

Санкт-Петербургский государственный университет

ОГУРЦОВА Анна Дмитриевна

Выпускная квалификационная работа

Циклизация Рихтера в ряду виц-алкинилированных 3-аминопиридинов

Уровень образования: бакалавриат

Направление 04.03.01 химия

Основная образовательная программа СВ.5014.2019 «Химия»

Научный руководитель:
Институт химии СПбГУ,
профессор, д.х.н.
Балова
Ирина Анатольевна

Рецензент:
АО "Биокад",
научный сотрудник II разряда,
Сунцова Полина Олеговна

Санкт-Петербург
2023

СОДЕРЖАНИЕ

Оглавление

Введение	3
1. Литературный обзор	5
1.1 Методы получения пиразоло[4,3- <i>b</i>]пиридинового цикла	5
1.1.1. Аннелирование с образованием пиридинового фрагмента	5
1.1.2. Аннелирование с образованием пиразольного фрагмента	12
1.1.3. Сужение цикла	14
1.2 Циклизация Рихтера	14
2. Обсуждение результатов	17
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	33
3.1. Синтез галогенпроизводных 3-аминопиридина	33
3.1.1. Галогенирование 3-аминопиридина с использованием бромата и йодата калия	33
3.1.2. Галогенирование 3-аминопиридина с использованием галогенсукцинимидов. X	34
3.1.3. Галогенирование 3-аминопиридина с получением 3-амино-2,6-дигалогенпиридина	35
3.1.4. Йодирование 3-амино-6-бромпиридина	36
3.2. Получение 3,4,5-триметоксифенилацетилена в три стадии из 5-иод-1,2,3-триметоксибензола	36
3.2.1. Синтез 5-иод-1,2,3-триметоксибензола из 3,4,5-триметоксианилина[61]	36
3.2.2. Синтез Триметил((3,4,5-триметоксифенил)этинил)силана[62]	37
3.2.3. Синтез 3,4,5-триметоксифенилацетилена[63]	38
3.3. Реакция Соногаширы-Хагихары с галогенпроизводными 3-аминопиридина	39
3.4. Получение триазенов из галогенпроизводных 3-аминопиридина	41
3.5. Реакция Соногаширы-Хагихары с галогенпроизводными триазенов	43
3.6.1. Диазотирование 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина	45
3.6.2. Циклизация триазена	47
3.6.3. Диазотирование 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина в среде уксусной и бромоводородной кислот	48
Список используемой литературы	49

Введение

Препараты, действующие на тубулин, давно известны как эффективные лекарственные средства для лечения онкологических заболеваний, механизм действия которых базируется на дестабилизации микротрубочек. Они представляют собой внутриклеточные структуры, состоящие из гетеродимеров α - и β -тубулина и входят в состав цитоскелета. В результате их дестабилизации происходит апоптотическая гибель клеток [1]. Природные соединения – колхицин, эпотилон, винбластин и комбретастин А-4 (СА4) – воздействуют на микротрубочки, нарушая процессы полимеризации, а также деполимеризации тубулина, что приводит к нарушению митотического деления клеток [2]. Кроме предотвращения полимеризации микротрубочек у СА-4 есть возможность воздействия на сосудистую сеть опухоли за счет избирательного отключения кровотока при разрушении VE-кадгерина, путем взаимодействия с низкими и нетоксичными дозами нейтрализующих моноклональных антител к VE-кадгерину, что блокирует сборку новых сосудов, тем самым ингибируя рост опухоли. [3] Несмотря на низкую молекулярную массу и простоту молекулярной структуры, СА-4 является одним из самых мощных ингибиторов полимеризации тубулина известных на сегодняшний день. Простая структура, состоящая только из двух ароматических колец, связанных двойной связью в *цис*-конфигурации, дает большое поле для модификации для получения различных аналогов.

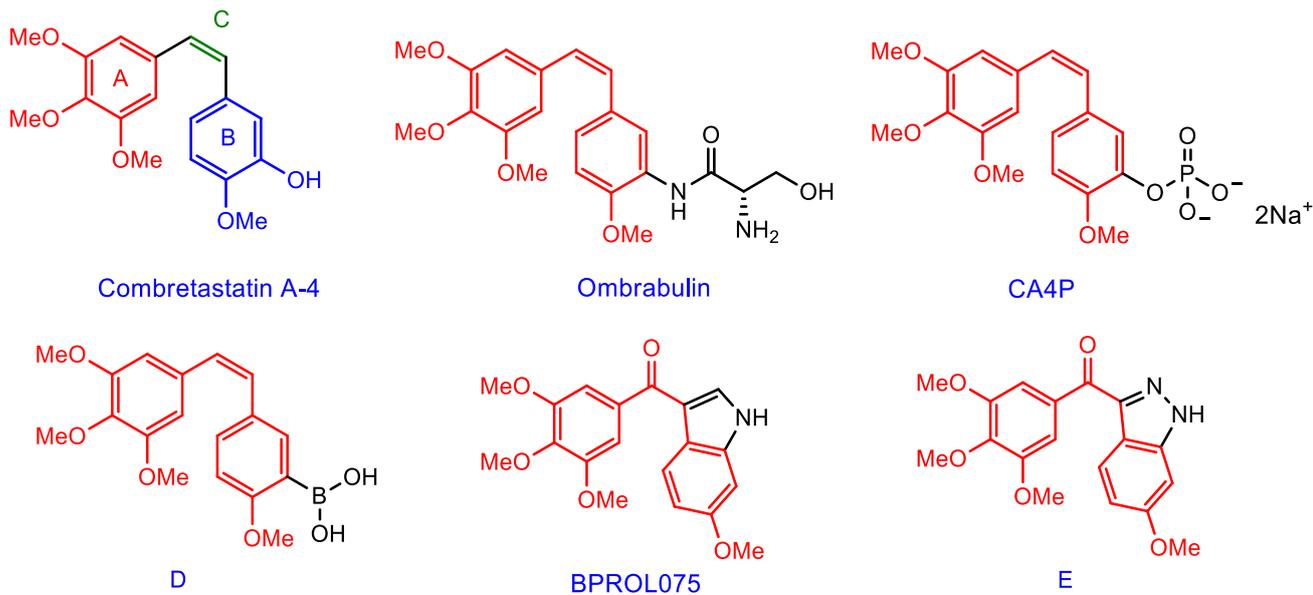


Рис. 1 Комбретастилин А4 и его аналоги

СА-4 обладает двумя недостатками – плохой растворимостью в воде, в результате, которой он показывает низкую эффективность *in vivo*, а также изомеризацией двойной связи в более термодинамически стабильный *транс*-изомер, что приводит к полной потере цитотоксичности [4]. Первый недостаток был устранен с помощью синтеза более растворимых пролекарств, путем модификации гидроксильной группы в кольце В. Были получены такие аналоги как натриевая соль фосфбретабулина (СА4Р) [5], омбрабулин (AVE8062), ранее известный как АС-7700, в настоящее время выпускаемый французской фармацевтической компанией Sanofi-Aventis [6] а также борилированное производное комбретастина D (Рисунок 1). [7]. Данные вещества показали схожую цитотоксичность с молекулой комбретастина А-4. Проблема изомерии СА-4 была решена путем замены двойной связи этиленового мостика С на гетероциклы [8] такие как пиразол [9], оксазол [9], фуразан [10], 2,3-дегидротиофен [11], диариллоксазолон [12], либо заменой на различные мостики с гетероатомами или большим количеством атомов с фиксацией циклов А и В по одну сторону относительно связывающего их мостика С [13, 14], а также добавлением к нему разнообразных заместителей [15]. Одним из предложенных решений явилась замена этиленового фрагмента кетогруппой, сопряженной с дополнительным гетероциклическим фрагментом. Примером является синтетический аналог комбретастина А-4 6-метокси-3-(3,4,5-триметоксибензоил)-1*H*-индол [16,17],

который был разработан в 2003 году и проявил высокую активность в отношении ксенотрансплантата карциномы желудка MKN-45, рака шейки матки человека KB и P-gp170/MDR- сверхэкспрессирующих KB-VIN10 клеток (Рисунок 1, BPROL075). Дальнейшие разработки привели к получению гетероаналога BPROL075 - 3-(3,4,5- триметоксибензоил)-6-метокси-1*H*-индазола [18] (Рис. 1, соединение E), который показал улучшенную метаболическую стабильность, растворимость и пероральную биодоступность в сравнении с BPROL075. Конечной стадией синтеза данного гетероаналога комбретастина А4 является реакция Рихтера.[19]

Разработка и модификация различных подходов конструирования сложных конденсированных гетероциклических систем, входящих в состав биологически активных молекул, на сегодняшний день - одно из ключевых направлений в органическом синтезе. Реакция Рихтера, которая представляет собой циклизацию *виц*-этинилфункционализованных солей арендиазония, исследуется по сей день. Данная реакция может идти по двум альтернативным направлениям – классическая 6-*endo-dig* с образованием шестичленного цикла и 5-*exo-dig* циклизация с образованием пятичленного цикла. Интерес представляет возможность управления циклизацией, направляя ее на замыкание 5- или 6-членного цикла. Стоит отметить, что данная реакция, в основном, исследовалась на карбоциклических производных с различными алкинильными заместителями в *виц*-положении по отношению к аминогруппе (или триазеновой). Примеры же циклизации Рихтера в ряду гетероциклических соединений ограничиваются пиразольным циклом. В этой связи, мы решили расширить перечень гетероциклических соединений и исследовать возможность протекания реакции Рихтера для производных пиридина.

1. Литературный обзор

1.1 Методы получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла

1.1.1. Аннелирование с образованием пиридинового фрагмента

Наиболее популярные методы синтеза пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла основаны на аннелировании производных пиразола, путем добавления к нему

пиридинового фрагмента с помощью реакций внутри- и межмолекулярных циклоконденсаций.

Наиболее распространенный метод для добавления пиридинового цикла к бензольному при получении хинолинового ядра основан на конденсации ароматических *виц*-аминозамещенных альдегидов или кетонов с карбонильными соединениями, содержащими активированные метиленовые группы, носящий название синтеза Фридлендера [20] Данная реакция позволяет получать целевые соединения с выходами от хороших до количественных. Модификацией данной реакции является использование *N*-Вос-производных аминов (Схема 1). Реакция Фридлендера при переходе от бензольного кольца к пиразольному может не терять своей эффективности (в зависимости от заместителей метиленовой компоненты) и проходить количественно. Можно было бы предположить, что в качестве простых доступных субстратов для дальнейшей конденсации могли бы выступать 4-аминопиразол-5-карбальдегиды, но данные соединения имеют два основных недостатка: они представляют собой нестабильные соединения, а также во многих условиях способны к самоконденсации. По совокупности этих причин в синтетических превращениях нашли применение их устойчивые *N*-Вос-производные, а также 4-нитропиразол-5-карбальдегиды.

Примером таких реакций могут быть взаимодействия 4-(Вос-амино)пиразол-5-карбальдегидов с диалкил-, арил-и гетарилметилкетонами при кипячении в уксусной кислоте с использованием в качестве катализатора пирролидина (Схема 1). В этих условиях выходы продуктов циклизации близки к количественным в случае наличия ароматического заместителя у метиленовой компоненты реакции. [21]

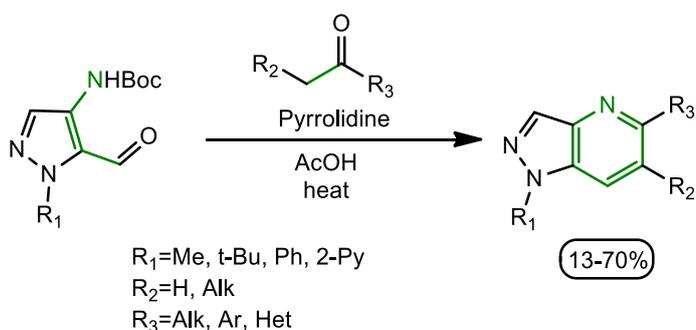


Схема 1. Модифицированный метод Фридлендера для получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла

Г.Г. Яковенко вместе с коллегами помимо данных реакций исследовали возможность получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла с помощью других конденсаций. Позже ими была продемонстрирована возможность протекания в аналогичных условиях конденсации 4-аминопиразол-5-карбальдегидов с метил-3,3-диметоксипропаноатом и β -кетоефирами с образованием 5-незамещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов и 5-замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилатов соответственно. В случае с 1-*трет*-бутилзамещенным аминоальдегидом в реакции с β -кетоефирами был выделен продукт гидролиза и последующего декарбоксилирования (Схема2) [22]

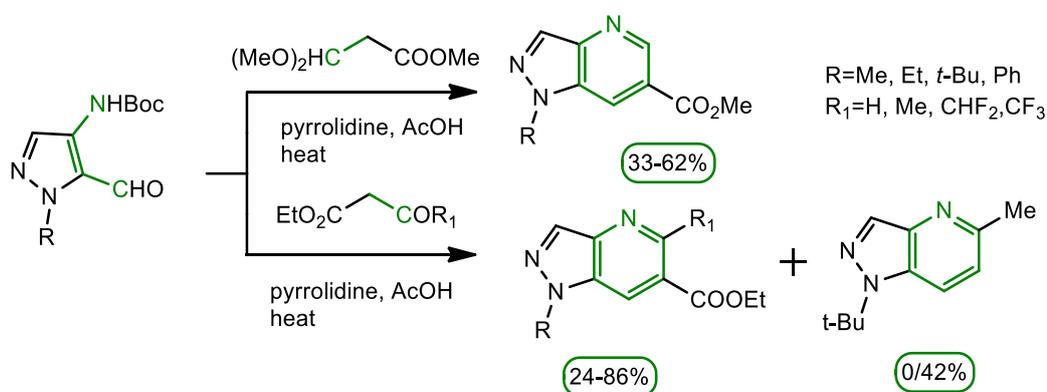


Схема 2. Конденсации 4-аминопиразол-5-карбальдегидов с метил-3,3-диметоксипропаноатом и β -кетоефирами

В другой своей работе данными учеными была показана возможность получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла исходя из реакции *N*-Boc-5-формилпиразол-4-аминов с нитрилами, протекающей через промежуточную стадию конденсации Кнёвенагеля с нитрилами, такими как малононитрил, цианоацетамид и *трет*-бутилцианоацетат при кипячении в уксусной кислоте, как и в предыдущих работах. В данных реакциях все выходы были близки к количественным. (Схема 3) [23]

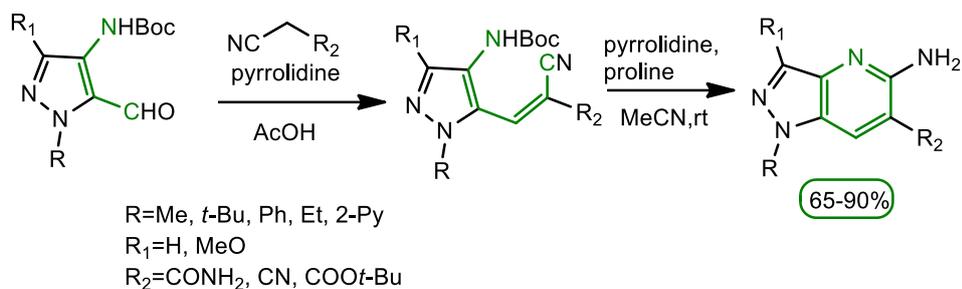


Схема 3. Реакция *N*-Boc-4-аминопиразол-5-карбальдегидов с нитрилами

Альтернативный подход к синтезу пиразоло[4,3-*b*]пиридинового ядра основан на использовании в качестве предшественника 4-нитропиразол-5-карбальдегидов. Группа американских исследователей в патенте представила трехстадийный синтез с использованием в качестве конечной стадии внутримолекулярной циклизации (пиразол-5-ил)акрилатов (полученных конденсацией нитроальдегидов) под действием I₂ с получением пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5(4*H*)-онов (Схема 4) [24].

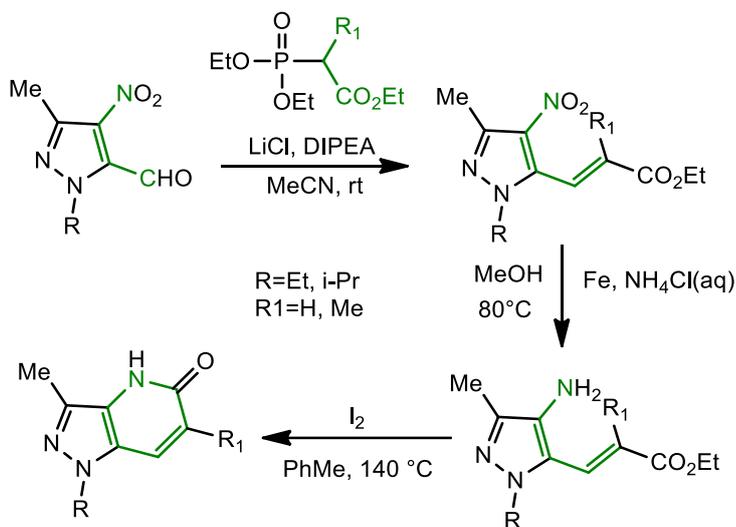


Схема 4. Синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5(4*H*)-онов из 4-нитропиразол-5-карбальдегидов.

Интересный двухстадийный синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинона был реализован, исходя из 4-амино-3-бензоил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила, который на первой стадии реагирует с предварительно нагретой смесью уксусного ангидрида и цианоуксусной кислоты в условиях микроволнового облучения с образованием соответствующих цианоацетамидов, на следующей стадии образующийся

цианоацетамид претерпевает внутримолекулярную циклизацию в ДМФА, содержащем безводный ацетат натрия (Схема 5). К сожалению, данный синтез ограничивается единичным примером. [25]

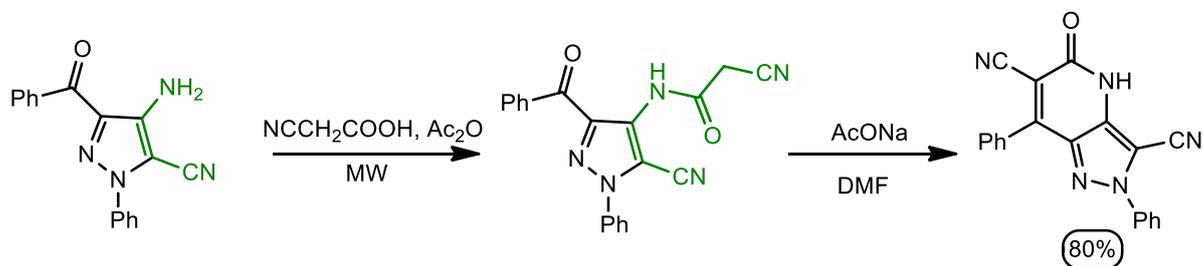


Схема 5. Синтез 3-Бензоил-7-метил-5-оксо-1-фенил-4,5-дегидро-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбонитрила

В качестве исходного соединения для получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла можно использовать 4-аминопиразол-5-карбоксилаты. Данный способ был описан в серии патентов [26-28] на первой стадии происходит ацилирование аминокарбоксилата ацилхлоридом с образованием 4-(3-метокси-3-оксопропанамидо)пиразол-5-карбоксилата, который затем в основных условиях циклизуется в целевой продукт - 5,7-дигидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат (Схема 6). Данное соединение используется в качестве предшественника в синтезе ингибиторов фосфодиэстеразы 1-го типа - средств для лечения нейродегенеративных и психических расстройств.

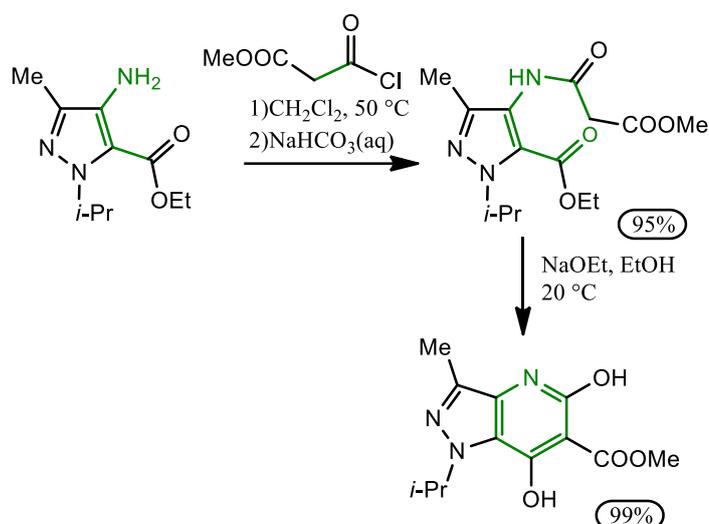


Схема 6. Синтез 5,7-дигидропиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата

Иным методом построения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового фрагмента является катализируемое медью внутримолекулярное аминирование с последующим окислением первичных аллиламинов *in situ* генерирующихся из аддуктов Морита-Бейлиса-Хиллмана 4-йодопиразолкарбальдегидов для получения замещенных пиразоло[4,3-*b*]пиридинов (Схема 7). [29]

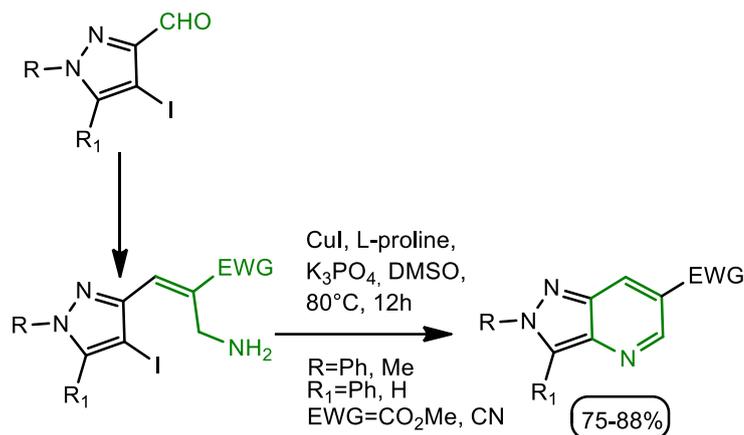


Схема 7. Синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинового фрагмента из 4-йод-3-пиразолкарбальдегидов

Альтернативным методом получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового ядра из доступного предшественника может служить метод синтеза, приведенный на схеме 8. Прекурсором в данном синтезе выступает 5-бром-3-фторпиридин-2-карбонитрил, который взаимодействует с гидразином, защищенным Вос-группой, переходя в гидразон, далее при добавлении кислоты происходит его внутримолекулярная циклизация (Схема 8). [30]

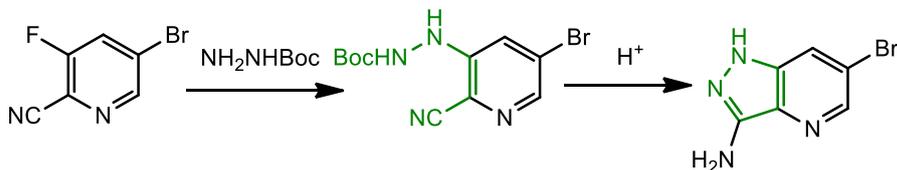


Схема 8. Синтез из 5-бром-3-фторпиридин-2-карбонитрила

В другом патенте иностранных авторов представлен вариант синтеза пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла, исходя из пиразольного фрагмента с нитро- и сложноэфирной группой в вицинальных положениях. Сначала происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы, затем аминогруппа реагирует с

метил 3-оксо-3-хлорпропаноатом, затем может происходить замыкание кольца в присутствии основания, такого как этилат или метилат натрия (Схема 9). [31]

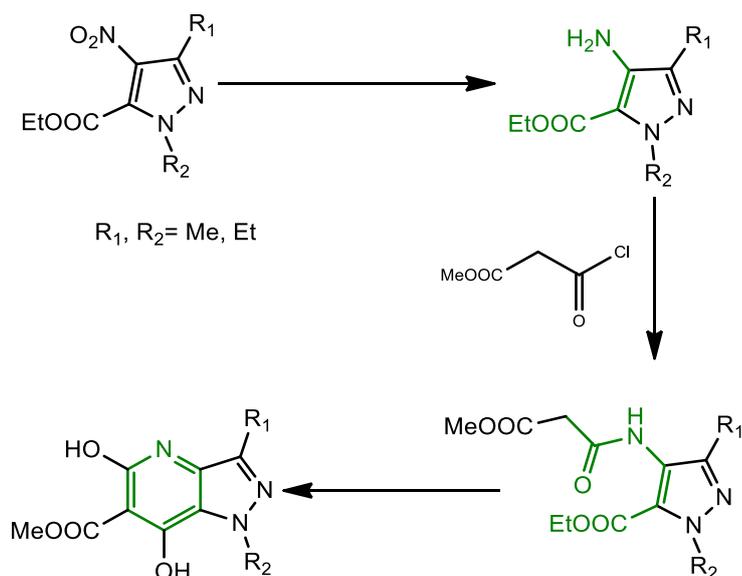


Схема 9. Синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла из этил-4-нитропиразол-5-карбоксилата

Очень интересный пример одnoreакторного синтеза производных пиразоло[4,3-*b*]пиридина был предложен американскими исследователями. Данный метод основан на использовании в качестве субстрата 4-нитро-5-формилпиразола, где сначала аминоальдегид получается восстановлением железом в присутствии каталитического количества HCl в EtOH *in situ* из нитропроизводного, после чего вступает в реакцию с ацетофеноном в щелочных условиях (Схема 10). [32]

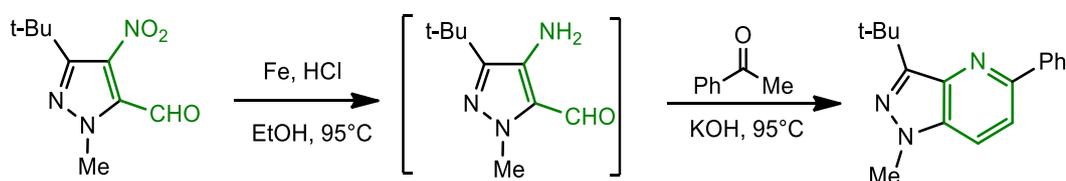


Схема 10. Одnoreакторный синтез пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла из 3-(*трет*-бутил)-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбальдегида

Еще одним интересным методом построения пиридинового цикла является циклизация с участием нитрозо-производного пиразола. Первое сообщение о реакции 4-нитрозофеназона с арилиденмалонитрилом или этиларилиденцианоацетатом было в 1995 году. В результате данной реакции

образуются производные пиразоло[4,3-*b*]пиридина (Схема 11) [33]. Позже этими же ученым было продолжено исследование данной реакции с субстратами, где в качестве заместителя X выступает не только циано-, а также амидная группа. [34]

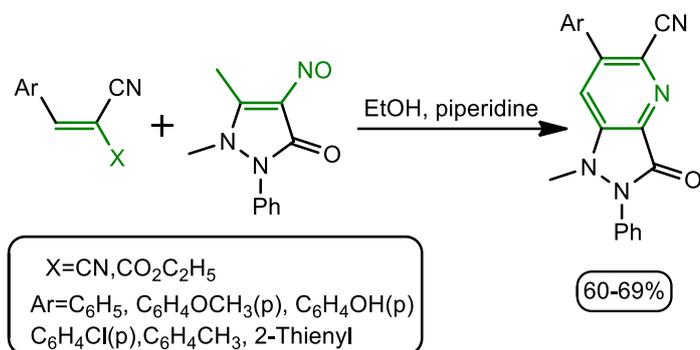


Схема 11. Получение производных 3-оксо-2-фенилпиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилов

Другими учеными еще в 1971 году был предложен подход, где в качестве исходного субстрата, тоже выступает нитрозо-пиразольный фрагмент, но уже с изоксазольным заместителем (Схема 12), за счет которого при восстановлении и осуществляется превращение в пиразоло[4,3-*b*]пиридиновый цикл. К сожалению, данный подход ограничивался единичным примером и дальнейшего развития не получил. [35]

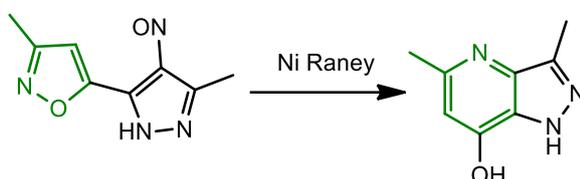


Схема 12. Пример получения фенилпиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла путем восстановления изоксазольного производного нитрозо-пиразола

1.1.2. Аннелирование с образованием пиразольного фрагмента

Чуть менее распространенными методами, но возможно не менее удобными являются подходы, заключающиеся в аннелировании пиразольного цикла к пиридиновому. Стоит отметить, что информация об этих методах содержится исключительно в патентах и не встречается в научных статьях.

Серия макроциклических LRRK2 Kinase ингибиторов, включающих пиразольный цикл аннелированный с карбо- и гетероциклами, в том числе, пиразоло[4,3-*b*]пиридиновый фрагмент, была запатентована в качестве соединений для лечения болезни Паркинсона. В патенте

пиразоло[4,3-*b*]пиридиновый фрагмент предложено получать с помощью реакции диазотирования с последующей циклизацией 3-амино-2-метилпиридиновых производных. В качестве диазотирующего агента может использоваться нитрат натрия в уксусной кислоте (Схема 13). К сожалению полученные продукты ограничиваются лишь простыми примерами. [36,37]

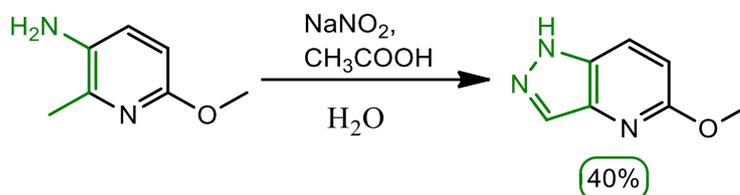


Схема 13. Диазотирование 3-амино-6-метокси-2-метилпиридина

Также в качестве диазотирующего реагента могут выступать другие алкоксинитриты, например, изоамилнитрит (Схема 14). [38]

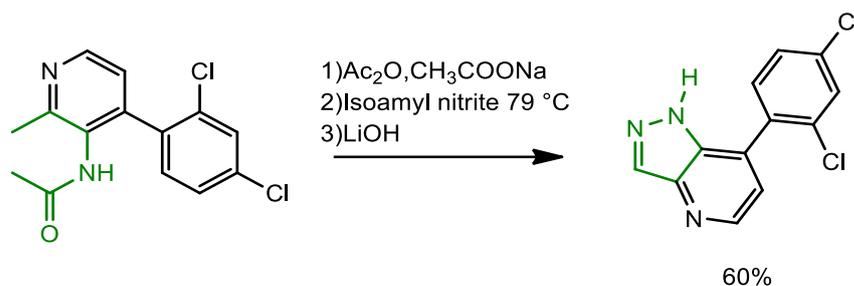


Схема 14. Получение пиразоло[4,3-*b*]пиридинового цикла по реакции диазотирования

Другой стратегией аннелирования пиридинового цикла с образованием пиразольного фрагмента является циклизация через промежуточное образование гидразона (Схема 15). [39-41] Основным ограничением такого подхода является низкая синтетическая доступность исходных субстратов.

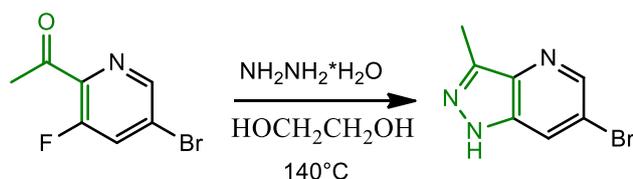


Схема 15. Гетероаннелирование пиразольного цикла к пиридиновому через гидразон

1.1.3. Сужение цикла

Альтернативный подход к пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-оной циклической системе представляет собой сужение 1,2-дiazепинового цикла, сопряженного с пиридиновым до пиразольного цикла. Широкого распространения данная реакция не получила и ограничивается лишь простейшими примерами, это очевидно связано, со сложностью структуры предшественника (Схема 16). [42]

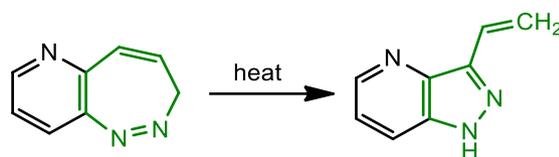


Схема 16. Метод получения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового фрагмента через сужение цикла

1.2 Циклизация Рихтера

Как было отмечено во введении, одним из методов аннелирования пиразольного фрагмента является циклизация Рихтера. Циклизация Рихтера представляет собой циклизацию *виц*-алкинилированной ароматической diaзониевой соли. Данная реакция впервые была предложена Рихтером в 1883 году, в качестве исходного субстрата выступала *орто*-аминофенилпропионовая кислота, ее diaзотирование проводилось в водном растворе при 70°C (Схема 17). [19]

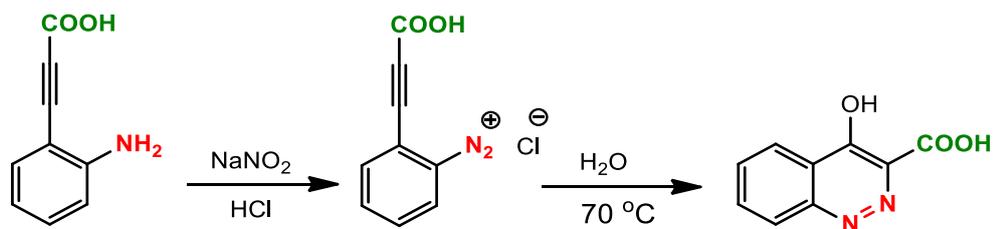


Схема 17. Первый пример циклизации Рихтера

Несмотря на то, что данная реакция была открыта больше 100 лет назад, активно изучаться она начала только в конце 20 века. Группой Василевского было установлено, что при diaзотировании 2-(фенилэтинил)анилина кроме основного продукта образуется также 4-хлор-3-фенилциннолин, который был выделен с выходом 5%, выход основного продукта составил 41%. [43] Реакция проводилась при комнатной температуре (вместо 70°C) (Схема 18). Авторы данного исследования сделали предположение, что механизм образования побочного

продукта заключается в одновременной атаке тройной связи диазогруппой и хлорид-ионом. Было показано, что в данной циклизации в качестве нуклеофила может выступать не только вода, а также галогенид-ион.

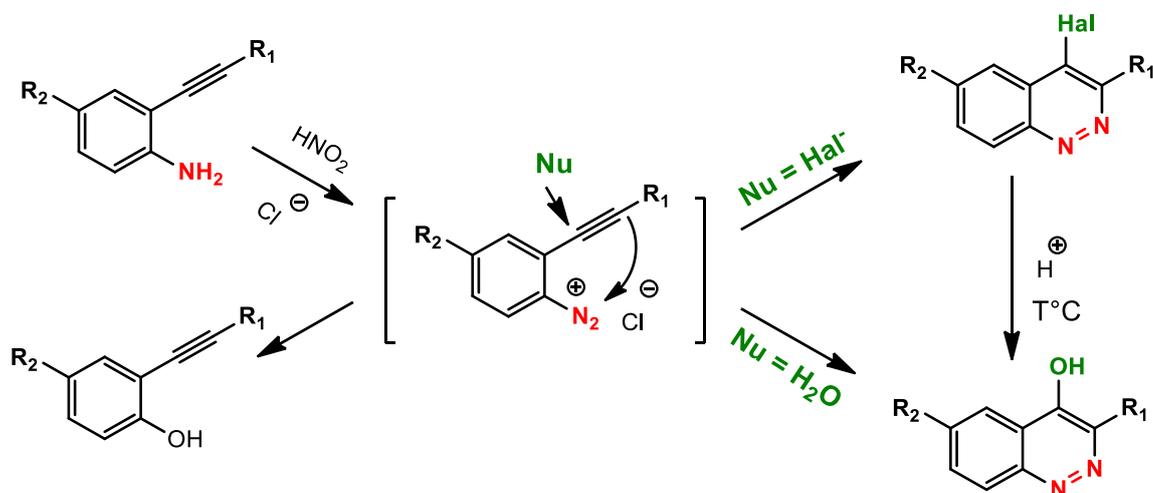


Схема 18. Возможные направления превращения *o*-этиниларенгидразониевых солей.

Реакция Рихтера долгое время считалась одним из методов построения исключительно циннолинового ядра. [44]

Но группой Феденок было продемонстрировано, что циклизация может протекать не только в направлении *6-endo-dig* циклизации, но и в направлении *5-exo-dig* циклизации в зависимости от природы субстрата (Схема 19). [45] Согласно литературным данным на направление циклизации первостепенное влияние оказывает заместитель при тройной связи. Функциональные группы, проявляющие сильные донорные свойства (+M): -NMe₂, -OMe, -NHCOMe, арилэтинильного заместителя (в положении 4 бензольного кольца), способствуют *5-exo-dig* направлению циклизации, в то время как нейтральные или слабые донорные заместители (-NO₂, -H, -COOMe), в аналогичных условиях направляют реакцию к получению классических продуктов *6-endo-dig* циклизации.

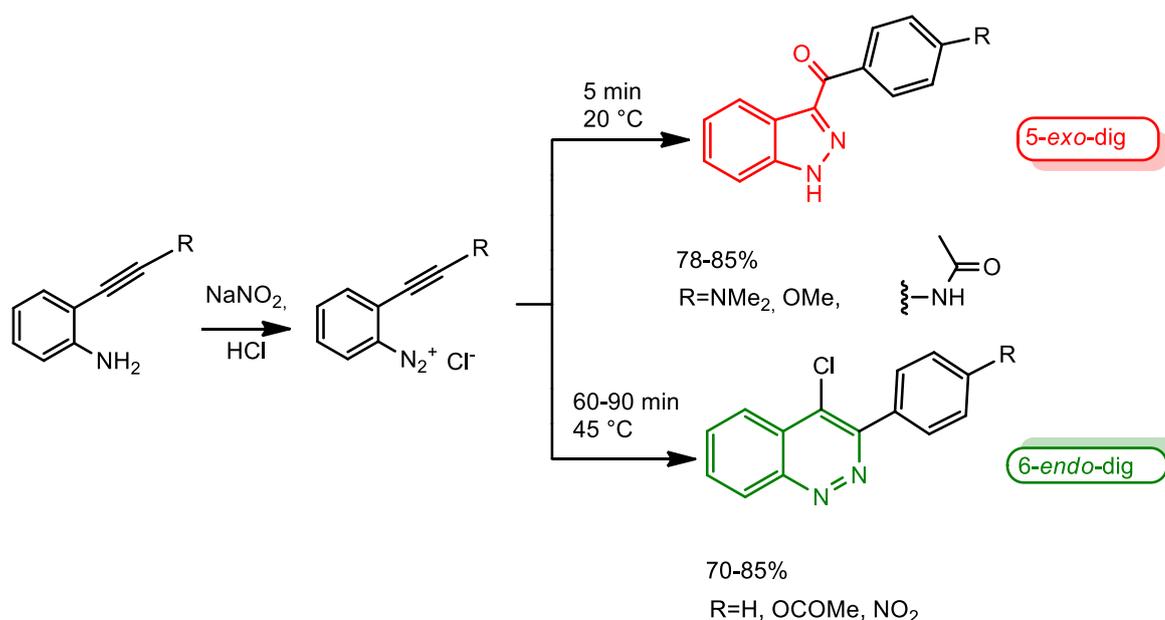


Схема 19. Зависимость направления циклизации от природы заместителя при тройной связи

Модификацией циклизации Рихтера является использование маскированного катиона диазония, в качестве которого выступает триазеновый фрагмент *орто*-этинилзамещенных фенилтриазенов. Использование маскированных катионов позволяет реакции проходить более селективно за счет разделения стадий диазотирования и циклизации. [46] Также возможность использования триазена для циклизации Рихтера была показана в твердофазном органическом синтезе (Схема 20). [47]

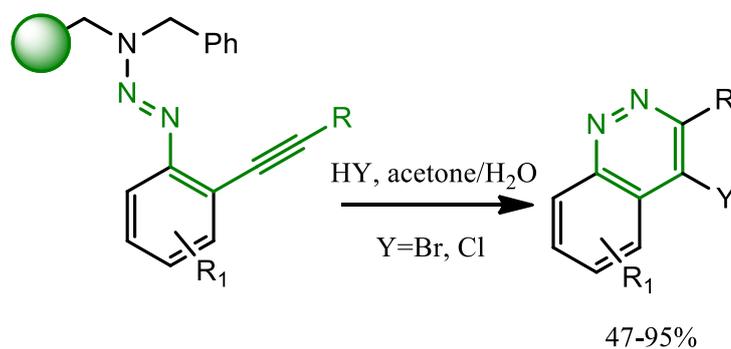


Схема 20. Использование циклизации Рихтера в твердофазном органическом синтезе

Позже была показана возможность использования циклизации Рихтера на диинových предшественниках - аминах [48] и триазенах.[49-51]

В основном циклизация Рихтера изучалась в ряду арендиазониевых солей, однако есть примеры, когда данная реакция изучалась для производных пиразола. Хлориды 5-алкинилпиразол-4-диазония получали при диазотировании и циклизации в концентрированной соляной кислоте, в результате чего получали 1,3-диметил-7-хлор-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридазины(Схема 21). [52]

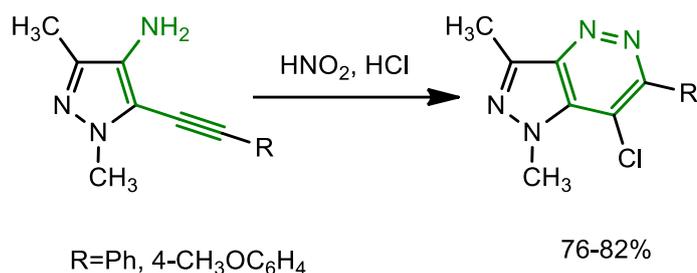


Схема 21. Синтез пиразоло[4,3-*c*]пиридазинового ядра с использованием циклизации Рихтера

2. Обсуждение результатов

Как было отмечено во введении, одним из методов аннелирования пиразольного фрагмента является циклизация Рихтера, которая была использована при получении гетероциклического аналога комбретастина 3-(3,4,5-триметоксибензоил)-6-метокси-1*H*-индазола. В ряду производных аминопиридинов, данная реакция, в том числе как метод построения пиразоло[4,3-*b*]пиридинового ядра, ранее не изучалась.

В этой связи **целью** настоящей работы явилось исследование возможности протекания реакции Рихтера в ряду 3-аминопиридинов.

Для реализации поставленной цели, были сформулированы следующие задачи:

- проведение ретросинтетического анализа (гет)арендиазониевой соли;
- синтез исходных соединений;
- выбор оптимальных условий генерации диазониевого катиона;
- исследование селективности протекания реакции Рихтера в ряду 2-алкинилированных пиридин-3-диазониевых катионов.

На первом этапе с целью решения поставленных задач было необходимо выбрать стратегию синтеза предшественников реакции и синтезировать их. Для этого мы провели ретросинтетический анализ.

Ключевой структурой циклизации Рихтера является соль, содержащая *виц*-алкинилизированный катион диазония, именно он был выбран за первый ретрон (диазониевые соли не стабильны при комнатной температуре), поэтому первым трансформом должно быть либо диазотирование, которое осуществляется напрямую из амино-группы, либо первым трансформом может выступать кислотное разложение триазена (маскированный катион диазония), следующим ретроном будет выступать тройная связь (алкинильный заместитель), для которой наиболее эффективным трансформом является реакция кросс-сочетания Соногаширы-Хагихары. Тройную связь можно ввести замещением галогена в бромидах или йодидах. Таким образом, последним трансформом будет выступать реакция галогенирования 3-аминопиридина. В итоге, мы приходим к максимально доступному исходному реагенту.

3-Аминопиридин способен образовывать относительно стабильные соли диазония, а 2- и 4-аминопиридины при диазотировании в водной минеральной кислоте превращаются в соответствующие пиридоны [53], именно поэтому мы выбрали 3-аминопиридин в качестве исходного субстрата.

Можно сказать, что 2 альтернативные приведенные стратегии синтеза являются оптимальными и рациональными по причине доступности всех реагентов и исходного соединения.

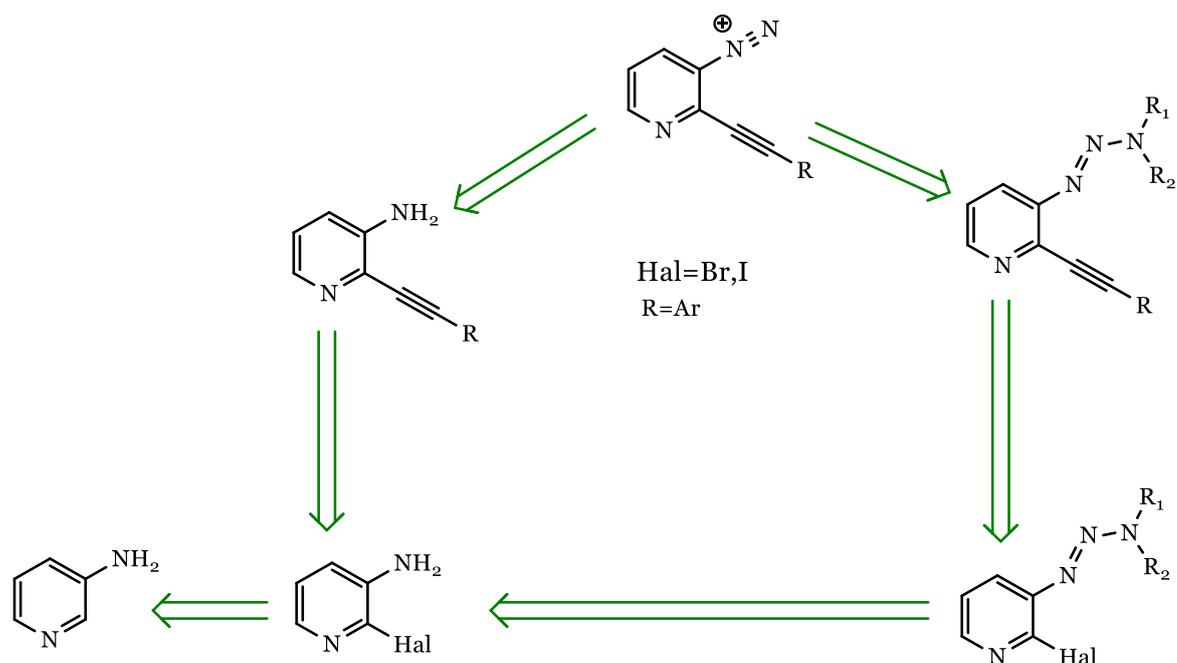


Схема 22. Ретросинтетический анализ получения предшественника циклизации Рихтера

На первом этапе синтеза исходных соединений нам было необходимо получить линейку галогенпроизводных 3-аминопиридина – исходных веществ для дальнейшей реакции Соногаширы. В реакции Соногаширы среди галогенпроизводных лучше всего себя проявляют иодиды и бромиды, причем иодиды оказываются более реакционноспособными, что позволяет проводить их селективное замещение даже в присутствии брома в ароматическом кольце. Для синтеза данной линейки галогенпроизводных мы выбрали реакции прямого галогенирования, поскольку электронное влияние заместителей способствует получению 2, 4 или 6-замещенных 3 – аминопиридинов (Рис.2).

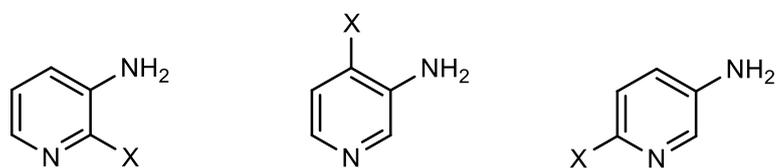


Рис.2 Моногалогенпроизводные 3-аминопиридины

В качестве галогенирующих реагентов были выбраны системы иодат / иодид калия для иодирования и бромат / бромид калия для получения бром-производных (Схема 23). Реакция проходила неселективно в обоих случаях, образовывались три продукта: два моногалогенпроизводных и одно

дигалогенпроизводное. Анализ спектральных данных (ЯМР ^1H) данных показал, что образуются 3-амино-6-бром(иод)пиридин, 3-амино-2,6-дигалогенпиридин. Образование продукта замещения в 4-ом положении зафиксировано не было. Все продукты были выделены в индивидуальном виде с использованием метода препаративной жидкостной хроматографии на силикагеле.

Низкая селективность реакции, а также образование дизамещенного продукта, усложняло выделение веществ, но сами побочные вещества, включая, казалось бы, бесполезные 3-амино-6-бром(иод)пиридины **2e** и **2f** представляли для исследования ценность, поскольку, 3-амино-6-бром(иод)пиридины могут быть конвертированы в дизамещенные 2-аминопиридины **2c** и **2d**, а непосредственно 3-амино-6-бромпиридин (**2e**) может быть введен в реакцию иодирования с образованием 3-амино-6-бром-2-йодпиридина.

Данный субстрат представляет значительный интерес, поскольку в нем можно селективно заместить йод по реакции Соногаширы, а бром в 6-м положении становится удобным сайтом для модификации продуктов реакции Рихтера. Таким образом, в результате одной реакции галогенирования 3-аминопиридина мы смогли получить 3 различных галогенида для дальнейшей реакции Соногаширы. Но в данном подходе к галогенированию мы заметили существенный недостаток – суммарные выходы галогенпроизводных не очень велики и также оставался исходный 3-аминопиридин. В этой связи, было решено продолжить поиски более селективной и эффективной галогенирующей системы.

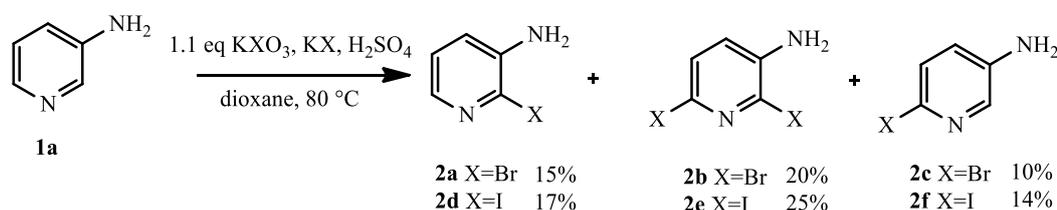


Схема. 23 Галогенирование 3-аминопиридина

В литературе нами была найдена работа, в которой в качестве галогенирующего реагента выступает *N*-бромсукцинимид. [54] В ней было показано влияние различных растворителей – таких как ацетонитрил, метанол, сероуглерод, четыреххлористый углерод, на соотношение продуктов

бромирования и их выходы. Авторами было установлено, что в случае более полярных растворителей суммарный выход продукта галогенирования оказывался выше. Дополнительным преимуществом по сравнению с использованным ранее нами методом было то, что все реакции в данной статье проводились при комнатной температуре.

Было решено проводить реакцию с использованием модифицированной литературной методики, в качестве растворителя была использована смесь ДМСО с водой в соотношении 1:1, а температуру понизили до 0°C. Такое решение было принято исходя из предположения, что повышение полярности системы должно способствовать более полному протеканию реакции, а более низкая температура, возможно, приведет к повышению селективности процесса. По данным ТСХ-анализа реакционной смеси, полная конверсия исходного 3-аминопиридина наступала примерно через 5 часов. По истечении этого времени, смесь выливали в воду, в результате чего выпадал осадок, который отделяли на фильтре Шотта. Дальнейший анализ показал, что осадок - это 3-амино-2,6-дибромпиридин с чистотой более 95%. Водную фазу несколько раз экстрагировали этилацетатом и после концентрирования проводили разделение оставшихся бромидов методом препаративной жидкостной хроматографии.

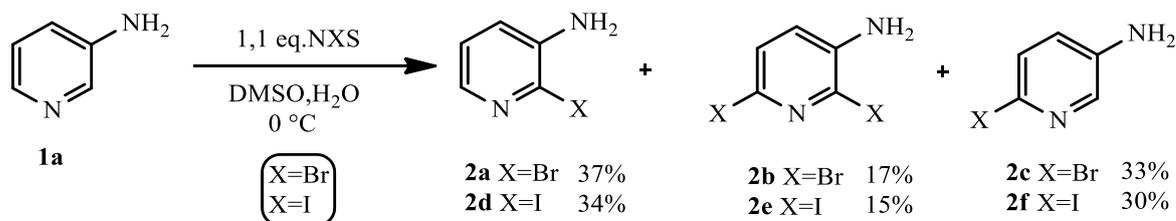


Схема 24 Галогенирование 3-аминопиридина *N*-галогенсукцинимидами

К сожалению, реакция не оказалась более селективной и, как и в предыдущих реакциях, образовывалась смесь 3-х продуктов, но модификация процедуры выделения существенно упростила процесс разделение продуктов реакции. Общий выход бромпроизводных увеличился с 45% до 87%. Стоит отметить, что в этих условиях в следовых количествах образуется продукт галогенирования в 4-е положение пиридинового цикла.

Для получения иодидов была использована та же система растворителей и температура, в качестве иодирующего реагента выступал *N*-иодсукцинимид. Как и в случае бромирования селективность реакции осталась низкой, а общий выход иодпроизводных также увеличился, но на меньшую величину с 56% до 79%.

Увеличение числа эквивалентов галогенирующего агента, ожидаемо, привела к образованию 2,6-дигалогензамещенных-3-аминопиридинов (**2b**, **2e**). Выделение продуктов проводили по аналогии с предыдущими экспериментами. Выход составил 87% и 76% соответственно.

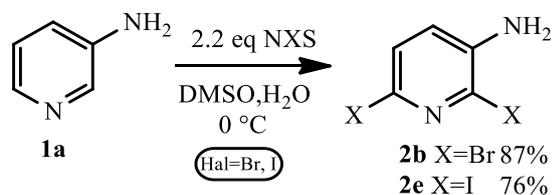


Схема 25 Селективное галогенирование 3-аминопиридина

N-галогенсукцинимидами с образованием 3-амино-2,6-дигалогенпиридинов. Также с использованием этой методики была проведена трансформация полученного на предыдущих этапах 3-амино-6-бромпиридина (**2c**) в 3-амино-6-бром-2-иодпиридин (**2g**).

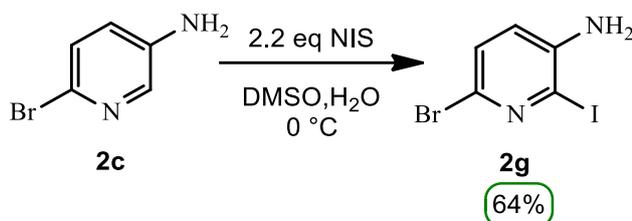


Схема 26. Йодирование 3-амино-6-бромпиридина

В результате нами были получены следующие галогенпроизводные для дальнейших исследований.

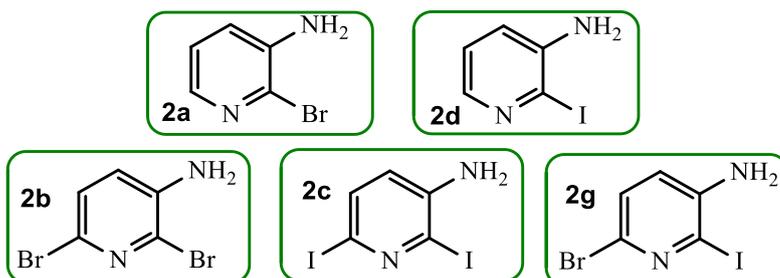


Рис.3 Линейка полученных галогенпроизводных 3-аминопиридина

Следующим шагом было проведение реакции Соногаширы с синтезированными галогенпроизводными 3-аминопиридина. Для проведения данной реакции кросс-сочетания в качестве модельного терминального алкина был выбран фенилацетилен.

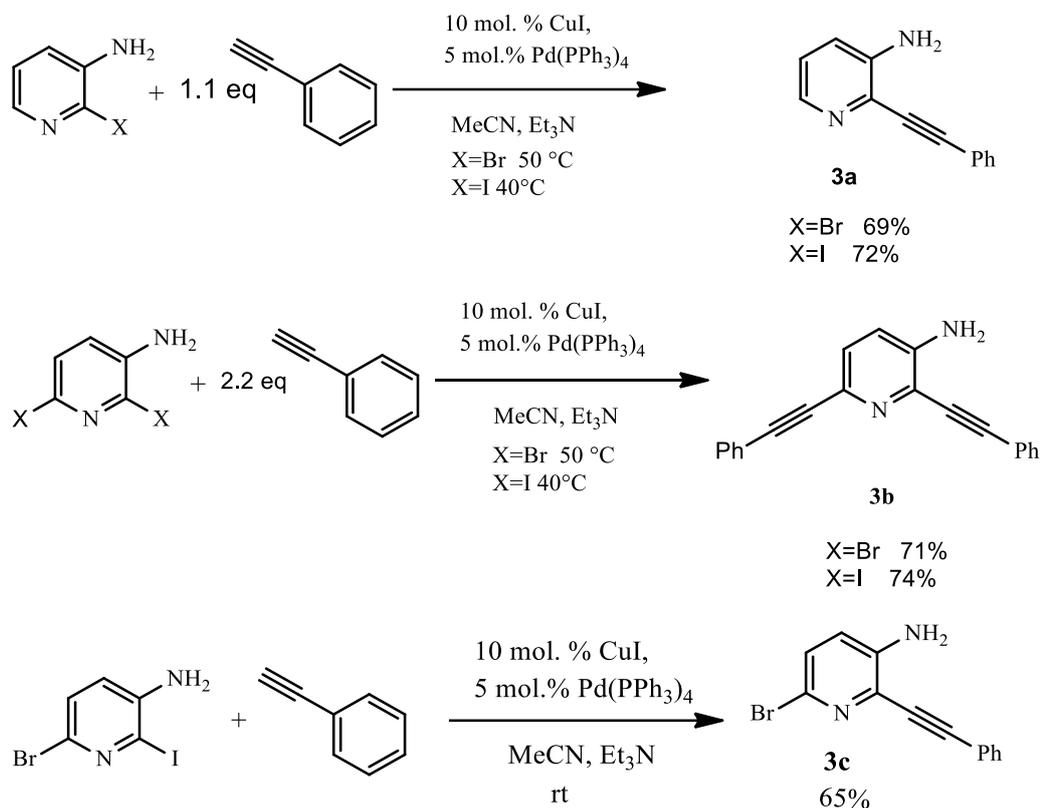


Схема. 27 Реакция Соногаширы с галогенпроизводными 3-аминопиридина

Реакции проводили в среде ацетонитрил / Et₃N с использованием Pd(PPh₃)₄ как катализатора. Все реакции протекали с выходами от умеренных до хороших. В случае 3-амино-6-бром-2-иодпиридина (**2g**) была отмечена возможность селективного замещения иода. Так при проведении реакции при комнатной температуре происходит селективное замещение иода, а повышение температуры до 50 °C приводит к образованию продукта дизамещения (**3b**). Данный результат показывает, что замещение брома возможно в достаточно мягких условиях и это может быть использовано для постмодификации продуктов реакции Рихтера с целью увеличения многообразия потенциальных биологически активных

веществ. Все продукты были охарактеризованы набором физико-химических методов включая: спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрию высокого разрешения.

Поскольку в комбретастатине А-4 и его аналогах присутствует 3,4,5-триметоксифен-1-ильный заместитель, было решено также получить аддукт, содержащий подобный фрагмент.

Синтез данного 3,4,5-триметоксифенилацтилена был осуществлен в 3 стадии из коммерчески-доступного 3,4,5-триметоксианилина по следующей схеме. Суммарный выход терминального алкина на 3 стадии составил 56% (Схема 28)

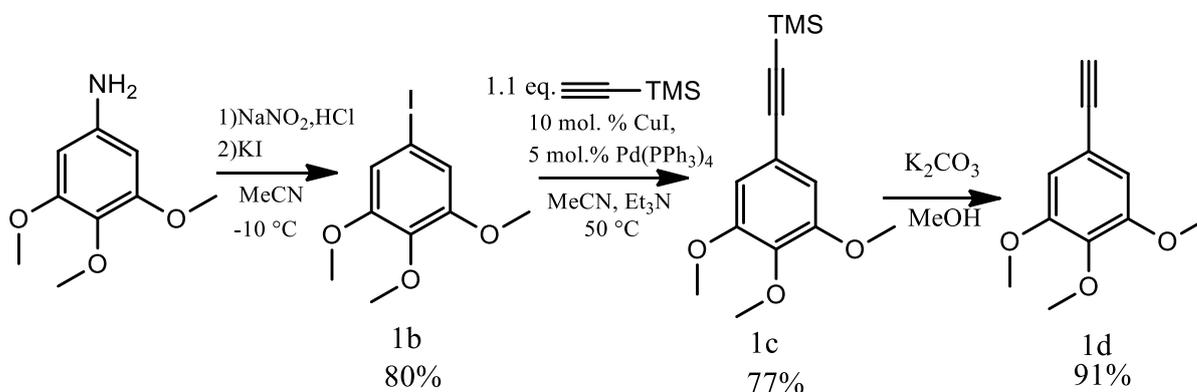


Схема 28 Получение 3,4,5-триметоксифенилацтилена

Реакция 3-амино-2-бромпиридина (**2a**) с 3,4,5-триметоксифенилацтиленом была проведена в условиях, использованных ранее для реакции Соногаширы. Выход целевого продукта составил 65% (схема 29).

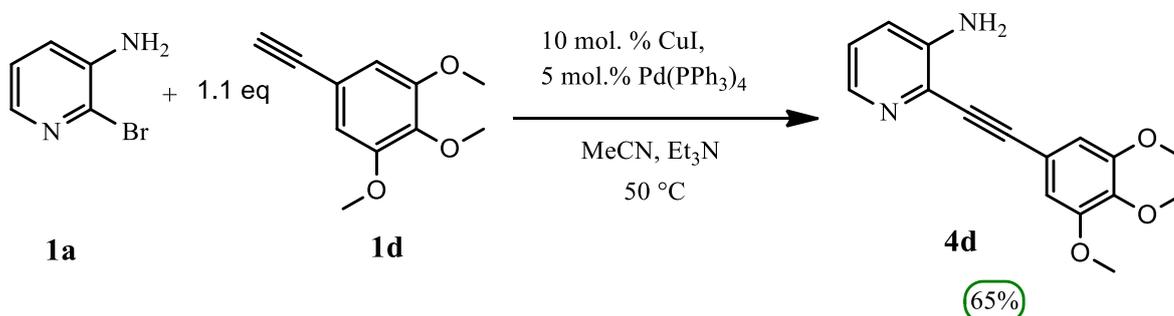


Схема 29. Реакция Соногаширы 3-амино-2-бромфенилацетилена с 3,4,5-триметоксифенилацетиленом

Сравнение выходов реакции Соногаширы 3-амино-2-бром(иод)пиридинов с фенилацетиленом показало, что разница, в зависимости от галогена (иод/бром), невелика, а большая доступность, с учетом стоимости исходных веществ делает бромиды предпочтительными объектами для использования в синтезе. В этой связи, для изучения циклизации Рихтера на примере триазенов было решено синтезировать триазены только из бромпроизводных.

Также нами была модифицирована методика очистки продуктов реакции Соногаширы. После препаративной жидкостной хроматографии в системе элюента – этилацетат/гексан, полученные продукты дополнительно чистили флеш-хроматографией с использованием хлористого метилена, после чего концентрировали растворы продуктов на роторном испарителе, затем осаждали гексаном и центрифугировали, в результате получали белые порошки. Сравнивая с литературными данными, в случае 3-амино-2-(фенилэтинил)пиридина (**4a**) мы получили белый порошок, с температурой плавления 136-137°C, в литературе [55] аналогичное вещество описано как желто-коричневое твердое вещество с температурой плавления 125°C.

Для продуктов реакции Соногаширы были сняты КР-спектры. На которых в области 2250см⁻¹ мы можем наблюдать колебания тройной С≡С-связи.

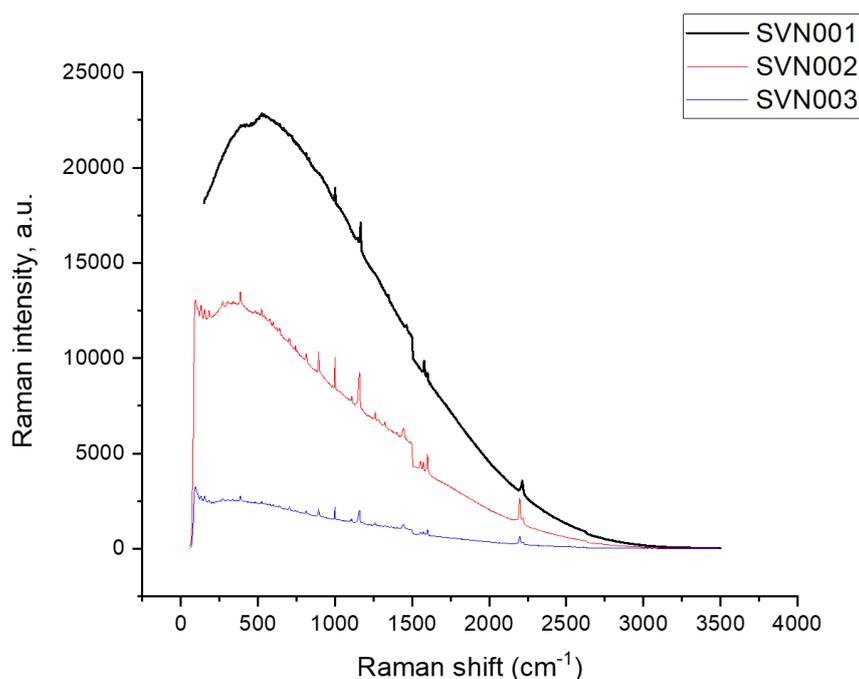


Рис.4 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридин (черный), – 3-амино-6-бром-2-фенилэтинилпиридин (красный), – 3-амино-2-(фенилэтинилпиридин) (синий)

Для синтеза триазенов была использована методика, апробированная в нашей научной группе ранее[56]. (Схема 30)

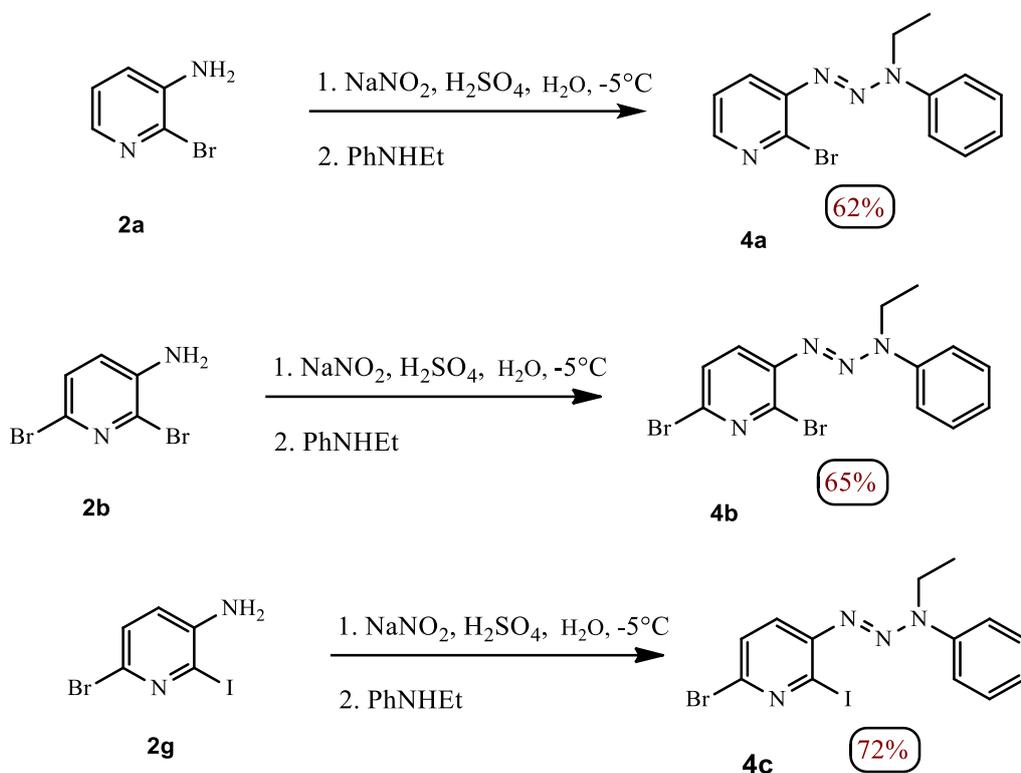


Схема 30. Синтез триазенов из галогенпроизводных 3-аминопиридина

С использованием этой методики нами были получены триазены **4a**, **4b**, **4c**. Очистку соединений производили методом препаративной жидкостной хроматографии с дальнейшей перекристаллизацией из системы растворителей гексан-этанол. Доказательство структуры осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения. Наиболее характеристичными сигналами в спектре ЯМР ^1H являются сигналы протонов этильной группы (квадруплет в районе 4.4 м.д, соответствующий двум протонам метиленового фрагмента и триплет в районе 1.4 м.д, соответствующий метильной группе). На следующем этапе с триазенами **4a**, **4b**, **4c** была проведена реакция Соногаширы в условиях, использованных ранее для 3-амино-2-бром(иод)пиридинов.(Схема 31)

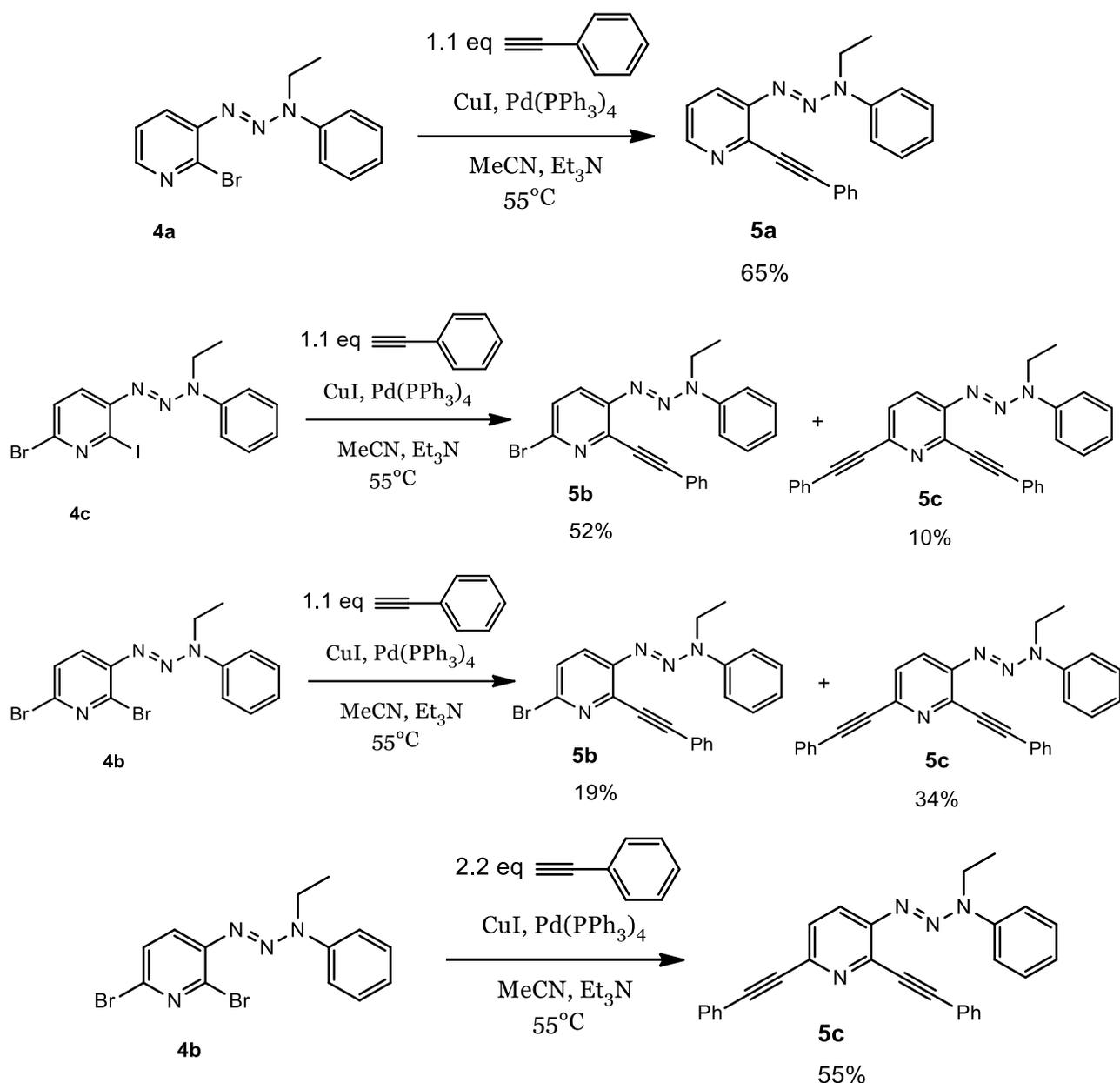


Схема 31. Реакции Соногаширы галогенпроизводных триазенов с фенилацетиленом

На следующем этапе нами были проведены реакция Соногаширы триазенов с фенилацетиленом. Реакции, как и ранее проводили в среде ацетонитрил / Et₃N с использованием Pd(PPh₃)₄ как катализатора. Реакции проходили с небольшим осмолением, выделение продуктов осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле, который предварительно модифицировали триэтиламино. Выходы продуктов составили от 52% до 65%. Особенно хотелось бы обратить внимание, что при проведении реакции с триазеном **4b** не образуется продукт монозамещения брома в 6-м положении, а только продукты дизамещения

и монозамещения брома во 2-ом положении. Доказательство структуры продукта монозамещения было осуществлено на основании сравнения спектров ЯМР ^1H и ^{13}C для аналогичного продукта, полученного в реакции с триазеном **4b**.

Исследование реакции Рихтера.

Исследование циклизации Рихтера для полученных на предыдущем этапе *виц*-алкинилированных 3-аминопиридинов (**3a,3b,3c**) и триазенов (**5a,5b,5c**) было решено начать с реакции диазотирования *виц*-алкинилированных 3-аминопиридина **3a** в условиях использованных ранее в нашей научной группе для карбоциклических аналогов [57]. По данным тонкослойной хроматографии было установлено, что реакция идет неселективно и образуется большой набор продуктов с близкими значениями R_f . В результате хроматографического разделения методом препаративной жидкостной хроматографии удалось выделить 2 индивидуальных соединения, которым были приписаны структуры продукта дезаминирования **7**, а также продукта циклизации, выход которого составил 13%. (Схема 32)

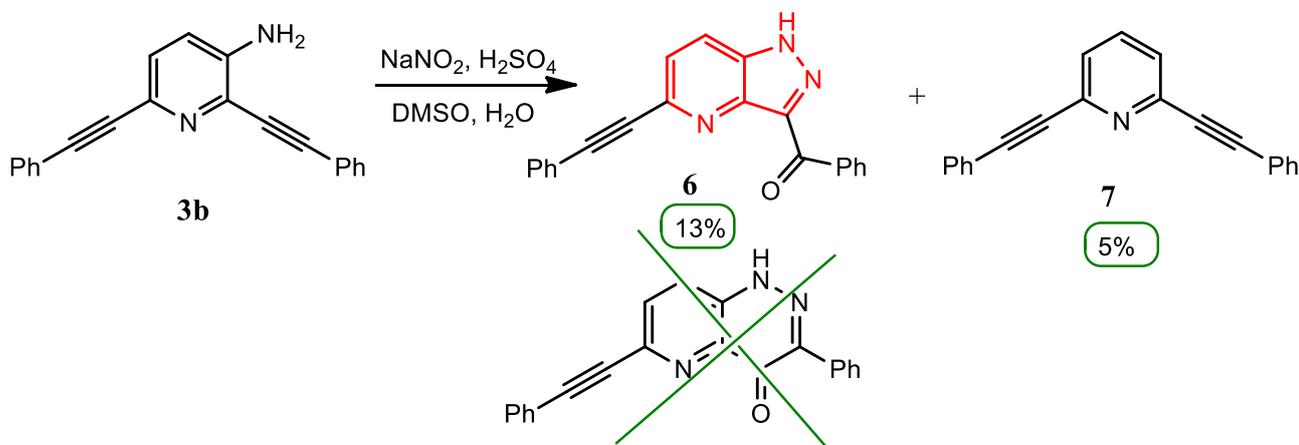


Схема 32. Циклизация Рихтера с 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридином

Вот то что ниже у меня не получилось написать

Как было упомянуто ранее в результате реакции Рихтера может образоваться как продукт *6-endo-dig* циклизации так *5-exo-dig* циклизации. Для установления структуры продукта циклизации были получены данные спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии, а также данные тандемной масс-спектрометрии.

По данным ЯМР ^1H спектроскопии сигнал N-H протона продукта циклизации **3a** находится при 14.29 м.д., анализ литературных данных показывает, что для продукта *6-endo-dig* циклизации карбоциклического аналога, положение сигнала N-H обычно находится в интервале 13.33-13.58 м.д. [58,59], а продукта *5-exo-dig* циклизации в интервале 13.92-14.21 м.д. [57]. Основываясь на этих данных можно предположить, что образуется именно продукт *5-exo-dig* циклизации, однако более слабый сдвиг сигнала N-H протона продукта циклизации **3a** можно объяснить и влиянием пиридинового цикла. С учетом этого использовать положение сигнала N-H протона для однозначного доказательства направления циклизации не целесообразно.

Анализ данных спектроскопии ЯМР ^{13}C показал, что положение сигнала карбонильной группы с большей надежностью может говорить о направлении циклизации, так по литературным данным для продуктов *6-endo-dig* циклизации карбоциклического аналога диапазон значений химического сдвига карбонильной группы составляет 168.0 – 169.6 м.д. [58, 59], а для продукта *5-exo-dig* циклизации 185.87 – 186.49 м.д. В нашем случае сигнал карбонильного атома углерода находится при 187.84 м.д., что говорит в пользу *5-exo-dig* циклизации.

Согласно литературным данным, удобным методом для установления направления циклизации является масс-спектрометрия. В работе Лидии Феденок [60] описывается пример, где в масс-спектре продукта диазотирования *орто*-(4-диметиламинофенилэтинил)анилина с последующей циклизацией кроме пика, соответствующего молекулярному иону M^+ (265) имелся пик, обусловленный бензоил-ионом $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$ (148), что свидетельствовало о том, что выделенное соединение обладает пятичленной гетероциклической структурой.

В результате анализа продукта циклизации методом тандемной масс-спектрометрии было установлено, что основные пути фрагментации молекулярного ион приводят к образованию осколков с массовыми числами 246, 218, и 105. Фрагмент с массовым числом 218 соответствует потере бензоильной группы, 246 – потере фенильной, а осколок 105 – бензоильной группе, что соответствует образованию продукта циклизации – 3-бензоил- 5-(фенилэтинил)-1*H*-пирозоло[4,3-*b*]пиридина

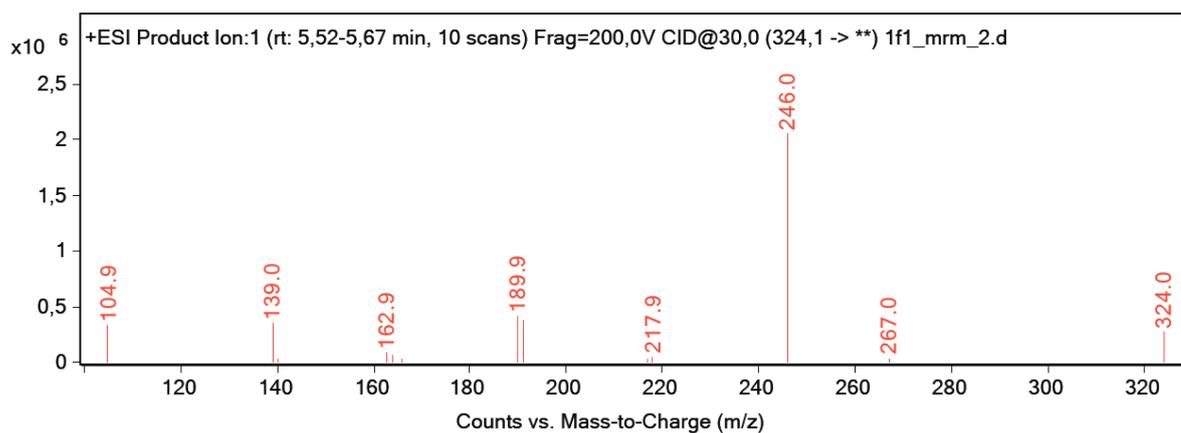


Рис.5 Масс-спектр 3-бензоил-5-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина

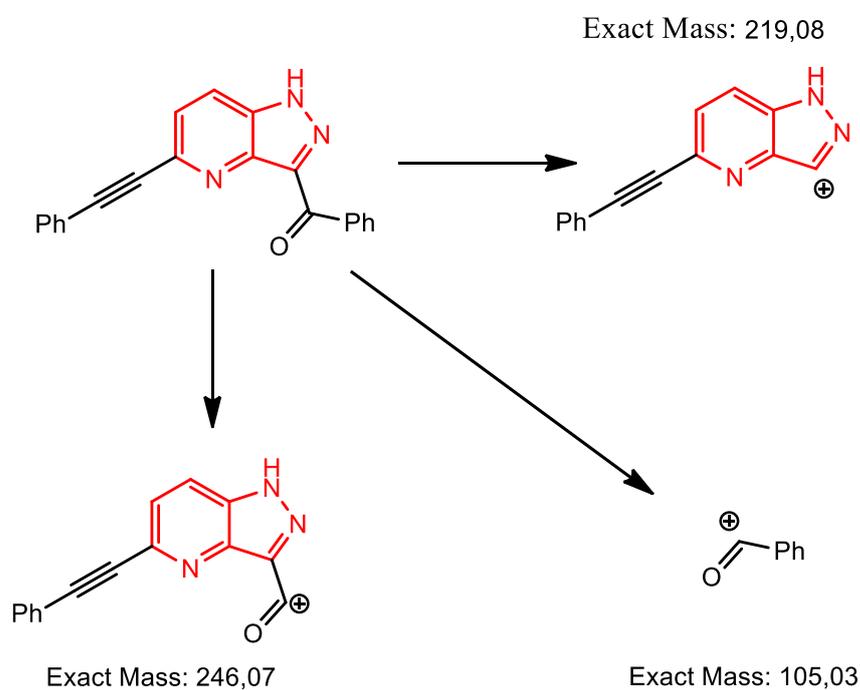


Рисунок.6 Пути фрагментации молекулярного иона

Анализ ИК-спектра продукта циклизации выявил наличие характерных полосы поглощения в диапазоне 1648 см^{-1} , соответствующее колебанию $\text{C}=\text{O}$ связи. К сожалению, скудность литературных данных не позволяет использовать частоту колебания $\text{C}=\text{O}$ связи для определения направления циклизации.

К сожалению, попытки проведения циклизации для 3-амино-2-(фенилэтинил)пиридина и 3-амино-6-бром-2-(фенилэтинил)пиридина, в тех же условиях не позволило выделить продукты в индивидуальном виде, реакционная

смесь сильно осмолялась, и по данным ТСХ образовывалось большое число продуктов. В этой связи на следующем этапе нами было решено провести циклизацию Рихтера через маскированный катион диазония - триазен. Условия для подобной циклизации были ранее подобраны в нашей научной группе[56]. В результате был получен продукт циклизации **6** с выходом 33%, что на 20% больше, чем в случае прямого диазотирования. Это связано с более мягкими условиями проведения синтеза.

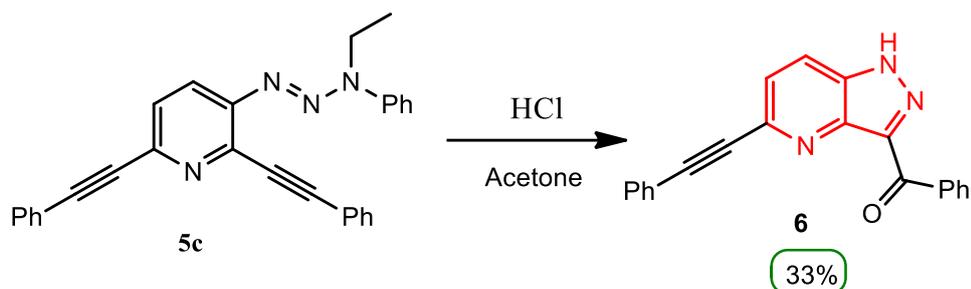


Схема 33 Циклизация Рихтера через триазеновое производное

Однако, данный метод, также, не удалось распространить на другие триазены (**5b,5a**), так триазен **5a** претерпевал циклизацию с образованием 2-фенилфуро[3,2-*b*]пиридина (Схема 34). В остальных случаях наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси и выделить индивидуальные продукты не удалось.

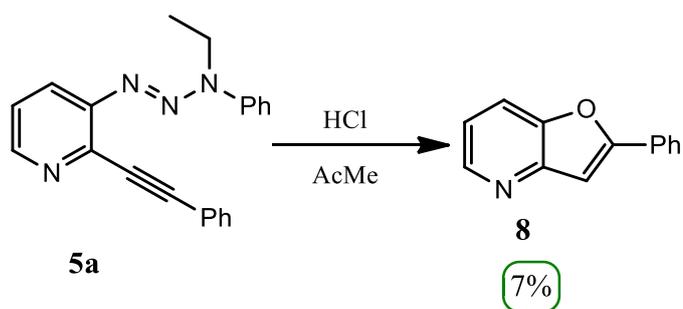


Схема 34. Циклизация Рихтера триазена **5a** с образованием фуранового цикла

С целью достижения более высоких выходов продуктов циклизации, было решено заменить диазотирующий реагент, а также сменить растворители на безводные. В качестве объекта для отработки методики нами был выбран 3-амино-2,6-дифенилэтинилпиридин (**5c**), поскольку только при его использовании на предыдущих этапах удалось зафиксировать образование продукта циклизации. Реакцию диазотирования проводили с использованием

трет-бутилнитрита в смеси уксусной кислоты с бромоводородной, которую получали разложением бромистого ацетила точно рассчитанным количеством воды. К сожалению, целевым продуктом стал не продукт циклизации, а продукт разложения соли диазония бромид **9** (схема 35). Продукт был охарактеризован данными спектроскопии ^1H ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

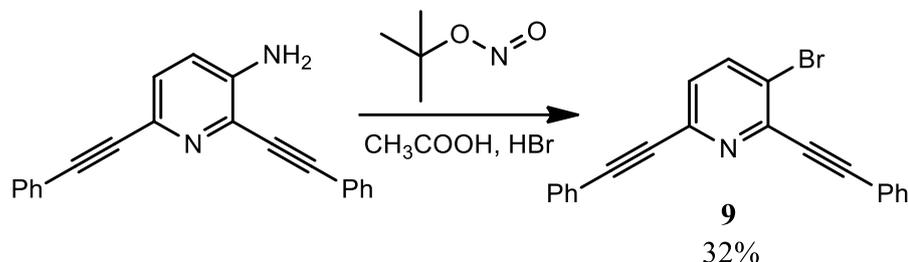


Схема 35. Диазотирование амина **3b** в безводной уксусной кислоте

Проведенные эксперименты показывают, что образующаяся соль диазония вне зависимости от метода генерации оказывается крайне неустойчивой и претерпевает превращения с потерей азота. Введение тройной связи в пиридиновый цикл снижает стабильность катиона диазония по сравнению с галогенпроизводными 3-аминопиридина, которые подвергаются диазотированию с образованием триазенов с хорошими выходами. Альтернативным способом увеличения доли продукта циклизации, на наш взгляд, может служить повышение нуклеофильных свойств тройной связи, и поскольку в комбретастатине А-4 и его аналогах используется 3,4,5-триметоксифен-1-ильный заместитель, то дальнейшее развитие данной темы должно состоять в получении 3-аминопиридинов и триазенов содержащих подобный фрагмент.

Основные результаты и выводы:

1. Пиридиновое ядро понижает стабильность катиона диазония, тем не менее, в случае 2- и 2,6-ди-галогенопроизводных 3-аминопиридина диазотирование проходит гладко и позволяет получить соответствующие триазены с хорошими выходами.
2. Замещение атомов галогена в галогенпроизводных 3-аминопиридина на фенилэтинильный заместитель снижает стабильность солей диазония, что приводит, в основном, к образованию продуктов дезаминирования.

3. Основным направлением циклизации Рихтера соли 2,6-(дифенилэтинил)пиридиндиазония является - 5-*exo-dig* циклизация с образованием 3-бензоил-5-(фенилэтинил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина.
4. Условия генерации катиона диазония при кислотном разложении триазенов являются предпочтительными и позволяют повысить выход продукта 5-*exo-dig* циклизации.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Синтез галогенпроизводных 3-аминопиридина

3.1.1. Галогенирование 3-аминопиридина с использованием бромата и йодата калия

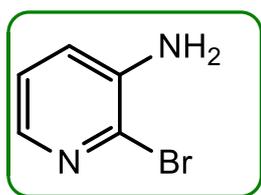
В круглодонную колбу объемом 100 мл снабженную магнитной мешалкой поместили 1,88 г (1 экв., 0,02 моль) 3-аминопиридина, после чего добавили 50 мл диоксана и начали перемешивание, через 5 мин после растворения исходного амина медленно при перемешивании добавили 3,674 г бромата калия (1.1 экв., 0.022 моль) / 4,708 г йодата калия (1.1 экв., 0.022 моль) и 2,618 г. бромида калия (1.1 экв., 0.022 моль)/ йодида калия 3,652 г. (1.1 экв., 0.022 моль). После прибавления при перемешивании нагревали до 80°C с обратным холодильником, по достижении указанной температуры медленно в течении 3-х часов добавляли порциями пипеткой 3,1 мл серной кислоты (3 экв., 0,06 моль). Реакцию оставили перемешиваться на ночь при 80°C. На следующий день реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры выливали в делительную воронку, добавляли 100 мл этилацетата, промывали 15%-раствором тиосульфата натрия (2*50 мл), потом водой (2*50 мл), и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), затем оставшиеся водные фазы экстрагировали еще раз 100 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния в течении ночи. На следующий день осушитель отделили на фильтре Шотта, дополнительно промывали его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе.

Полученную смесь делили с помощью колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смеси этилацетат:гексан, меняя градиент от 1:3 к 1:1. В результате были получены 3-амино-2-бромпиридин и 3-амино-2,6-

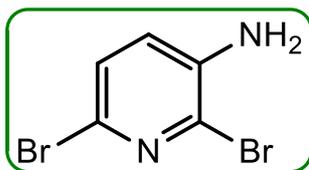
дибромпиридин в виде фиолетовых порошков, а 3-амино-6-бром-пиридин в виде оранжевого порошка, все йодиды были бордовыми порошками. Все полученные соединения подвергались дополнительной очистке, их в индивидуальном виде растворяли в минимальном объеме хлористого метилена и пропускали через небольшой слой силикагеля. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. В результате все галогениды были выделены в виде белых порошков.

3.1.2. Галогенирование 3-аминопиридина с использованием галогенсукцинимидов. X

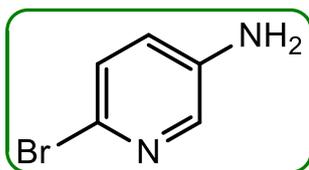
Ход синтеза: В круглодонную колбу объемом 250 мл снабженную магнитной мешалкой поместили 7,14 г (0,076 моль, 1 экв.) 3-аминопиридина, после чего добавили 60 мл диметилсульфоксида и 4 мл воды, реакционную смесь охладили до 0 °С на ледяной бане. Затем медленно, при охлаждении в течение 3 часов добавляли при перемешивании в реакционную систему 0,084 моль 1,1 экв *N*-бромсукцинимида / *N*-йодсукцинимида. После этого оставляли реакционную систему на 2 часа перемешиваться при 0 °С, затем выливали ее в стакан с 250 мл воды, в результате выпадал фиолетово-бежевый осадок 3-амино-2,6-дибромпиридина / 3-амино-2,6-дииодпиридина, осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, после фильтрат экстрагировали 200 мл этилацетата, далее обрабатывали и выделяли аналогичным с предыдущей методикой способом.



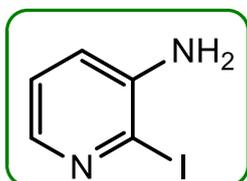
3-амино-2-бромпиридин (2a). Порошок белого цвета $R_f=0,37$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 (dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H). Выход: 15% (по методике 2.1.1), 37% (по методике 2.1.2)



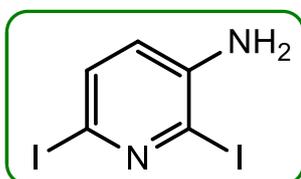
3-амино-2,6-дибромпиридин (2b). Порошок белого цвета $R_f=0,41$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). Выход: 20% (по методике 2.1.1), 17% (по методике 2.1.2), 87% (по методике 2.1.3)



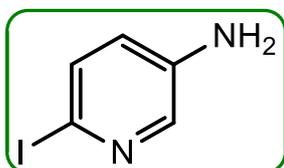
3-амино-6-бромпиридин (2c). Порошок светло-оранжевого цвета. $R_f = 0,20$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H). Выход: 10% (по методике 2.1.1), 33%(по методике 2.1.2)



3-амино-2-иодпиридин (2d). Порошок белого цвета. $R_f=0,71$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 (dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H). Выход: 17% (по методике 2.1.1.), 34% (по методике 2.1.2).



3-амино-2,6-дибромпиридин (2e). Бордовый порошок, после очистки белый порошок. $R_f=0,77$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). Выход 25% (по методике 2.1.1), выход 15%(по методике 2.1.2), 76%(по методике 2.1.3)



3-амино-6-иодпиридин (2f). Порошок белого цвета. $R_f=0,38$ в элюирующей системе этилацетат-гексан 1:1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H). Выход 14%(по методике 2.1.1.), 30% (по методике 2.1.2.)

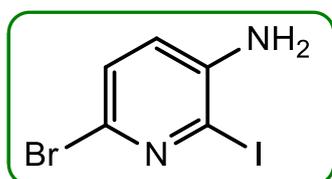
3.1.3. Галогенирование 3-аминопиридина с получением 3-амино-2,6-дигалогенпиридина

Ход синтеза: в круглодонную колбу объемом 100 мл снабженную магнитной мешалкой помещали 5 г(0,0532 моль,) 3-аминопиридина, после добавляли 40 мл диметилсульфоксида и 3 мл воды, реакцию смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После добавили 0,117 моль, *N*-бромсукцинимида / *N*-йодсукцинимида в течение часа при перемешивании при 0°C. Реакционную систему оставляли при перемешивании на час при 0 °C. После медленно вылили реакцию систему в 100 мл холодной воды со льдом. В результате наблюдали выпадение розово-фиолетового осадка. После осадок отфильтровали на фильтре Шотта и промыли его 20*3 мл холодной воды. Оставили сушиться на ночь в

сушильном шкафу при 50 °С. После очищали методом флеш-хроматографии на силикагеле с использованием хлористого метилена в качестве элюента.

3.1.4. Йодирование 3-амино-6-бромпиридина

Ход синтеза: в круглодонную колбу объемом 50 мл снабженную магнитной мешалкой помещали 1,73 г (0,01 моль, 1 экв.) 3-аминопиридина, после добавляли 10 мл диметилсульфоксида и 2 мл воды, реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут. После добавили 1,958 г (0,011 моль, 1.1 экв.) *N*-йодсукцинимидом медленно при перемешивании (в течение часа) при 0 °С. Оставили реакционную систему перемешиваться на час при 0 °С. После медленно вылили реакционную систему в 30 мл холодной воды со льдом. В результате наблюдали выпадение бежевого осадка. После осадок отфильтровали на фильтре Шотта и промыли его 20*3 мл холодной воды. Затем оставили сушиться на ночь в сушильном шкафу при 50 °С. После очищали методом флеш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента хлористого метилена. Масса продукта составила 1,91 г (64%).



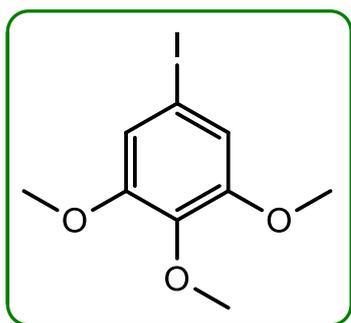
3-амино-6-бром-2-йодпиридин(2g). Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 144.14, 127.57, 127.12, 122.52, 105.79. Выход 64%(по методике 2.1.4.)

3.2 Получение 3,4,5-триметоксифенилацетилена в три стадии из 5-йод-1,2,3-триметоксибензола

3.2.1 Синтез 5-йод-1,2,3-триметоксибензола из 3,4,5-триметоксианилина[61]

Ход синтеза: В стакан на 50 мл внесли 1,83 г (0,01 моль, 1 экв) 3,4,5-триметоксианилина, растворили в 10 мл ацетонитрила. Затем поставили реакционную смесь на ледяную баню. К раствору при перемешивании стеклянной и охлаждении добавили смесь 6 мл соляной кислоты в 10 мл ацетонитрила. Затем в ледяную баню добавили хлорид кальция, реакционную смесь оставили перемешиваться, по достижении температуры -10 °С, добавили по каплям раствор нитрита натрия (0,759 г, 0,011 моль, 1.1 экв.) в 6 мл воды. Оставили

перемешиваться в течение 30 минут при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем в реакционную смесь медленно при перемешивании добавили 4,98 г. (0,03 моль, 3 экв.) иодида калия. Оставили перемешиваться на 30 мин $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем при комнатной температуре на 30 мин. По истечении времени реакционную смесь переносили в делительную воронку, добавляли 50 мл этилацетата, после промывали 25%-раствором гидрокарбоната натрия (2*50 мл), после насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 20 мл этилацетата, который после промыли 25%-раствором гидрокарбоната натрия (20 мл), после насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу и добавили сульфат магния, оставили на ночь. На следующий день раствор отделили от осушителя при помощи фильтра Шотта. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротаторном испарителе. Очищали полученную смесь методом препаративной жидкостной хроматографии в системе – гексан/этилацетат 5:1.



5-иод-1,2,3-триметоксибензол(1b).

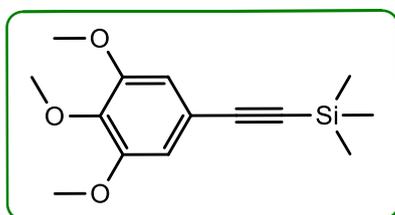
Белый порошок. Выход составил 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, Chloroform-*d*) δ 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.89 (s, 2H)

3.2.2 Синтез Триметил((3,4,5-триметоксифенил)этинил)силана[62]

В виалу объемом 20 мл снабженную магнитной мешалкой, внесли 2,1 г (0,008 моль, 1 экв.) 5-иод-1,2,3-триметоксибензола, добавили 2 мл Et_3N и 2 мл MeCN и поставили перемешиваться на 5 мин. до растворения исходного соединения. Затем при барботировании аргоном добавили последовательно CuI 0,152 г (0,8 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 0,462 г (0,4 ммоль, 0,05 экв) и оставили перемешиваться на 15 мин. Далее добавили 0,86 г (0,0088 моль, 1,1 экв.) этинилтриметилсилана. Затем смыли остатки реагентов и катализаторов со стенок 1 мл Et_3N и 1 мл MeCN, после чего закончили барботацию аргоном, закрыли крышкой реакционную систему и поставили нагреваться до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течении 3 часов. После по ТСХ определили отсутствие исходного амина. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку

на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл насыщенного раствора хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл насыщенного раствором хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, сушили в течение ночи над безводным сульфатом магния.

Через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем очищали методом препаративной жидкостной хроматографии, градиентное элюирование этилацетат:гексан, от 1:5 до 1:3



Триметил((3,4,5-триметоксифенил)этинил)силан (1с). Белый порошок. Выход составил 77%.

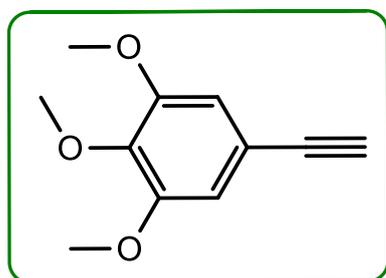
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0.25 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s 6H), 6.70 (s, 2H).

3.2.3. Синтез 3,4,5-триметоксифенилацетилен[63]

В стакан, объемом 100 мл снабженный магнитной мешалкой, внесли 1,4 г. (1 экв., 0,0053 моль) триметил((3,4,5-триметоксифенил)этинил)силана, затем добавили 17 мл метанола и 2,63 г. (3,6 экв. 0,0191 моль) карбоната калия. Реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь. На следующий день реакционную смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл насыщенного раствора хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл. насыщенного раствором хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, сушили в течение ночи над безводным сульфатом магния.

Через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем

очищали методом препаративной жидкостной хроматографии, градиентное элюирование этилацетат:гексан, от 1:10 до 1:3.



3,4,5-триметоксифенилацетилен(1d). Белый порошок. Выход составил 91%. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3.03 (s,1H), 3.85 (s,9H), 6.73 (s ,2H)

3.3. Реакция Соногаширы-Хагихары с галогенпроизводными 3-аминопиридина

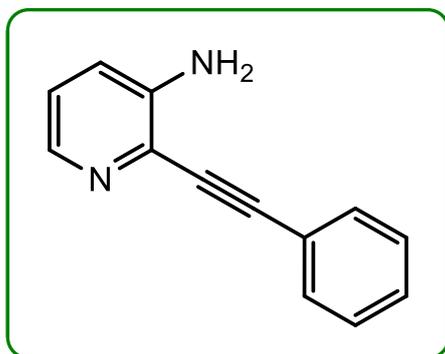
Ход синтеза: в вials объемом 10 мл снабженную магнитной мешалкой поместили 2 ммоль, 1 экв. исходного галогенпроизводного 3-аминопиридина, после чего добавили 1 мл Et_3N и 1 мл MeCN и поставили перемешиваться на 5 мин. до растворения исходного соединения. Затем при барботировании аргоном добавили последовательно CuI 0,038 г (0,2 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 0,1156 г (0,1 ммоль, 0,05 экв) и оставили перемешиваться на 15 мин. Далее добавили алкин 1.1 -2.5 экв. Затем смыли остатки реагентов и катализаторов со стенок 1 мл Et_3N и 1 мл MeCN , после чего закончили барботацию аргоном, закрыли крышкой реакционную систему и поставили нагреваться при перемешивании в течении 3 часов. После по тсх определили отсутствие исходного амина. Затем реакционную смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл насыщенного раствора хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50*2 мл насыщенного раствором хлорида аммония, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, сушили в течение ночи над безводным сульфатом магния.

Через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе.

Очистка: очищали методом препаративной жидкостной хроматографии, градиентное элюирование этилацетат:гексан, от 1:5 до 1:3. Нанесение вещества осуществлялось в растворе, для этого сухой остаток реакционной смеси

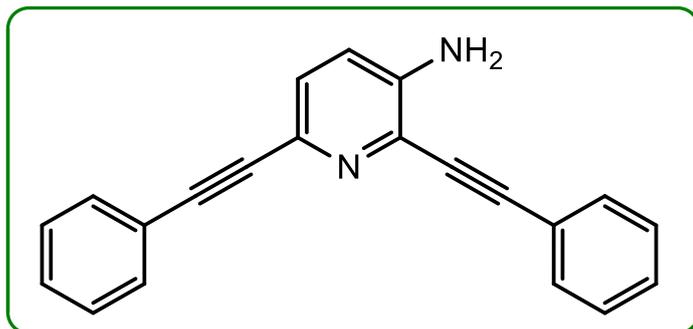
растворяли в 3 мл элюента, обрабатывали на ультразвуковой бане и наносили на колонку. После выделения дополнительно очищали флеш-хроматографией, элюент - хлористый метилен. Затем высаживали продукт, избавляясь от растворителя на роторном испарителе, до тех пор, пока вещество не начинало выпадать в осадок, после добавляли 6 мл гексана, в результате чего выпадал белый осадок. Затем осадок центрифугировали и 2 раза промывали гексаном.

3-амино-2-(фенилэтинил)пиридин(3a). Получено при добавлении 1,1 эквивалентов фенилацетилена. Выход 69%(по методике 3.3 из 3-амино-2-бромпиридина, при 50°C), 72%(по методике 3.3 из 3-амино-2-йодпиридина, при



40°C) Светло-бежевый порошок. $t_{пл}=136-137\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 – 8.01 (m, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (p, $J = 3.4, 3.0$ Hz, 3H), 7.06 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 144.33, 140.15, 131.83, 128.87, 128.59, 128.43, 123.86, 122.40, 121.08, 94.81, 85.18.

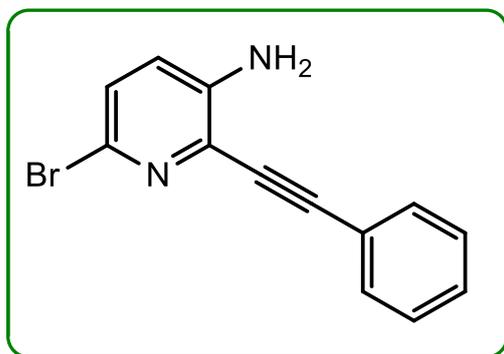
3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридин(3b). Получено, при добавлении 2,5 эквивалентов фенилацетилена. Выход составил 71%(по методике 3.3 из 3-амино-2,6-дибромпиридина при температуре 50°C), 74%(по методике 3.3 из 3-амино-2,6-дииодпиридина, при температуре 40°C).



Светло коричневый порошок. $t_{пл}=159-160\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.59 (ddd, $J = 9.0, 5.7, 2.3$ Hz, 4H), 7.44 – 7.31 (m, 7H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

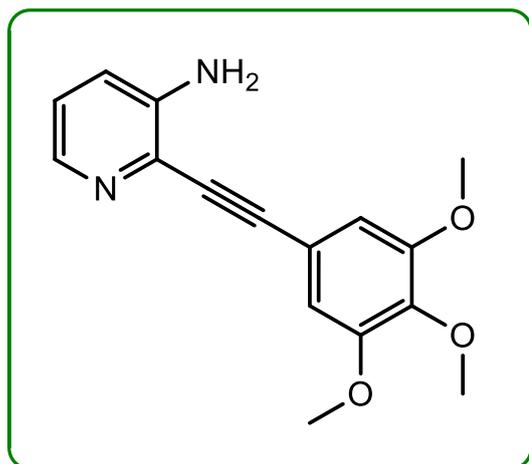
Chloroform-*d*) δ 143.75, 133.04, 131.90, 131.82, 129.06, 128.69, 128.47, 128.45, 128.31, 127.84, 122.84, 122.14, 120.99, 95.24, 88.67, 87.25, 84.58. Найдено m/z : 295.1232 рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]$ 295.1230.

3-амино-6-бром-2-(фенилэтинил)пиридин(3с).[64] Получено при комнатной температуре, при добавлении 1,1 эквивалентов алкина. Выход составил 65% (по методике 3.3. из 3-амино-6-бром-2-иодпиридина)



Бежевый порошок. $t_{пл}=134-135\text{ }^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 7.22 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 143.35, 131.92, 129.29, 128.70, 128.59, 128.49, 128.13, 124.52, 121.81, 96.74, 83.82.

3-амино-2-(3,4,5-триметоксифенилэтинил)пиридин(3d). Получено при температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, при добавлении 1,1 эквивалента 3,4,5-триметоксифенилацетилена.



Желтоватые кристаллы. $t_{пл}=137-138\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выход составил 65%. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 (dd, $J = 4.1, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.89 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 153.15, 144.19, 140.21, 139.41, 128.55, 123.83, 121.14, 117.30, 109.16, 94.97, 84.28, 60.99, 56.24. Найдено m/z : 285.1222 рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]$

285.1234

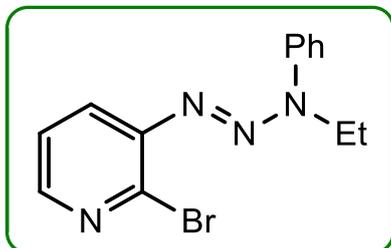
3.4 Получение триазенов из галогенпроизводных 3-аминопиридина

Ход синтеза: в стакан объемом 100 мл поместили 2 ммоль галогенпроизводного 3-аминопиридина, добавили 3,5 мл воды и 2 мл серной кислоты и обработали смесь на ультразвуковой бане до равномерного распределения субстрата, после нагревали до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, по достижении данной температуры оставили на 2 мин, затем получившуюся суспензию оставили остывать до комнатной температуры, после поставили в холодильник, в это время приготовили раствор нитрита натрия в воде 0,152 г (1,1 экв. в 1 мл воды), сразу после растворения соли данный раствор убрали в холодильник, далее приготовили раствор *N*-этиланилина (0,266 г (1,1 экв.) в 1,5

мл воды+1,5 мл этанола+1,5 мл серной кислоты), приготовленный раствор убрали в холодильник. Суспензию соли амина поставили на ледяную баню с солью (до -5°C) на 15 мин, также поступили с остальными двумя растворами, после к раствору суспензии медленно при перемешивании стеклянной палочкой (в течении 5 мин) приливали раствор нитрита натрия. Затем в течении 5 мин осуществлялось перемешивание данного раствора стеклянной палочкой, после в полученную смесь медленно вылили раствор *N*-этиланилина и перемешивали еще в течении 10 мин, затем медленно при перемешивании стеклянной палочкой вылили реакционную массу в охлажденный раствор ацетата натрия (3 г на 11 мл воды). Выпал осадок.

Очистка: Осадок отфильтровали на фильтре Шотта, промыли 5 мл холодной воды. Затем сушили при 40 °C в течении ночи. Очищали методом препаративной жидкостной хроматографии на силикагеле. Элюент триэтиламин:гексан 1:6. После перекристаллизовывали из этанола.

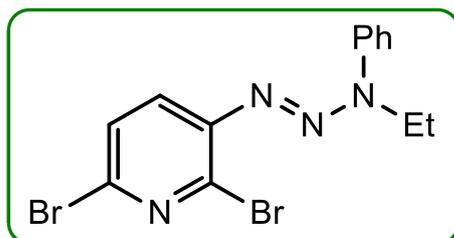
2-бром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридин (4a). Выход составил 62%(получен из 3-амино-2-бромпиридина).



Вязкая маслянистая жидкость желто-оранжевого цвета. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.20 (dd, $J = 4.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 147.04, 144.93, 143.66, 140.66, 129.39, 126.07, 124.59, 123.31, 117.41, 41.44, 10.88.

Найдено m/z : [M+Na] 327.0208 рассчитано для 327.0216

2,6-дибром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридин (4b). Выход составил 65%. Получен из 3-амино-2,6-дибромпиридина.

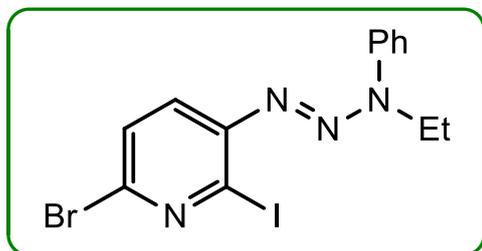


Красные кристаллы. $t_{\text{пл}} = 90-92$ °C $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 144.52, 143.59, 139.06,

136.32, 129.43, 128.00, 127.50, 124.93, 117.68, 41.82, 10.80. Найдено m/z : [M+Na] 404.9321 рассчитано для [M+Na] 404.9321,

6-бром-2-йод-3-(3-этил-3-фенил-1-трипизен-1-ил)пиридин (4с). Выход 65%.

Получен из 3-амино-6-бром-2-йодпиридина.



Красные кристаллы. $t_{пл} = 111-112$ °C. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 5H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.77,

143.54, 136.99, 129.44, 127.58, 126.20, 124.93, 119.34, 117.63, 41.99, 10.95. Найдено m/z : [M+Na] 452.9178 рассчитано для [M+Na] 452.9182

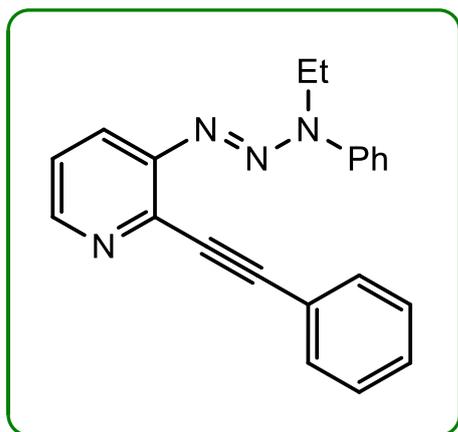
3.5 Реакция Соногаширы-Хагихары с галогенпроизводными триазенов

Ход синтеза: В виалу объемом 10 мл снабженную магнитной мешалкой поместили 2 ммоль, 1 экв. триазена, после чего добавили 1 мл Et_3N и 1 мл MeCN и поставили перемешиваться на 5 мин. до растворения исходного соединения. Затем при барботировании аргоном добавили последовательно CuI 0,038 г (0,2 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ 0,1156 г (0,1 ммоль, 0,05 экв.) и оставили перемешиваться на 15 мин. Далее добавили алкин 1.1 -2.5 экв. Затем смыли остатки реагентов и катализаторов со стенок 1 мл Et_3N и 1 мл MeCN, после чего закончили барботацию аргоном, закрыли крышкой реакционную систему и поставили нагреваться до 55°C при перемешивании в течении 3 часов. По истечении времени реакционную смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором хлорида аммония, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором хлорида аммония, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, добавили безводный сульфат магния. Оставили сушиться на ночь.

На следующий день через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв после его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе.

Очистка: очищали методом препаративной жидкостной хроматографии меняя элюирующую систему триэтиламин:гексан градиентом от 1:5 до 1:4. Реакционную смесь растворяли в 2 мл этилацетата, добавляли 100 мг силикагеля, после упаривали растворитель на ротаторном испарителе, затем полученный сухой остаток наносили на колонку.

1-(2-(фенилэтинил)пиридин-3-ил)-3-фенил-3-этилтриазен(5a). Получено из 2-бром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина при добавлении 1,1 эквивалента фенилацетилена. Выход составил 65%.



Твердое вещество оранжевого цвета. $t_{пл}=90-92^{\circ}\text{C}$.

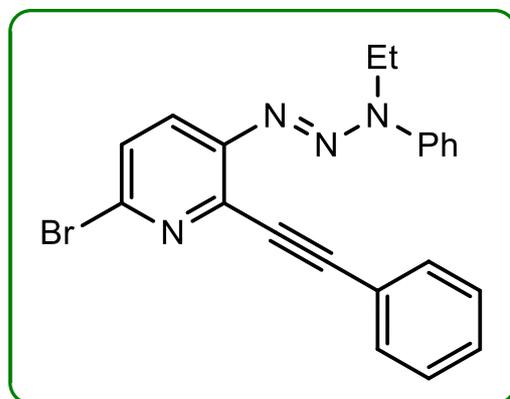
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.50 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dq, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 5H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 147.88, 147.71, 143.88, 139.18, 131.97, 129.36,

128.69, 128.34, 124.79, 124.30, 123.36, 123.04, 117.28, 93.73, 87.38, 41.09, 11.00.

Найдено m/z : 327.1597 рассчитано для $[\text{M}+\text{H}]$ 327.1604

1-(4-бром-2-(фенилэтинил)пиридин-3-ил)-3-фенил-3-этилтриазен(5b).

Получено при добавлении 1.1 эквивалента фенилацетилена из 6-бром-2-йод-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина(Выход 52%) и 2,6-дибром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина(Выход 19%).

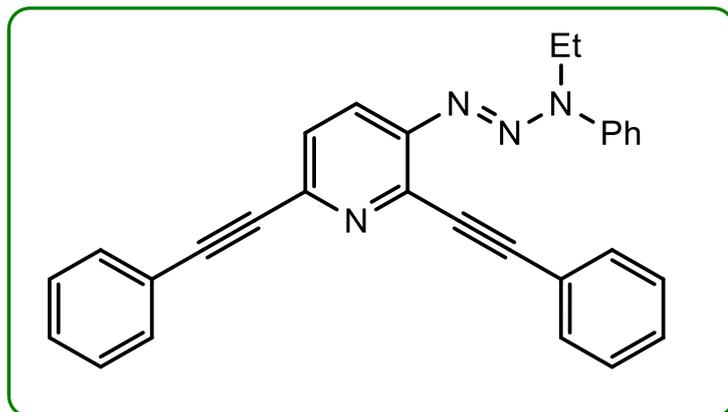


Оранжево-красный порошок. $t_{пл}=106-108^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 143.35, 131.92, 129.29, 128.70, 128.59, 128.49, 128.13, 124.52, 121.81,

96.74, 83.82. Найдено m/z : 427.0535 рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]$ 427.0529

1-(2,4-ди(фенилэтинил)пиридин-3-ил)-3-фенил-3-этилтриазен(5с). Получено из 2,6-дибром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина при добавлении 2.2 экв. фенилацетилена(55%), из бром-2-йод-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина при добавлении 1.1 экв. фенилацетилена(Выход 10%), из 2,6-дибром-3-(3-этил-3-фенил-1-триазен-1-ил)пиридина при добавлении 1.1 экв. фенилацетилена(Выход 34%).



Желтый порошок. $t_{пл}=140-142$ °C. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.35 (m, 8H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 146.87, 143.76, 140.98, 139.66, 132.09, 132.03, 129.40, 128.93, 128.80, 128.39, 128.36, 127.10, 124.67, 124.57, 122.94, 122.43, 117.46, 94.11, 89.80, 88.81, 87.01, 41.38, 11.03. Найдено m/z : 449.1726 рассчитано для $[M+Na]$ 449.1737

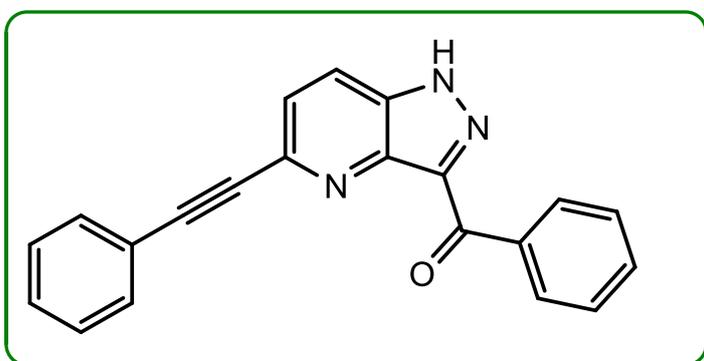
3.6.1.Диазотирование 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина

Ход синтеза: К суспензии исходного амина (1 ммоль, 1 экв) в смеси 1 мл диметилсульфоксида и 0,2 мл воды при -5 °C медленно при перемешивании добавили концентрированную серную кислоту (1 мл), перемешивали в течении 10 мин, затем добавляли раствор нитрита натрия 0,076 г.(1.1 ммоль, 1.2 экв) в 0,2 мл воды, получили желтый раствор, оставили перемешиваться на полчаса при -5 °C. Затем добавили 0,5 мл воды. Оставили перемешиваться на ночь. На следующий день выпал осадок. После реакцию смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, 20 мл насыщенным

раствором хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, добавили безводный сульфат магния. Оставили сушиться на ночь.

На следующий день через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв после его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Продукт очищали методом препаративной жидкостной хроматографии (элюирующая система этилацетат-гексан 1:3)

Фенил(5-(фенилэтинил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-ил)метанон(6). Выход составил 33%(методика 3.6.2 из 1-(2,4-ди(фенилэтинил)пиридин-3-ил)-3-фенил-3-этилтриазена), 13%(методика 3.6.1 из 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина)

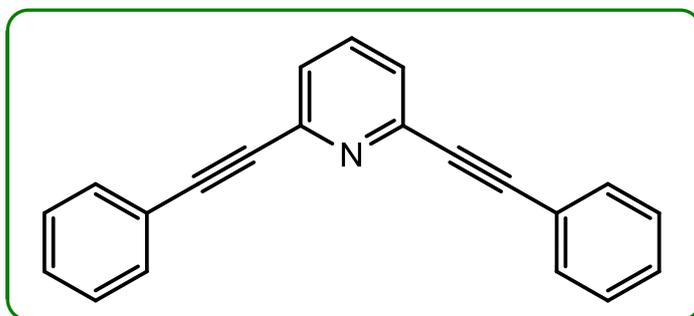


Белый порошок. $t_{пл}=156^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.29 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.79 – 7.64 (m, 4H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

187.84, 141.97, 140.33, 138.02, 133.42, 132.79, 132.24, 130.61, 130.01, 129.39, 128.82, 127.09, 125.70, 121.85, 120.63, 90.00, 88.70. Найдено m/z : 346.0959 рассчитано для $[\text{M}+\text{Na}]$ 346.0951, ИК-спектр: KBr (ν, cm^{-1}): 3133 (N-H); 2955, 2924, 2853($\text{H}-\text{C}_{sp2}$); 2219($\text{C}\equiv\text{C}$); 1648($\text{C}=\text{O}$)

2,6-ди(фенилэтинил)пиридин(7). Выход составил 5%. (методика 3.6.1, получен из 2,6-(дифенилэтинил)пиридина)



Белые кристаллы. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 6H), 7.48 (qd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 143.20, 138.18, 132.26, 130.16, 129.40,

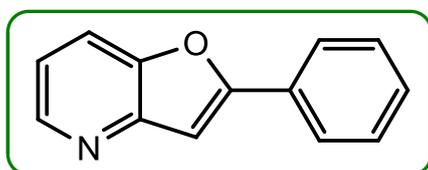
127.29, 121.57, 89.40, 88.73.

3.6.2. Циклизация триазена

Раствор исходного триазена (0,211 ммоль, 1 экв.) в 1,5 мл ацетона охлаждали на ледяной бане до +10 °С. Затем при интенсивном перемешивании быстро прикапывали концентрированную хлороводородную кислоту (0,5 мл). Циклизацию вели при комнатной температуре. После окончания реакции (через час, определяли по ТСХ) реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3*15 мл); объединенные органические слои промывали раствором щелочи до нейтральной реакции среды, сушили над хлоридом кальция.

На следующий день выпал осадок. После истечения времени реакционную смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, добавили безводный сульфат магния. Оставили сушиться на ночь.

На следующий день через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв после его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на ротаторном испарителе. Продукт очищали методом препаративной жидкостной хроматографии (элюирующая система этилацетат-гексан 1:3)



2-фенилфуоро[3,2-*b*]пиридин.(8) Выход составил

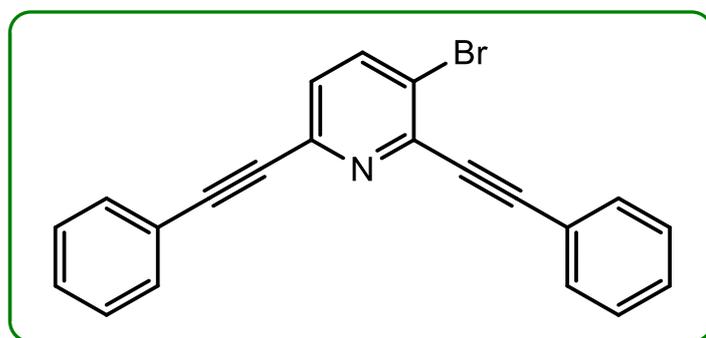
7% (методика 3.6.2 из 1-(2-(фенилэтинил)пиридин-3-ил)-3-фенил-3-этилтриазена). ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ

8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H). Найдено *m/z*: 196.0757 рассчитано для [M+H] 196.0757

3.6.3 Диазотирование 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина в среде уксусной и бромоводородной кислот

В виалу, объемом 10 мл снабженную магнитной мешалкой поместили 0,147 г (0.005 моль, 1 экв.) 3-амино-2,6-ди(фенилэтинил)пиридина, после чего медленно, при перемешивании, добавили 3мл охлажденной до 0 °С смеси уксусной и бромоводородной кислот в соотношении 1:1 (безводная смесь), затем ставили на ледяную баню и при перемешивании доводили температуры реакционной смеси до -5°С. После медленно добавляли 0,567 г (0,0055 моль, 1.1 экв.) третбутилнитрит, затем смесь перемешивали при -5°С в течение часа, после оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температура. На следующий день реакционную смесь переносили в делительную воронку на 250 мл, добавили 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 одномолярным раствором гидроксида натрия, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные водные фазы экстрагировали 50 мл этилацетата, полученную органическую фазу промывали 50 мл*2 одномолярным раствором гидроксида натрия, 20 мл насыщенным раствором хлорида натрия. Затем объединенные органические фазы перенесли в плоскодонную колбу на 250 мл, добавили безводный сульфат магния. Оставили сушиться на ночь.

На следующий день через фильтр Шотта избавились от осушителя, промыв после его 20 мл этилацетата. Растворитель удаляли при пониженном давлении на роторном испарителе. Продукт очищали методом препаративной жидкостной хроматографии (элюирующая система этилацетат-гексан 1:5)



3-бром-2,6-

ди(фенилэтинил)пиридин(9).

Белый порошок. Выход составил 32% ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m,

2H), 7.62 (ddd, *J* = 6.9, 3.8, 1.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 7H). Найдено *m/z*: 358.0225 рассчитано для [M+H] 358.0226

Список используемой литературы

1. A. Jordan, J.A. Hadfield, N.J. Lawrence, A.T. McGown, *Med. Res. Rev.*, **1998**, 18, 259–296
2. E. Hamel, *Med. Res. Rev.*, **1996**, 16(2), 207–231
3. L. Vincent, P. Kermani, L. M. Young, J. Cheng, F. Zhang, K. Shido, G. Lam, H. Bomp. ais-Vincent, Z. Zhu, D. J. Hicklin, P. Bohlen, D. J. Chaplin, C. May, S. Rafii, *Journal of Clinical Investigation*, **2005**, 115(11), 2992-3006
4. G.R. Pettit, M.R. Rhodes, D.L. Herald, E. Hamel, J.M. Schmidt, R.K. Pettit, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 12, 4087–4099
5. A. Dowlati, K. Robertson, M. Cooney, W. P. Petros, M. Stratford, J. Jesberger, N. Rafie, B. Overmoyer, V. Makkar, B. Stambler, A. Taylor; J. Waas; J. S. Lewin; K. R. McCrae; S.C. Remick, *Cancer Res.*, **2002**, 62, 3408–3416
6. K. Hori, S. Saito, Y. Nihei, M. Suzuki, Y. Sato, *Japanese Journal of Cancer Research*, **1999**, 90(9), 1026-1038
7. Y. Kong, J. Grembecka, M. C. Edler, E. Hamel, S. L. Mooberry, M. Sabat, J. Rieger, M.L. Brown, *Chem. Biol.*, **2005**, 12(9), 1007–1014
8. K. Ohsumi, T. Hatanaka, K. Fujita, R. Nakagawa, Y. Fukuda, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3153-3158.
9. L. Wang, K.W. Woods, Q. Li, K.J. Barr, R. W. McCroskey, et al., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 1697-1711
10. G.C. Tron, F. Pagliai, E. Del Grosso, A.A. Genazzani, G. Sorba, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3260-3268
11. B.L. Flynn, G.P. Flynn, E. Hamel, M.K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2341-2343
12. N.H. Nam, Y. Kim, Y.J. You, D.H. Hong, H.M. Kim, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 3073-3076
13. S. L. Gwaltney, H. M. Imade, K. J. Barr, Q. Li, L. Gehrke, R. B. Credo, R. B. Warner, J.Y. Lee, P. Kovar, J. Wang, M. A. Nukkala, N. A. Zielinski, D. Frost, S.-C. Ng, H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11(7), 871-874;
14. N.J. Lawrence, D. Rennison, M. Woo, A.T. McGown, J.A. Hadfield, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11(1), 51-54

15. D. Alloatti, G. Giannini, W. Cabri, I. Lustrati, M. Marzi, A. Ciacci, G. Gallo, M. Ornella Tinti, M. Marcellini, T. Riccioni, M.B. Guglielmi, P. Carminati, C. Pisano, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51(9), 2708-2721;
16. H. Hsieh, J. Liou, J. Chang, C. Chang, U.S. Pat. Appl. Publ., **2003**, 31. Pub. No.: US 2003/0195244 A 1
17. C.C. Kuo, H.-P. Hsieh, W.-Y. Pan, C.-P. Chen, J.-P. Liou, S.-J. Lee, Y.-L. Chang, L.-T. Chen, C.-T. Chen, *Cancer Res.*, **2004**, 64, 4621–4628;
18. J.-X. Duan, X. Cai, F. Meng, L. Lan, C. Hart, M. Matteucci, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2007**, 50(5), 1001–1006
19. V. v. Richter, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1883, 16(1), 677–683.
20. J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do C. Carreiras, E. Soriano, *Chemical Reviews*, **2009**, 109(6), 2652–2671
21. G. G. Yakovenko, O. A. Lukianov, A. V. Bol'but, M. V. Vovk., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2019**, 55(4-5), 379–385.
22. G.G. Yakovenko, L.N. Saliyeva, E.B. Rusanov, I.S. Donchak & M.V. Vovk, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2021**, 57, 1137–1145
23. G.G. Yakovenko, O.A. Lukianov, M.S. Yagodkina-Yakovenko, A.V. Bol'but, M.V. Vovk, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2020**, 56, 347
24. J. Kehler, L. K. Rasmussen, M. Langgard, M. Jessing, P.J. Vieira Vital, K. Juhl, M. Marigo, US Patent 20180179200
25. H. M. Ibrahim, H. Behbehani, S. Makhseed, & M.H. Elnagdi, *Molecules*, **2011**, 16(5), 3723–3739.
26. Juhl, Karsten; et al, World Intellectual Property Organization, WO2019121885 A1 **2019-06-27**
27. Kehler, Jan; et al, World Intellectual Property Organization, WO2019121840 A1 **2019-06-27**
28. Juhl, Karsten; et al, United States, US20190185489 A1 **2019-06-20**
29. M. Nayak, S. Batra, *RSC Advances*, **2012**, 2(8), 3367.
30. Ha, Jae Du; et al, KR2010057433 A **2010-05-31**
31. J. Kehler, L.K. Rasmussen, M. Langgaard, M. Jessing; P.J.V. Vital, K. Juhl, M. Marigo, World Intellectual Property Organization, WO2019121840 A1 2019-06-27

32. A.-H. Li, D. Beard, H. Coate, A. Honda, M. Kadalbajoo, A. Kleinberg, R. Laufer, K. Mulvihill, A. Nigro, P. Rastogi, D. Sherman, K. Siu, A. Steinig, T. Wang, D. Werner, A. Crew, M. Mulvihill, *Synthesis*, **2010**, 1678
33. F. M. A. El-Taweel, *Bulletin Des Sociétés Chimiques Belges*, **2010**, 104(9), 567–572.
34. F. Eltaweel, A.A. Elagamey, *International Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 03(01), 58-70
35. E. Ajello, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1971**, 8(6), 1035–1037.
36. A. McDonald, et al, World Intellectual Property Organization, WO2018011628 A1 **2018-01-18**
37. P.M. Blom, et al, World Intellectual Property Organization, WO2021224320 A1 **2021-11-11**
38. X.-f. Lin, et al, World Intellectual Property Organization, WO2005016892 A1 **2005-02-24**
39. K. Nagai, et al, World Intellectual Property Organization, WO2014017643 A1 **2014-01-30**
40. K. Nagai, et al, World Intellectual Property Organization, WO2012102405 A1 **2012-08-02**
41. J. Beatty, et al, World Intellectual Property Organization, WO2020046813 A1 **2020-03-05**
42. T. Tsuchiya, M. Enkaku, H. Sawanishi, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1979**, 27(9), 2188–2193.
43. S. F. Vasilevsky, E.V. Tretyakov, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 775.
44. S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, H. D. Verkruijsse, *Synthetic commun.*, **1994**, 24, 1733-1736;
45. . L. G. Fedenok, M. S. Shvartsberg, V. S. Bashurova, G. A. Bogdanchikov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1, 67–69;
46. A. Goeminne, P. J. Scammells, S. M. Devine, B. L. Flynn, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51(52), 6882–6885
47. S. Bräse, S. Dahmen, J. Heuts, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40(34), 6201–6203.
48. O. V. Vinogradova, V. N. Sorokoumov, S. F. Vasilevsky, I. A. Balova, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48(28), 4907–4909

49. O. V. Vinogradova, V. N. Sorokoumov, I. A. Balova, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50(46), 6358–6360
50. N. A. Danilkina, E. G. Gorbunova, V. N. Sorokoumov, I. A. Balova, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 48(11), 1424–1434
51. N. A. Danilkina, N. S. Bukhtiarova, A. I. Govdi, A. A. Vasileva, A. M. Rumyantsev, A. A. Volkov, I. A. Balova, *Molecules*, **2019**, 24(13), 2386
52. E. V. Tretyakov, S.F. Vasilevsky, *Heterocyclic Communications*, **1998**, 4(6).
53. Г.Р. Березина, Г.П. Шапошников, “Химия гетероциклических соединений”, Иваново, **2014**
54. V. Cañibano, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz-Tejedor, M. C. Carreño, *Synthesis*, **2001**, 14, 2175–2179.
55. C. Koradin, , W. Dohle, , A. L. Rodriguez, , B. Schmid, , P. Knochel, , *Tetrahedron*, **2003**, 59(9), 1571–1587.
56. *Виноградова О.В.*, Синтез и реакции циклизации орто-алка-1,3-диинил замещенных арилдиазониевых солей, дис. кан. хим. наук, 02.00.03, 2007
57. Бабушкина А.А., Циклизация *виц*-алкинилфункционализированных солей арендиазония как удобный инструмент направленного структурного дизайна, маг. дис., 04.04.01, 2022
58. V.N. Mikhaylov, A.O. Pavlov, Y.V. Ogorodnov, D.V. Spiridonova, V.N. Sorokoumov, I.A. Balova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2020**, 56(7), 915–922
59. A.A. Babushkina, V.N. Mikhaylov, A.S. Novikov, V.N. Sorokoumov, M.A. Gureev, M.A. Kryukova, A.O. Shpakov, Balova I.A., *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2022**, 58(89), 432–437
60. L. G. Fedenok, N. A. Zolnikova, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44(29), 5453–5455.
61. L. Han, Y. Zhang, W. Chen, X. Cheng, K. Ye, J. Zhang, Y. Wang, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 21, 4477–4480.
62. J.-X. Duan, X. Cai, F. Meng, L. Lan, C. Hart, M. Matteucci, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5, 1001–100
63. N. Zhou, L. Wang, D. W. Thompson, Y. Zhao, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1, 125–143.
64. K. C. Majumdar, S. Mondal, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48(39), 6951–6953.