруйнувати азометиновий фрагмент без участі нітрильної групи не вдалось.

Також з метою синтезу ключового амінітрилу **2.3и** було здійснено спробу нуклеофільного заміщення атома галогену у 7-положенні відповідного бромотриазолопіридину **2.3ї**.

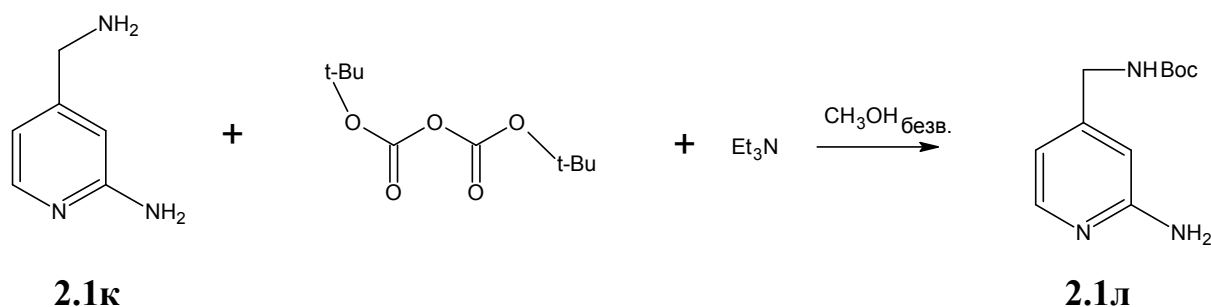


Для здійснення хімічного перетворення до суміші аміну **2.3ї** розчиненого у незначній кількості безводного піридину додавали CuCN. Отриману суміш кип'ятили протягом години, а потім охолоджували у льоді. Продукт виділяли шляхом розведення водою, утворений осад відфільтрували. Після спектрального аналізу було встановлено відсутність необхідного продукту **2.3и**.

Тому надалі ми змінили стратегію і у якості вихідної сполуки було вибрано 4-(амінометил)піридин-2-амін **2.1к**.

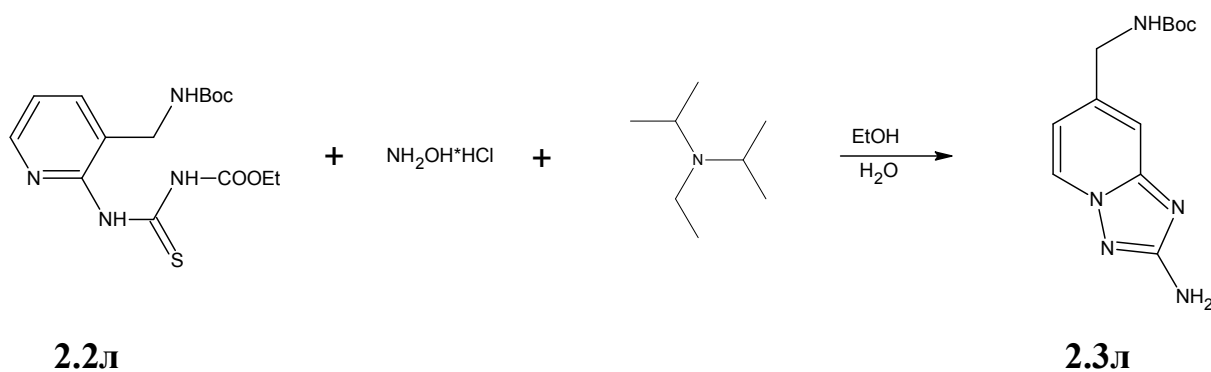


З метою блокування аліфатичної аміногрупи (здійснення ацильного захисту) на першій стадії було введено піридин **2.1к** у взаємодію з БОК-ангідридом за наявності триетиламіну у безводному метанолі.

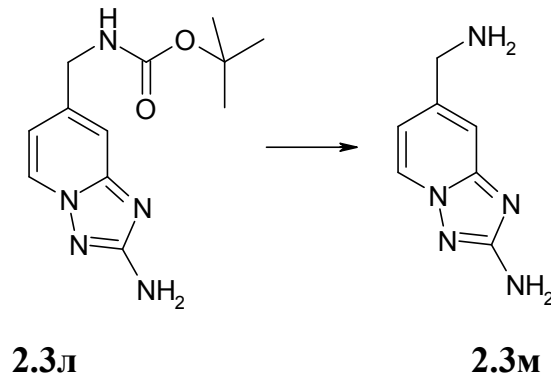


Піридин **2.1л** вдалося звільнити від супутніх домішок лише шляхом колонкового хроматографічного розділення.

Далі амінопіридин **2.1л** було введено в реакцію з ізотіаціанатом з утворенням тіосечовини **2.2л**, яка за наявності надлишку гідроксиламіну була перетворена на триазолопіридин **2.3л** при кип'ятінні у етанолі.



На останній стадії відбувається зняття захисту з аліфатичної аміногрупи у 7-положенні гетероцикла при перемішуванні у діоксані, що містить газоподібний хлороводень. Діамін **2.3м** був виділений у формі подвійного гідрохлориду.



У спектрі ПМР отриманого продукту **2.3м** (рис. 2.8) має місце сигнал при 4.1 м.ч., що відповідає метиленовій групі, при 6.8 м.ч. наявний уширений сигнал аміногрупи гетероцикла, в області ароматичних протонів спостерігається група протонів гетероциклічного ядра та сигнал близько 8 м.ч., що відповідає амонійній аліфатичній групі.

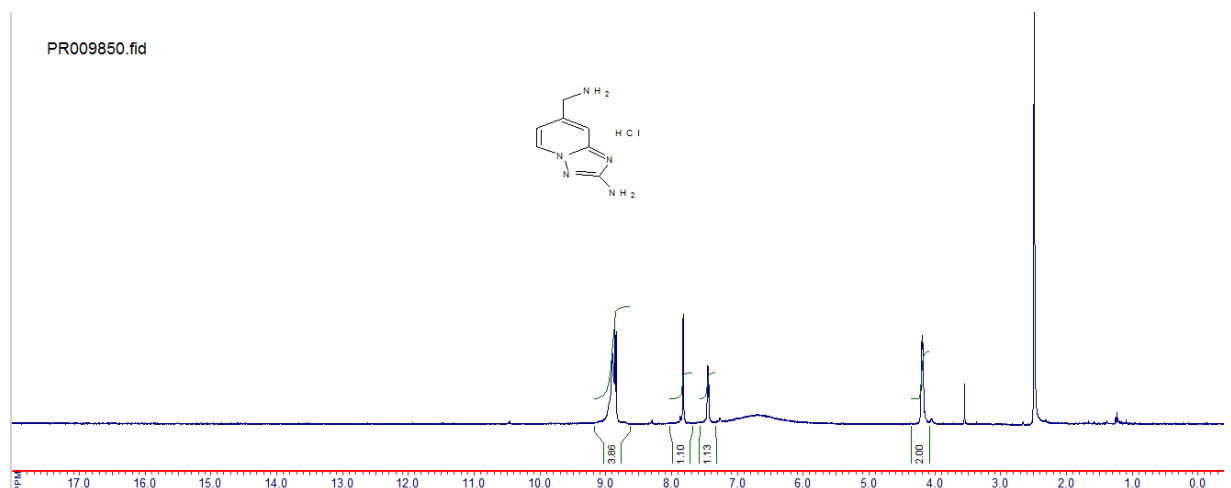


Рисунок 2.8 – Спектр ПМР сполуки **2.3м**.

Таким чином, нам вдалося синтезувати ряд похідних 2-амінотріазолопіридину, що містять функціональні фрагменти, які дозволяють цілеспрямовано здійснювати модифікації з утриманням широкого спектру похідних.

2.4. Методики синтезу заміщених [1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів

Метил 2-{{(етоксикарбоніл)карботіоїл}аміно}піридин-3-карбоксилат 2.2a. У круглодонній колбі об'ємом 100мл при перемішуванні на магнітній мішалці змішують попередньо подрібнений амін **2.1a** (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. 204-205°C.

2-тіоксо-2,3-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідин-4(1*H*)-он 2.4.

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 – 69,2%. Т.пл. >250°C.

Етил [(3-бромопіридин-2-іл)карбамойл]карбамат 2.2б одержаний аналогічно сполуці **2.2а**. Вихід – 90,2%. Т.пл. 210-211°C.

8-бromo[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін 2.3б. У конічній колбі до розчину гідрохлориду NH_2OH (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 присипають тіосечовину **2.2б** (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 H_2O , фільтрують, промивають холодною водою, холодним *i*-PrOH, гексаном. Вихід – 79,5%. Т.пл. 219-220°C.

Метил 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбоксилат 2.3а.

Для здійснення даного перетворення в 1л автоклаві у 500 мл безводного метанолу змішують 0,2 моль сполуки **2.3б**, 0,6 моль безводного триетиламіну, 0,005 моль каталізатора на основі паладій хлориду. До отриманої суміші додають газоподібний CO з балону до 40 атм. і перемішують при температурі 60°C протягом 72 годин.

Після охолодження вміст автоклава переносять у стакан та нагрівають до кипіння, фільтрують гарячим. Фільтрат охолоджують льодом, а осад, що випадав – фільтрують, промивають охолодженим метиловим спиртом та гексаном. Вихід становить 57,9 %. Т.пл. 198-200°C.

2-Аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-карбонова кислота 2.3в.

У стакані об'ємом 100 мл до суміші естеру **2.3а** (0,01 моль) у 20 мл метанолу при перемішуванні приливають розчин калій гідроксиду у 20 мл води. Отриману суміш доводять до кипіння і перемішують 1,5-2 години, розбавляють водою до 50 мл, за необхідності фільтрують від нерозчинного залишку. Отриманий фільтрат підкислюють 10% водним розчином хлоридної кислоти до

pH 3-4. Осад фільтрують, промивають водою, висушують. Вихід – 59,4%. Т.пл. >250°C.

Метил 6-{{(етоксикарбоніл)карботіоїл}аміно}піридин-3-карбоксилат 2.2г одержаний аналогічно сполуці **2.2а**. Вихід 87,6% . Т.пл. 211-212°C.

Метил 2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбоксилат 2.3г одержаний аналогічно сполуці **2.3б**. Вихід 77,6% . Т.пл. 223-224°C.

2-Аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-карбонова кислота 2.3д одержана аналогічно сполуці **2.3в**. Вихід 68,4% . Т.пл. >250°C.

Етил [(4-метоксипіридин-2-іл)карботіоїл]карбамат 2.2ж одержаний аналогічно сполуці **2.2а**. Вихід 84,2% . Т.пл. 90-92°C.

7-Метокси[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін 2.3ж одержаний аналогічно сполуці **2.3б**. Вихід 76,3% . Т.пл. 153-155°C.

2-Аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-ол (гідробромід) 2.3з. Суміш сполуки 2.3ж у 15 мл концентрованого водного розчину НВг кип'ятять 48 годин при перемішуванні. Осад, що випав після охолодження, фільтрують, промивають холодним пропан-2-олом, МТБЕ. Вихід 73,6% . Т.пл. 245°C.

Етил [(4-карбамоїлпіридин-2-іл)карбамотіоїл]карбамат 2.2і одержаний аналогічно сполуці **2.2а**. Вихід 87,8% . Т.пл. 202-204°C.

2-Аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-карбоксамід 2.3і одержаний аналогічно сполуці **2.3б**. Вихід 89,3%. Т.пл. >250°C.

Трет-бутил [(2-амінопіридин-4-іл)метил]карбамат 2.1л. До суміші аміну **2.1к** (0,02 моль) у 30 мл безводного метанолу приливають безводний триетиламін (0,26 моль) і при перемішуванні додають по краплині розчин БОК-ангідриду у 5 мл безводного метанолу при 0°C. Отриману суміш перемішують за даних умов 1 годину, розчинник випаровують на роторі. Отриманий залишок розчиняють у 50-100 мл етилацетату, промивають 10 мл води та 10 мл розчину натрій хлориду. Органічний шар обезводнюють, фільтрують та розчинник випаровують на роторі. Залишок хроматографують. Вихід 44%.

Етил [(4-{*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]метил}піридин-2-іл) карбамотіол]карбамат 2.1л одержаний аналогічно сполуці **2.2а**. Вихід 64,2% . Т.пл. 61-63°C.

***Трет*-бутил [(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-7-іл)метил] карбамат 2.3л** одержаний аналогічно сполуці **2.3б**. Вихід 87,3% . Т.пл. 132-133°C.

7-(Амінометил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амін дигідрохлорид 2.3м. До розчину сполуки 2.3л (0,15 моль) у 70 мл розчині безводного діоксану при перемішуванні додають 35 мл 8% розчину НСІ у діоксані. Одержану суміш перемішують 48 годин при 30°C. Охолоджують, утворений осад фільтрують, промивають безводним діоксаном, МТБЕ. Вихід 80% . Т.пл. >250°C.

ВИСНОВКИ

1. На основі огляду інформаційних джерел з'ясовано, що у більшості публікацій науковці використовували для синтезу триазолопіридинів у якості вихідної сполуки заміщений 2-амінопіридин.

2. Встановлено – оптимальним варіантом синтезу досліджуваних сполук є метод, що базується на отриманні проміжних тіосечовин, які можуть бути перетворені у відповідні 2-амінотриазолопіридини при дії гідроксиламіну.

3. У ході виконання дипломної роботи показано синтез триазоло[1,5-*a*]піридин-2-амінів, що містять у своєму складі наступні функціональні фрагменти: кислотна, естерна, гідроксо, амінометильна групи.

Доведено, що сполуку з естерною групою у 8-положенні гетероцикла можливо синтезувати лише шляхом карбонілювання в умовах каталізу.

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. Jones G., Pitman M. A., Lunt E. The Chemistry of [1,2,3]Triazolo[1,5-a] pyridines. *Journal Tetrahedron*, 1997. Vol. 53, P. 8257.
3. Duga Benjamin J., Gingrich Diane E., Mesaros Eugen F. 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.
4. John Joule A., Keith Mills. Heterocyclic Chemistry, 2th Edition. *Wiley-Blackwell*. P.728.
5. Gaskell D. Drugs against drug, *Chemistry in Briain*. 1998. Vol 27, P. 352.
6. Summers L. A. The bipyridinium herbicides, *Academic Press*. 1980.
7. Gilchrist T.L. Heterocyclic chemistry, 2th edition. *Journal of Chemical Education*. 1993. P. 463.
8. Sausin'sh A., Chekavichus B., Duburs G. Methods of Synthesis of 4-Pyrazolyl and 4-Pyridyl-5-oxo-1,4,5,7- tetrahydrofuro(3,4-b)pyridines. *ChemInform*. Vol. 27. № 14. P.269.
9. Bendall F. Dihydropyridines in Action (DTI/Pfizer). *Hobsons Scientific*, 1989.
10. Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousaf T.I. The Mechanisms of Heterocyclic Ring Closures. *ChemInform*. 1987. Vol. 43. P. 5171.
11. Harris S.A., Folkers K. Synthesis of Vitamin B6. *Journal of the American Chemical Society*. 1939. Vol. 61, P. 1245.
12. Kröhnke F. Syntheses Using Pyridinium Salts. *Journal Angewandte Chemie International Edition*. 1976. P. 1–24.

13. Beschke H. Chemical reactions of newly available pyridines. *Journal Angewandte Chemie*. 1981. Vol. 12, № 44. P. 13.
14. Katritzky A.R., Ostercamp D.L., Yousaf T.I. The Mechanisms of Heterocyclic Ring Closures. *ChemInform*. 1987. Vol. 43, P. 5171.
15. Katritzky A.R. Pyryliumsalze als Zwischenstufen bei der Umwandlung von NH₂-Gruppen in andere funktionelle Gruppen. *Journal Tetrahedron Lett*. 1980. Vol. 36, P. 679.
16. Boger D.L. Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions of Heterocyclic Azadienes: Formal Total Synthesis of Streptonigrin. *Journal Chemical Reviews*. 1986. Vol. 86, P.781.
17. Bönnemann H., Brijoux W. Organocobalt-Catalyzed Synthesis of Pyridines. *Journal Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1990. Vol. 48, P. 177.
18. Kauffman T., Vogt K., Barck S. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Journal Chemische Berichte*. 1966. Vol. 99, P. 2593.
19. Maury G., Paugam J.-P., Paugam R. 1,2,3-Triazolo(1,5)Azines et Autres Hétérocycles Azotés Dérivés D'Azine-carboxaldéhydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1978. Vol. 15, P. 1041.
20. Jutz J.C. Aromatic and heteroaromatic compounds by electrocyclic ring-closure with elimination. *Journal Topics in Current Chemistry*. 1978. Vol. 73, P.125.
21. Bourgeois P., Cantegril R., Chene A. An Improved Synthesis of 3-Substituted 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]pyridines and 1,2,4-Triazolo[4,3-*b*]pyridazines. *Journal Synthetic Communications*. 1993. Vol. 23, P. 3195.
22. Meng X.; Yu C.; Zhao P. An efficient and recyclable heterogeneous catalytic system for the synthesis of 1,2,4-triazoles using air as the oxidant . *The Journal of RSC Advances*. 2014. Vol. 4, P. 8612.
23. Regitz M. Synthese von 1,2,3-Triazolen und isomeren α -Diazoimininen durch Diazogruppenübertragung mit Tosylazid *Journal Chemische Berichte*. 1966. Vol. 99, P. 2918.

24. Jones G., Mouat D. J., Pitman M. A. Lithiation of 3-cyano[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine. *Journal Tetrahedron*.1995. Vol. 51, P. 10969.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Song, W.; Chen, Y.; Xu, Q.; [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridine-Based Host Materials for Green Phosphorescent and Delayed-Fluorescence OLEDs with Low Efficiency Roll-Off. *Journal ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018. Vol.10, P.24689.
31. Nettekoven, M.; Püllmann, B.; Schmitt, Synthetic Access to 2-Amido-5-aryl-8-methoxy-triazolopyridine and 2-Amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine Derivatives as Potential Inhibitors of the Adenosine Receptor Subtypes. *Journal Synthesis*. 2003. P. 1649.
32. Huntsman, E.; Balsells, J. Eur. New Method for the General Synthesis of [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridines. *The Journal of Organic Chemistry*. 2005. P. 3761.

33. Ueda, S.; Nagasawa, H. Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition–Oxidative Cyclization. *Journal of the American Chemical Societ.* 2009. Vol. 131, P. 15080.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

ДОДАТОК А



National University "Chernihiv Collegium"

ДАТА ЗВІТУ: 2020-06-03 16:58:49

ЗАГОЛОВОК:

Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx

АВТОР:

Чміль Катерина Сергіївна

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

Макей Олександр Павлович

ПІДРОЗДІЛ:

National University "Chernihiv Collegium"

ДАТА ЗАВАНТАЖЕННЯ ФАЙЛУ:

2020-06-03 16:57:32

ПРОПУЩЕНІ ВЕБ-СТОРІНКИ:

Рівень запозичень

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



Тривога

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 роздруківці чи файлі, вони впливають на фрази, порівнювані під час аналізу тексту (викликаючи передбачувані помилки), щоб приховати запозичення, а також підробити значення у звіті про подібність. Слід оцінити, чи є модифікації навмисними чи ні.

Заміна букв кількість символів з інших алфавітів може означати спробу обману, уважно перевірте!	27	показати в тексті
Інтервали кількість збільшених відстаней між літерами - будь ласка, перевірте, чи вони імітують пробіли, викликаючи приєднання слів до звіту	0	показати в тексті
Мікропробіли кількість пробілів із нульовою довжиною - будь ласка, перевірте, чи вони розміщені всередині слів та спричинили поділ слів у тексті	0	показати в тексті
Білі знаки кількість символів з білим кольором шрифту - будь ласка, перевірте, чи використовуються вони замість пробілів, викликаючи приєднання слова (у звіті колір літер змінено на чорний, щоб показати їх)	0	показати в тексті

Активні списки запозичень

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 (мозаїчний плагіат) або великими фрагментами без зазначення джерела (прямий плагіат).

10 найдовших фраз (2,80 %)

Десять найдовших фрагментів знайдених у всіх доступних ресурсах.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	АВТОР	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ	
1	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf		25	0,49 %
2	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf		25	0,49 %
3	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf		19	0,37 %
4	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx	Туз Вікторія Миколаївна	18	0,36 %
	National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")			
5	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx	Туз Вікторія Миколаївна	17	0,34 %
	National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")			

6	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf	9	0,18 %
7	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf	8	0,16 %
8	http://uapatents.com/146-111966-triazolopiridini.html	7	0,14 %
9	http://uapatents.com/146-111966-triazolopiridini.html	7	0,14 %
10	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf	7	0,14 %

з бази даних RefBooks (0,00 %)

Всі фрагменти знаходяться в базі даних RefBooks, яка містить більше 3 мільйонів текстів від редакторів і авторів.

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

НЕМАЄ ПОДІБНОСТЕЙ

з домашньої бази даних (0,69 %)

Всі фрагменти знайдені у внутрішній базі даних вашої установи.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ	ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	Туз Вікторія Миколаївна	2020-06-03	35 (2)	0,69 %

з програми обміну базами даних (0,00 %)

Всі фрагменти знайдені в базі даних інших установ.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК НАЗВА БАЗИ ДАНИХ	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ)
---------------------	-------------------------------	-------	--------------------	--

НЕМАЄ ПОДІБНОСТЕЙ

з Інтернету (3,06 %)

Всі фрагменти, які були знайдені у відкритому доступі глобальних інтернет-ресурсів.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf	93 (6)	1,83 %
2	http://uapatents.com/146-111966-triazolopiridini.html	32 (5)	0,63 %
3	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/Journal-of-organic-and-pharmaceutical-chemistry.-2013.-Vol.11Issue-242.-P.-03-19.pdf	15 (3)	0,30 %
4	http://uapatents.com/63-103036-124triazolo15-apiridin-prijinyatniji-dlya-likuvannya-degenerativni-kh-i-zapalnikh-zakhvoruvuvan.html	15 (3)	0,30 %