

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2023 р.

**ДІАЗОКЕТОНИ, ПОХІДНІ А-АМІНОКИСЛОТ (AADDK), ЯК  
СИНТОНИ ДЛЯ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студента спеціальності 102 Хімія

**Павловської Юлії Валентинівни**

Науковий керівник від кафедри

професор кафедри супрамолекулярної хімії

**д.х.н. Маханькова Валерія Григорівна**

Робота виконана у відділі органічної хімії

Інституту органічної хімії НАН України

Під керівництвом д.х.н., проф. Волочнюк Д.М.

Оцінка захисту роботи

\_\_\_\_\_

Київ-2023

## АНОТАЦІЯ

Павловська Ю.В. Діазокетони, похідні  $\alpha$ -амінокислот (AADDK), як синтони для синтезу конденсованих імідазолів. – Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія «Хімія та наноматеріали»

У роботі була використана вже існуюча стратегія синтезу імідазопіридинів, продемонстрована можливість деструкції та відновлення піридинового циклу, також було підбрано нові умови реакцій. Отримані результати можуть бути використані для синтезу конденсованих імідазолів з діазокетонів з високою регіоспецифічністю та стереоселективністю.

**Ключові слова:** імідазопіридини, діазокетони, гетероциклічні сполуки, галогенкетони.

## ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
1.1. Імідазопіридин та його практичне використання.	5
1.2. Відомі методи синтезу імідазопіридину.	7
1.3. Методи синтезу $\alpha$ -галогенкетонів.	11
1.4. Висновки до розділу	15
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
РОЗДІЛ 2.-ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДІАЗОКЕТОНІВ, ПОХІДНИХ А-АМІНОКИСЛОТ (AADDK)	17
2.1. Дизайн цільових сполук.	17
2.2. Синтез діазокетонів.	18
2.3. Синтез біциклів.	20
2.4. Відновлення.	23
2.5 Деструкція.	25
2.6. Висновки до розділу.	26
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	40

## ВСТУП

Конденсовані гетероциклічні сполуки, такі як імідазопіридини, є важливим класом органічних сполук. Вони мають широкий спектр практичного застосування, включаючи медичну хімію, агрохімію та матеріалознавство.

У сфері агрохімії імідазопіридинові сполуки використовуються як інсектициди та фунгіциди для захисту рослин від шкідників та хвороб.

Також імідазопіридинові сполуки можуть бути використані для створення полімерних матеріалів з підвищеною термостійкістю та механічними властивостями [1].

Крім зазначених вище застосувань, ці сполуки мають інші важливі властивості, які дозволяють використовувати їх в широкому колі прикладних задач. Так, деякі імідазопіридинові сполуки можуть взаємодіяти з білками, які контролюють молекулярні інструменти клітини, що забезпечує їх використання в дослідженнях клітинного циклу та поділу клітин. Також можуть бути використані як каталізатори хімічних реакцій та як компоненти електронних пристроїв, зокрема, органічних світлодіодів [2].

Але найчастіше похідні цих сполук використовуються у медичній хімії. Вони можуть проявляти протигрибкову, антибактеріальну, протипухлинну, жарознижувальну, противиразкову, анксиолітичну, кардіостимулюючу та антиостеопоротичну дію [1].

Саме завдяки такому різноманітному спектру використання актуальність розробки нових, або розширення синтетичного потенціалу старих методів досі не втратило свою актуальність.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Імідазопіридин та його практичне використання

Як було зазначено вище, імідазопіридини - азотовмісні конденсовані біциклічні гетероциклічні сполуки, вважаються привілейованими каркасами в галузі медичної хімії завдяки їхній здатності виявляти широкий спектр фармакологічної активності.[1].

Наприклад, деякі імідазопіримідини, такі як 3-аміно-2-імідазолін, демонструють протигрибкову та протимікробну активність, в той час як інші, такі як мібофенін, мають протипухлинну активність та використовуються як антиканцерогенні агенти.[2]

Також, деякі імідазопіримідини, наприклад, селективні інгібітори імідазолінкіназ, які регулюють сигнальний шлях ростових факторів, використовуються у лікуванні раку та інших захворювань.

Тож імідазопіридинові сполуки входять до складу багатьох лікарських препаратів, декілька прикладів практичного використання:

1) Золпідем.

Золпідем **1** - це лікарський засіб, який відноситься до групи снодійних та седативних засобів. Він використовується для лікування безсоння та інших порушень сну, а також як анксиолітик (засіб для зниження тривоги).

Золпідем належить до класу бензодіазепінів, але має відмінні властивості від інших ліків цього класу (рис.1). Він має більш коротку тривалість дії та менші седативні властивості, що дозволяє йому бути ефективнішим у лікуванні безсоння. [3]

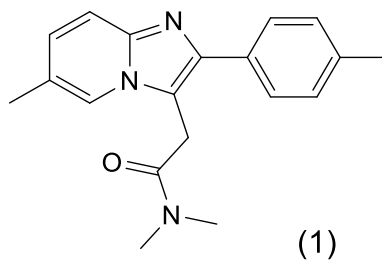


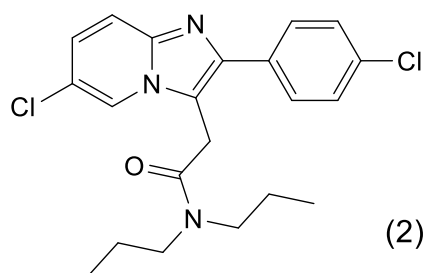
Рис.1. Структурна формула Золпідему[3].

2) Алпідем.

Алпідем **2**, що відомий під торговою маркою Anapxyl, є небензодіазепіновим анксиолітиком, який деякий час використовувався для лікування тривожних розладів, але більше не продається (рис.2).

Алпідем — це небензодіазепін із сімейства імідазопіридинів, структурно споріднений Z-препарату золпідем, і діє як позитивний алостеричний модулятор бензодіазепінового сайту рецепторного комплексу до GABA<sub>A</sub>-рецепторів. Проте, на відміну від золпідему, Алпідем у звичайних терапевтичних дозах має анксиолітичну дію, а не седативну або снодійну дію.

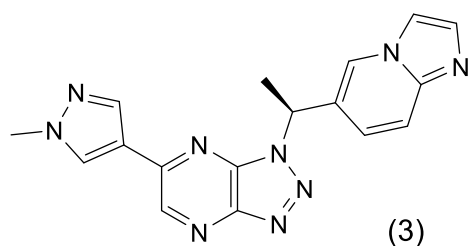
Алпідем був вперше описаний у 1982 році і був представлений для медичного використання у Франції в 1991 році. Він також розроблявся для використання в інших країнах у 1990-х роках, але розробку було припинено, і препарат ніколи не продавався в інших країнах. [4]



**Рис.2.** Структурна формула Алпідему [4].

### 3) Саволітиніб.

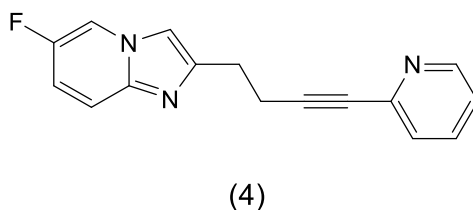
Саволітиніб (Savolitinib) **3** - це експериментальний препарат, який розробляється як потенційний лікарський засіб для лікування деяких форм раку (рис.3). Він є інгібітором протеїну MET (мет), який зазвичай активується при патологічних змінах, наприклад, в ракових клітинах. Застосування саволітинібу може призвести до зменшення росту і поширення ракових клітин, зниження ризику розвитку резистентності до лікування та поліпшення прогнозу для пацієнтів. На даний момент саволітиніб перебуває на різних стадіях клінічних випробувань для лікування різних типів раку, включаючи рак нирки, легенів та головного мозку.[5]



**Рис.3.** Структурна формула Саволітинібу[5].

1) Дипраглюрант.

Дипраглюрант (Dipraglurant)<sup>4</sup> – це негативний алостеричний модулятор рецептора mGlu5, який розробляється AddexTherapeutics для лікування дискінезії, спричиненої леводопою (PD-LID) при хворобі Паркінсона (рис.4). Станом на 2014 рік він знаходиться на фазі II клінічних випробувань для цього показання. AddexTherapeutics також досліджує препарат дипраглюранту з пролонгованим вивільненням для лікування непаркінсонічної дистонії.[6]

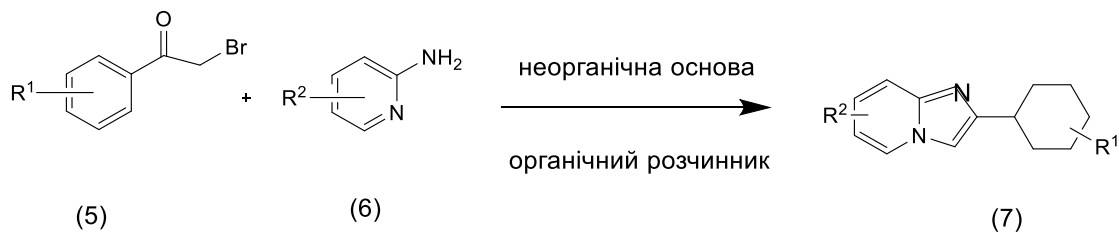


**Рис.4.** Структурна формула Дипраглюранту [6].

Це не повний список ліків з імідазопіридином, але ці приклади демонструють важливі ліки для медицини та сьогодення.

### 1.2. Відомі стратегії синтезу імідазоазинів

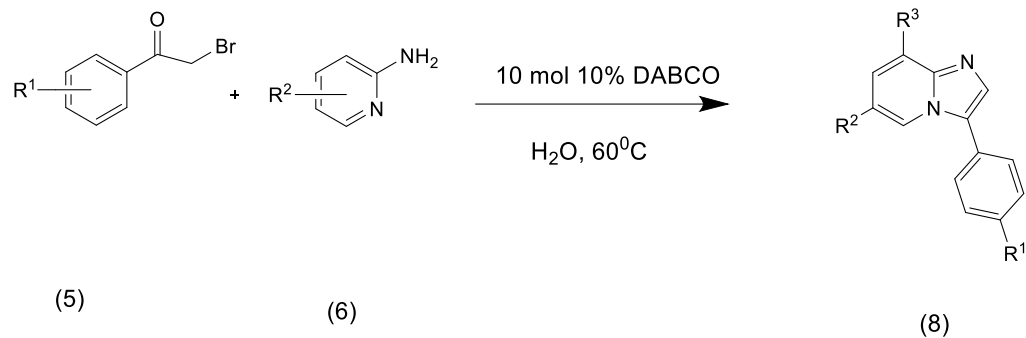
Один з найвідоміших загальних методів синтезу імідазоазинів, базується на внутрішномолекулярній циклізації галогенкетонами аміноазинів **6** (схема 1).[8]



R<sup>3</sup>

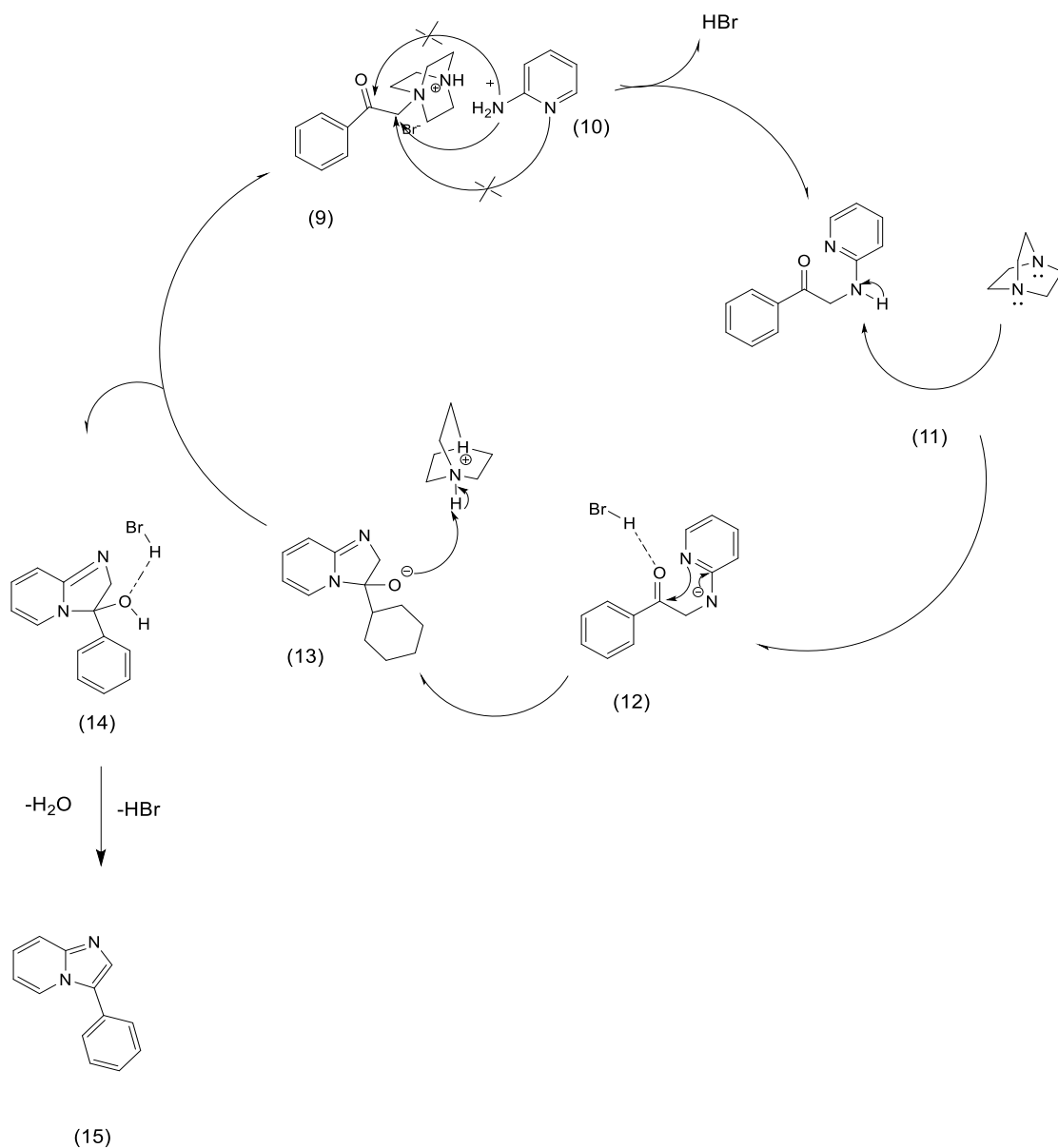
### Схема 1. Синтез 2-арил-імідазо[1,2-а]піридинів [8].

Схема 1 демонструє, як приклад, реакцію між фенациломбромідом і 2-амінопіридином, зазвичай цей метод не вимагає використання специфічних умов або каталізу. Проте є досить чутливим до природи вихідних сполук та накладає деякі обмеження до функціональних та/або захисних груп у обох компонентах. [8]



### Схема 2. Синтез з використанням DABCO [9, 10].

Іншою за результатом, але дуже схожою с першого погляду стратегією синтезу є реакція з використанням DABCO, або інколи КОН. Механізм реакції з використанням DABCO полягає в тому, що DABCO взаємодіє з галогенокетоном, утворюючи сольовий комплекс. Після цього проміжний продукт реагує з метанолом, що призводить до утворення імідазопіридину (схеми 2 та 3). Комплекс між DABCO та біс-(2-хлороетил)аміном забезпечує більш ефективно дехлорування та зменшує кількість продуктів гідролізу, як наприклад при використанні КОН. [9, 10].

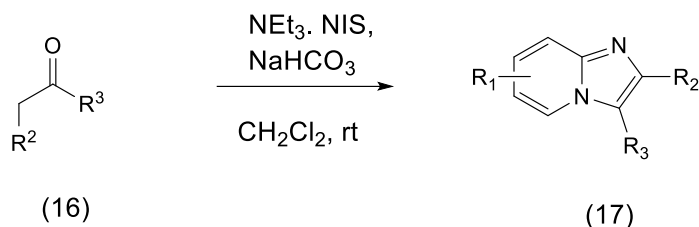


**Схема 3.** Механізм реакції синтезу імідазоазинів з DABCO [11].

Більш пізні роботи проводять ще ємнішню еволюцію наведених вище методів синтезу імідазопіридинів. У них галогенокетон генерується із карбонільної сполуки *in situ* із використанням триетиламіну (Et<sub>3</sub>N) як каталізатора. [12]

У цій реакції на першому етапі карбонільна сполука реагує з N-йодосукцинімідом із утворення відповідного йодокетону. Який, зважаючи на загальні уявлення про механізм реакції SN<sub>2</sub>, є дуже активним алкілюючим агентом, але при цьому є край мало стабільною сполукою. Далі за участю Et<sub>3</sub>N утворюється імінієва сіль, яка далі реагує з аміноазіном, що приводить до утворення імідазопіридину **17** (схема 4).

Цей метод синтезу має кілька переваг порівняно з іншими методами, такі як простота, швидкість та високий вихід продукту. Крім того, використання каталізатора Et<sub>3</sub>N дозволяє отримувати імідазопіридини високої чистоти без утворення більш складних продуктів.

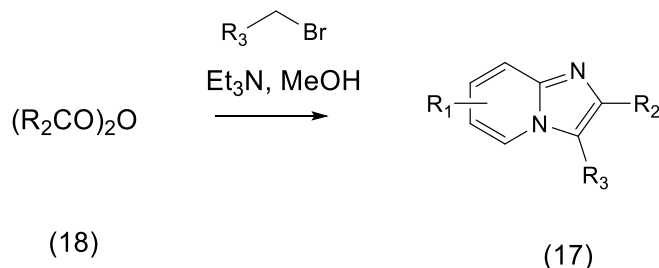


**Схема 4.** Механізм синтезу з карбонільних сполук [12].

Кронке та співавтори досліджували можливість використання бензил-2-імінопіридинів та карбонових ангідридів для синтезу різноманітних імідазопіридинових похідних.

Метод полягає в тому, що бензил-2-імінопіридини реагують з карбоновими ангітридами **18**, що приводить до утворення імідазопіридинових похідних **17** (схема 5). У реакції можна використовувати ангітриди різних карбонових кислот, що дозволяє отримувати широкий спектр імідазопіридинових похідних з різноманітними фармакологічними властивостями.[13]

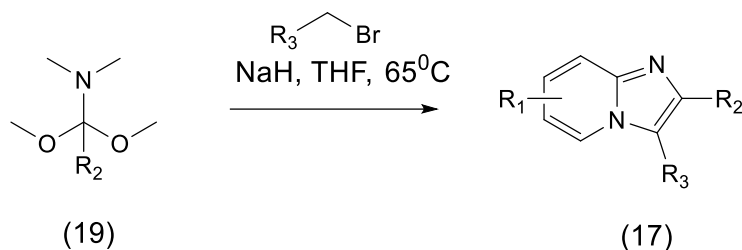
Цей метод синтезу має переваги тому, що володіє такими характеристиками як простота, швидкість та високий вихід продукту. Крім того, використання бензил-2-імінопіридинів як вихідної сполуки дозволяє отримати імідазопіридинові похідні з різними замісниками у позиції 1, що не завжди доступно в інших методах.



**Схема 5.**Схема синтезу з ангітридами карбонових кислот [13].

Останнім прикладом стратегії синтезу є метод Вюртвайна, що включає опосередковану основами  $\beta$ -електронну циклізацію (схема 6). У цьому методі використовують аліфатичні аміни **19**, які перетворюються на іміни у присутності каталізатора. Далі імінокетони реагують з нуклеофільними агентами, такими як аміни з утворенням імідазопіридинів. [14]

Особливістю цього методу є те, що  $\beta$ -електронний циклізаційний етап відбувається опосередковано, тобто він не відбувається безпосередньо між двома реагентами, а залежить від наявності основи, яка забезпечує процес перенесення протону з аміно- на кетонну групу. Це дозволяє уникнути утворення неочікуваних продуктів та забезпечити вищий вихід цільової імідазопіридинової сполуки.



**Схема 6.** Синтез методом Вюртвайну [14].

Серйозні екологічні проблеми у сучасному світі спонукають вчених шукати максимально безпечні для навколишнього середовища синтетичні стратегії. [7]

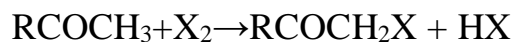
### 1.3. Методи синтезу $\alpha$ -галогенкетонів

Галогенкетони - це клас органічних сполук, які містять один або декілька атомів галогену, зв'язані з вуглецевим атомом, який також зв'язаний з кетонною групою ( $\text{C}=\text{O}$ ). Вони мають важливі застосування у виробництві фармацевтичних препаратів, як реагенти для синтезу різноманітних органічних сполук та як розчинники у хімічній промисловості. Нижче розглянемо декілька методів синтезу галогенкетонів:

#### 1) Реакція галогенування кетонів.

Галогенування кетонів можна виконати за допомогою хлору, бромово або йоду в присутності кислоти, наприклад, фосфорної або тіофосфорної. У цьому

методі кетон реагує з галогеном у присутності кислоти, що призводить до заміщення одного з атомів водню галогеном. Цей метод дозволяє отримувати різні галогенкетони з високим виходом. [15]



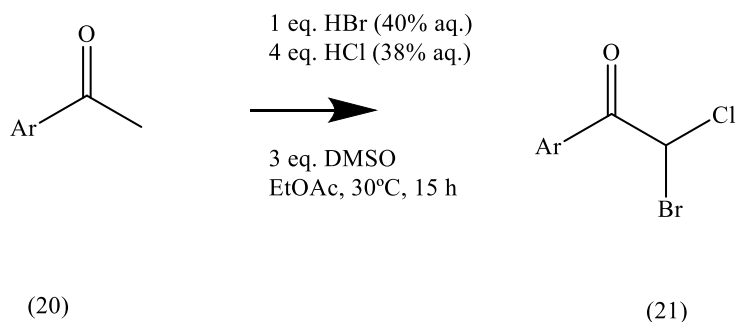
**Схема 7.** Схема реакції галогенування кетонів [15].

Але пряме галогенування з використанням вільних галогенів дуже часто призводить до побічних реакцій, що призводять до полігалогенування та/або до реакцій із іншими функціональними або захисними групами, і тому їх використання обмежене. [16,17]

Особливу увагу у роботі приділяється методу синтезу, зокрема,  $\alpha$ -бромкетонів. Можна виділити декілька популярних та продуктивних методів:

2) Комбінація диметилсульфоксиду, HCl та HBr.

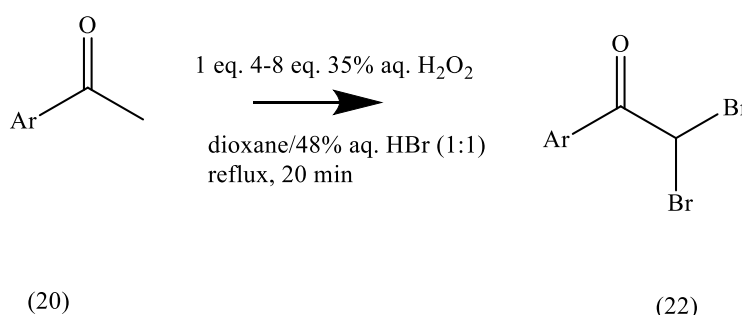
Ця комбінація забезпечує м'яке, ефективне та практичне гемінальне гетеродигалогенування метилкетонів (схема 8). Цей зручний метод може бути корисним для складання бромхлорметильних груп у відкритті ліків. У цій реакції DMSO використовується як розчинник та активатор, взаємодіючи з HCl та HBr, що приводить до утворення сполук **21**. Ці сполуки можуть електрофільно атакувати ацетофенон або бензоїн, щоб утворити бромкетон. Метод синтезу бромкетонів за допомогою комбінації диметилсульфоксиду, HCl та HBr є ефективним, оскільки диметилсульфоксид вважається потужним апротонним розчинником, у якому можна розчинити різні класи органічних сполук, в тому числі кетони та альдегіди. [18] °



**Схема 8.** Схема гемінальне гетеродигалогенування метилкетонів [18].

3) Арилетанони.

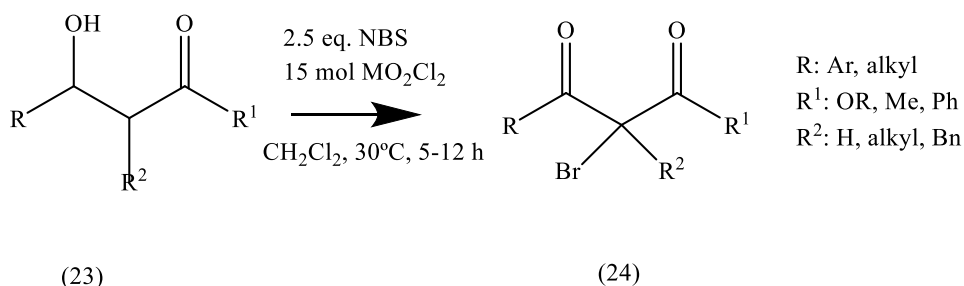
1-Арилетанони **20** та споріднені сполуки швидко бромуються в діоксані водною системою  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HBr}$ , що призводить до заміни двох атомів водню в метильній групі на бром **22** (схема 9). Метод з використанням арилетанонів є ефективним, оскільки ці сполуки є досить доступними, їх легко можна одержати з використанням різноманітних методів. Крім того, в цьому методі використовуються безвідходні процеси, що робить його більш екологічно чистим. Також, він дає можливість синтезувати широкий спектр бромокетонів з різноманітними арильними та гетероарильними замісниками, що робить його досить універсальним методом. [19]



**Схема 9.**Схема синтезу з Арилетанонами[19].

4) Метод з NBS та  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$ .

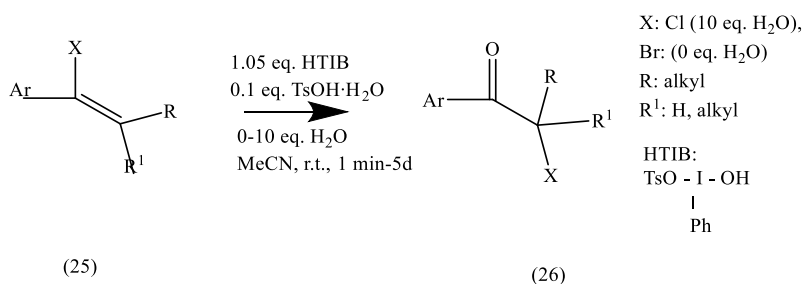
Ефективне одnoreакційне перетворення  $\beta$ -гідроксикарбонільних сполук **23** у  $\alpha$ -бромовані 1,3-дикарбонільні сполук досягається з  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$  у присутності N-бромсукциніміду та перекису водню (схема 10). Цей метод дозволяє отримати бромокетони **24** з високим виходом та селективністю, зберігаючи інші функціональні групи в молекулі. Усі реакції проводяться в м'яких умовах і забезпечують добрі виходи. У бензильних та алілійних положеннях бромовання не відбувається. [20]



**Схема 10.**Схема синтезу з NBS та  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$ [20].

5) НТІВ реагент для ефективного синтезу бромокетонів.

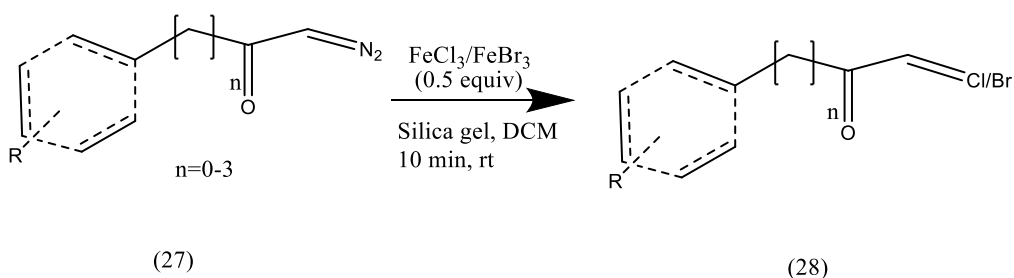
НТІВ(1-гідрокситетразол-5-іл)імідазол-1-ід) опосередковує окислювальну транспозицію вінілгалогенідів **25** для отримання  $\alpha$ -галогенкетонів **26** як корисних і полівалентних синтетичних прекурсорів (схема 11). Реакція протікає в одну стадію і дозволяє отримувати  $\alpha$ -бромовані 1,3-дикарбонільні сполуки з високим виходом та чистотою продукту.[21]



**Схема 11.** Ефективний синтез  $\alpha$ -бромкетонів з НТІВ [21].

#### б) Синтез із діазокетонів.

Декілька років тому було розроблено ефективний і м'який метод синтезу  $\alpha$ -галогенметилкетонів з  $\alpha$ -діазокетонів (схема 12) із використанням хлориду або броміду заліза як джерела галогену та силікагелю як джерела водню, з достатнім або високим виходом.



**Схема 12.** Схема синтезу галогенкетонів із діазокетонів [22].

#### 7) НТІВ реагент для ефективного синтезу бромкетонів.

Групи замісників зазвичай мали незначний вплив на вихід. Проте субстрат, що містить нітрогрупу, генерує найвищий вихід, з відповідним виділенням бажаного продукту **3e** з виходом 95%. Було доведено також, що алкільовані сполуки є придатними субстратами. [23].

Розглянувши декілька методів синтезу та проаналізувавши літературу, можна виділити декілька головних недоліків використання галогенкетонів:

#### 1) Токсичність:

Більшість галогенкетонів є токсичними і можуть бути шкідливими для здоров'я людини та навколишнього середовища. Вони можуть бути лакриматорами, тобто спричиняти подразнення очей і слизових оболонок. Наприклад, хлороацетофенон (CN) є одним з найбільш відомих лакриматорів, який використовується в поліцейських сльозогінних гранатах. Також інші галогенкетони можуть мати подібний ефект на організм людини при контакті з ними. Тому необхідно дотримуватись заходів безпеки при роботі з цими сполуками.[24]

#### 2) Нестабільність:

Галогенкетони можуть бути нестабільними при зберіганні через те, що галогенований карбонільний каркас може бути більш реактивним порівняно зі звичайними карбонільними сполуками. Нестабільність може бути спричинена такими факторами, як невідповідні умови зберігання, взаємодія з повітрям або вологою, вплив світла або тепла, взаємодія з іншими хімічними речовинами тощо. Оскільки галогенкетони можуть бути більш реактивними, ніж інші карбонільні сполуки, вони можуть проявляти нестабільність навіть при зберіганні у належних умовах.[25]

#### 3) Складність в отриманні чистої речовини:

Галогенкетони можуть бути складні для отримання в чистому стані через їхню реакційну активність і нестабільність. Причини можуть включати утворення небажаних побічних продуктів, псування з часом, важкість очищення та інші фактори. [26]

#### 4) Вартість:

Галогенкетони можуть бути високо вартісними через складність їх синтезу та використання дорогих реагентів. Також, висока вартість може бути пов'язана з обмеженими можливостями отримання великих масштабів цих сполук. Однак, точна вартість галогенкетонів може залежати від багатьох факторів, таких як ринкові умови та доступність вихідних матеріалів. [27]

### 1.4. Висновки до розділу

Можна зробити висновок, що галогенокетони є дуже широко використовуваними у синтезі конденсованих імідазолів.

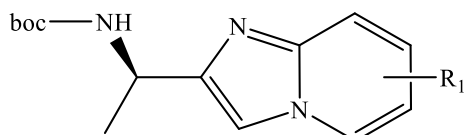
Виготовлення бромкетону з діазокетону може бути здійснене за допомогою різноманітних методів, наприклад, хімічного бромовання або реакції з фосфорилбромідом.

Всі ці методи відкривають широкі можливості по синтезу сполук ряду піразолоазинів. Але лімітовані фактори кожного метода не дають і досі вийти на універсальний метод, яким можна було б синтезувати сполуку із будь-яким набором замісників. Навіть наведене вище різноманіття методів синтезу не дозволяє синтезувати деякі специфічні набори сполук. Ця робота несе за собою мету закрити ще одну білу пляму у цій багатогранній темі.

## РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДІАЗОКЕТОНІВ, ПОХІДНИХ $\alpha$ -АМІНОКИСЛОТ (AADDK)

### 2.1. Дизайн цільових сполук

У першому розділі даної роботи було показано, що імідазопіридинові фрагменти **29** мають важливе значення в медицині (схема 1-4), тому їх синтез завжди представлятиме інтерес для хіміків.



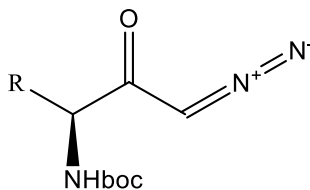
(29)

**Рис. 5.** Приклад імідазопіридинового фрагменту

Технологія генерування діазометану у проточному режимі, що розроблена протягом останніх років в Інституті органічної хімії, відкрила шлях для безпечного отримання похідних діазометану.

Узявши до уваги наведені у попередній частині недоліки галогенкетонів як «будівельних блоків» органічних сполук, було прийнято рішення по розробці методу циклізації останніх із аміноазинами *in situ*, минаючи стадію виділення.

Як модельну сполуку для дослідження було обрано ряд діазокетонів, похідних  $\alpha$ -амінокислот (AADDK) **30**, спираючись на можливість отримання моно- дифункціоналізованих сполук зі збереженням конфігурації хірального центру вихідної амінокислоти.



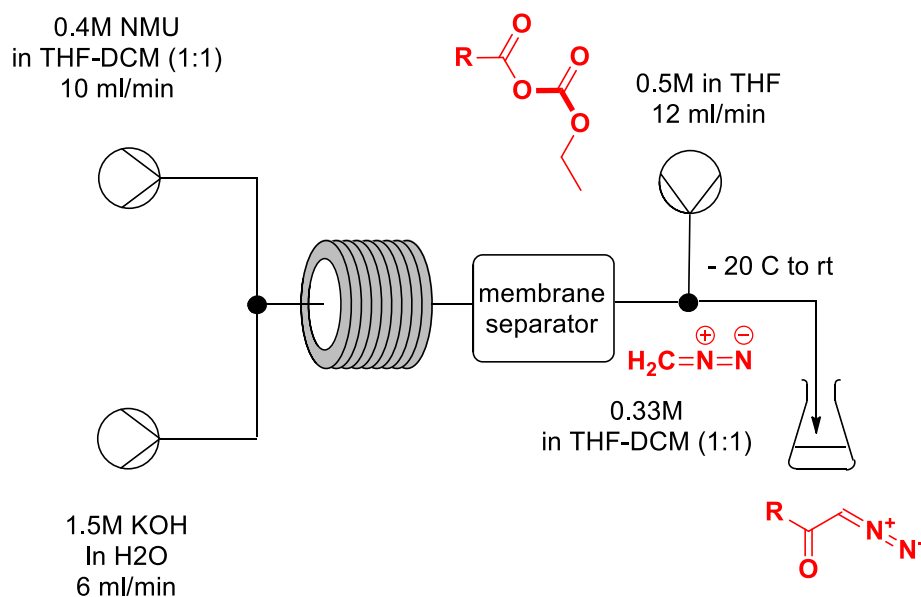
(30)

**Рис. 6.** Обраний діазокетон для роботи.

## 2.2. Синтез діазокетонів

Як вже було сказано вище, використання проточного реактора, дозволяє проводити синтези з діазометаном, який генерується та ацілюється в прочному режимі без накопичування вибухонебезпечних реагентів. Діазокетони в звичайних умовах – стабільні сполуки, та можуть зберігатися при нормальних умовах.

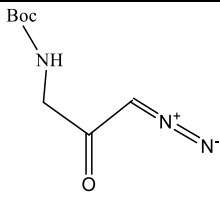
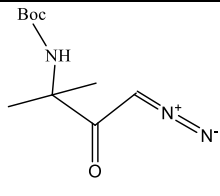
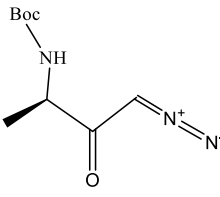
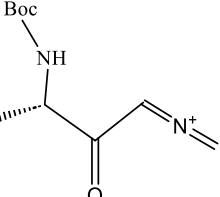
Сам діазокетон синтезується за схемою, наведеною на рис. 7. Спочатку змішують потік розчину N-нітрозно-N-метилсечовини в суміші ТГФ та ДХМ із потоком розчину КОН у охолоджуваному реакторі, ця реакційна суміш проходить через мембранний сепаратор. Далі при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  одночасно додається відповідна активована (у даному випадку змішаний ангідрид аміно- та карбонової кислоти) похідна аланіну в ТГФ до розчину діазометану в ТГФ-ДХМ, а на виході отримуємо бажаний діазокетон (схема 11).



**Рис. 7** Технологічна схема установки по синтезу діазокетонів.

Діазокетони, що було синтезовано за цією схемою, зображені у таблиці 1. Вибір саме цього ряду для роботи було обумовлено тим, що методики їх синтезу було напрацьовано в Інституті органічної хімії вже досить давно. Вони

є «носієм» додаткової функціоналізації із, зазвичай, збереженням оптичної чистоти подальших сполук. Їх виходить впевнено отримувати з дуже високим рівнем чистоти та використовувати як напівпродукти для різноманітних хімічних перетворень без додаткового очищення (наприклад, кристалізація, хроматографія тощо). Отримані для подальшої роботи діазокетони зображені у таблиці 1.

Сполука	Вихід %	Чистота %
 <p>(31)</p>	92	90
 <p>(32)</p>	76	85
 <p>(33)</p>	85	90
 <p>(34)</p>	84	90

**Таблиця 1.** Використані в роботі діазокетони

### 2.3. Синтез біциклів

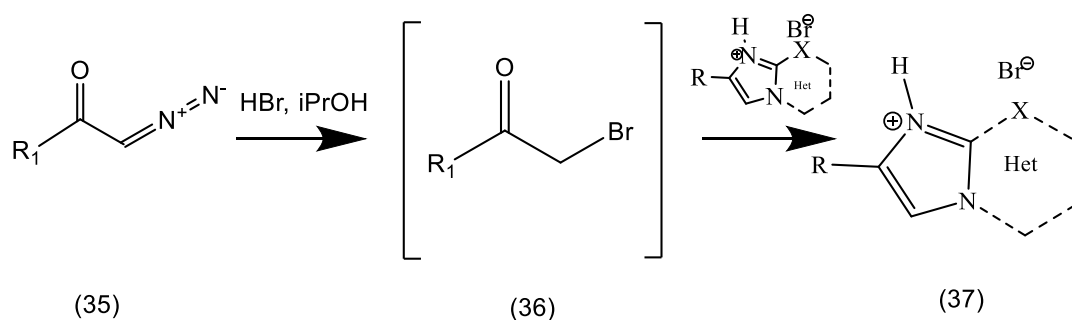
Отриманий галогенокетон, що утворився *in situ*, має високу реакційну здатність та здатність до циклізації. Це означає, що за певних умов цей

діазокетон може взаємодіяти з амінами або іншими нуклеофільними сполуками, що призводить до утворення конденсованих імідазольних кілець. Ця реакція циклізації може бути проведена у присутності каталізаторів, таких як кислота або основа, або ж за допомогою теплової активації, що призводить до утворення біциклічної структури.

Як зображено на схемі 13, після того, як було синтезовано діазокетон, проводиться реакція у льодовій охолоджуючій бані, де додається HBr при температурі  $-10^{\circ}\text{C}$  при перемішуванні протягом 5-10 хвилин, причому кислота виступає як бромуючий агент та реагує з діазокетоном з утворенням бромкетону **36**.

Після цього  $\alpha$ -бромований продукт **36** має високу реакційну здатність і може взаємодіяти з різними нуклеофілами, такими як аміни, спирти або карбонільні сполуки. Ця реакція циклізації може бути проведена у присутності каталізаторів, таких як кислоти або основи або за допомогою теплової активації. У результаті циклізації утворюється біциклічна структура **37** (схема

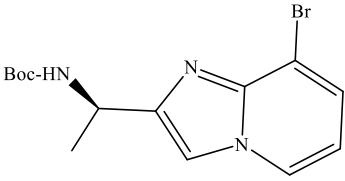
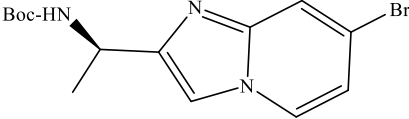
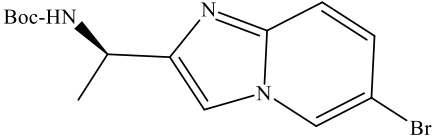
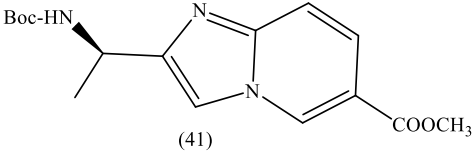
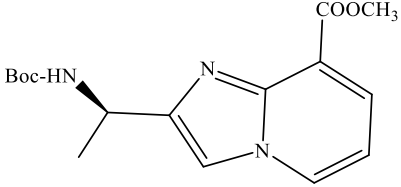
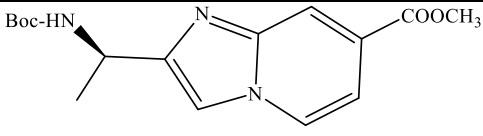
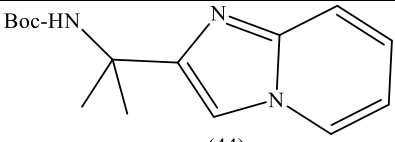
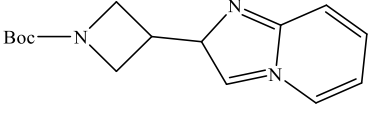
13). Таких сполук біциклічної структури було отримано 28 прикладів з виходом близько 60-78%.

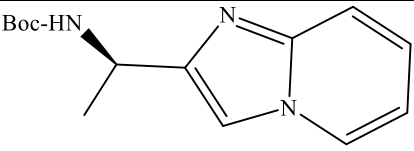
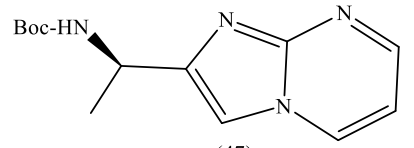
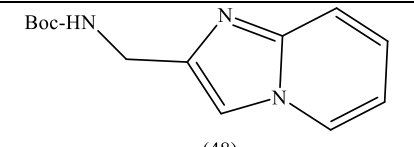
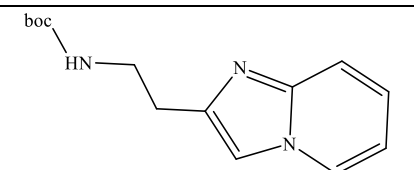


**Схема 13.** Схема синтезу біциклічної структури.

Приклади отриманих сполук наведено у таблиці 2.

Таким чином, застосування даної реакції дозволяє розширити синтетичні можливості для отримання імідазолів.

Формула	Назва сполуки	Вихід
 <p>(38)</p>	трет-бутил (1-(8-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	70%
 <p>(39)</p>	трет-бутил (1-(7-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	75%
 <p>(40)</p>	трет-бутил (1-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	72%
 <p>(41)</p>	метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат	70%
 <p>(42)</p>	метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-8-карбоксилат	68%
 <p>(43)</p>	метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксилат	72%
 <p>(44)</p>	трет-бутил (2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат	84%
 <p>(45)</p>	трет-бутил 3-(2H-імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат	65%

 <p>(46)</p>	трет-бутил (1-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	78%
 <p>(47)</p>	трет-бутил (1-(імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)етил)карбамат	68%
 <p>(48)</p>	трет-бутил (імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)карбамат	82%
 <p>(49)</p>	трет-бутил (2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	80%

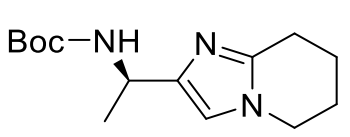
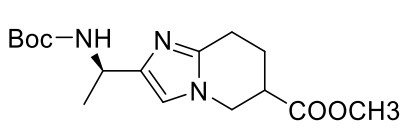
**Таблиця 2.** Приклади отриманих біциклічних сполук.

## 2.4. Відновлення

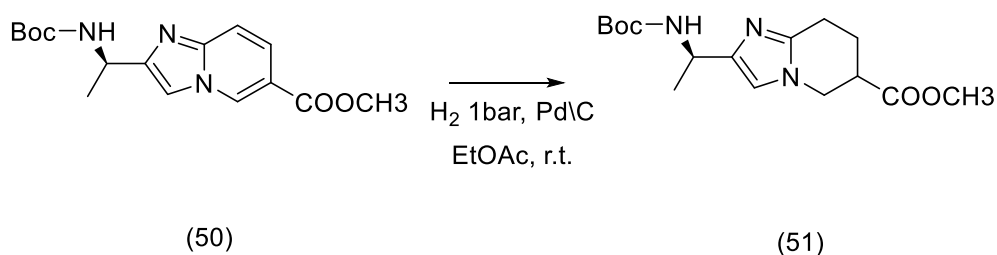
На наступному етапі відбувається відновлення, у результаті якого було отримано суміш діастереомерів. Для цього було використано каталізатор Pd/C (паладій на вуглецевому носії), який зазвичай використовується для каталізу ацетилювання сполук, забезпечуючи наявність активних сайтів для реакції. Спочатку було змішано одержану на попередньому етапі речовину **50**, ацетилацетат та каталізатор Pd/C, відповідно до встановлених пропорцій. Після цього був доданий розчинник, який сприяє розчиненню компонентів та підтриманню оптимальних умов реакції. Після початку нагрівання ацетилацетат починає взаємодіяти з біциклічною сполукою **50**, ацетилюючи

відповідні функціональні групи, у результаті чого утворюється речовина **51** (схема 13) з виходом 85%, що є доволі непоганим результатом.

Піридиновий цикл в сполуках, наведених в таблиці 3, може бути відновлений, що також представляє інтерес для хіміків, оскільки це розширює можливості використання даних речовин.

Формула сполуки	Назва сполуки	Вихід
 <p>(52)</p>	трет-бутил (R)-(1-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат	90%
 <p>(53)</p>	метил 2-((R)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат	85%

**Таблиця 3.** Приклади утворених сполук у результаті відновлення. Реакція проводиться при атмосферному тиску в етилацетаті. Як каталізатор використовують Pd/C. Сполуку **51** було отримано з виходом 85%.



**Схема 14.** Схема реакції відновлення піридинового циклу.

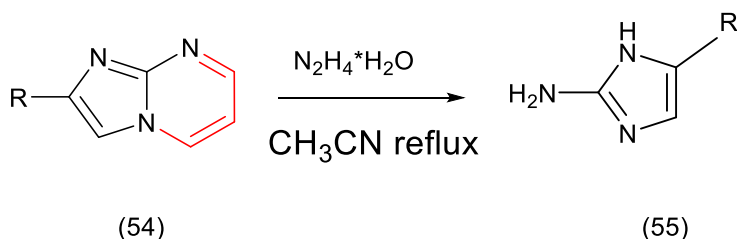
У ході цієї реакції було отримано декілька сполук з доволі високим виходом, які наведено у таблиці 3.

## 2.5. Деструкція

У цій роботі було розглянуто екзотичний метод отримання імідазолів шляхом руйнування піримідинового кільця імідазо[1,2-а]піримідинової системи в присутності хірального амінного фрагмента призводить до незвичайних імідозалілдіамінів із хорошими виходами.

Для цього було використано такий реагент як гідразин-гідрат ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ ). Реакція проводиться в ацетонітрилі як розчиннику, імідазо[1,2-а]піримідин **54** додається до розчину гідразину. Рекомендовані умови для проведення цієї реакції – кип'ятіння протягом декількох годин

Під дією гідразину відбувається руйнування піримідинового кільця імідазо[1,2-а]піримідинової системи, що призводить до утворення імідазольного кільця **55** (схема 14).

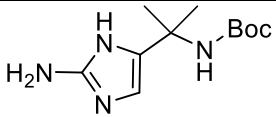
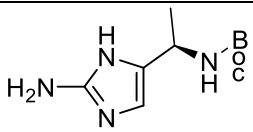


**Схема 14.** Схема руйнування піримідинового кільця.

Утворена в результаті реакції сполука **55** виділяється після охолодження реакційної суміші. Для очищення використовують препаративну хроматографію.

У процесі було отримано декілька варіантів імідозалілдіамінів з непоганими виходами, продукти реакції наведено у таблиці 4.

Формула сполуки	Назва сполуки	Вихід
<p style="text-align: center;">(56)</p>	трет-бутил ((2-аміно-1H-імідазол-5-іл)метил)карбамат	75%

 <p>(57)</p>	трет-бутил (2-(2-аміно-1Н-імідазол-5-іл)пропан-2-іл)карбамат	80%
 <p>(58)</p>	трет-бутил (R)-(1-(2-аміно-1Н-імідазол-5-іл) етил)карбамат	82%

**Таблиця 4.** Отримані імідозалілдіаміни

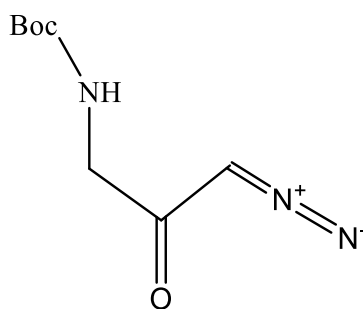
## 2.6. Висновки до розділу

Актуальність та наукова новизна досліджень синтезу імідазолів підтверджується публікаціями в рейтингових наукових журналах. Була використана вже існуюча стратегія синтезу імідазоліпіридинів, продемонстрована можливість деструкції та відновлення піридинового циклу. Підібрано умови реакцій, в яких продукт одержують з високою регіоспецифічністю та стереоселективністю.

## РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### Загальна методика

Усі розчинники очищали за стандартними процедурами. Усі вихідні матеріали були отримані від Enamine Ltd. Температури плавлення вимірювали за допомогою автоматизованої системи визначення точки плавлення. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{19}\text{F}$  записували на спектрометрі Bruker Avance 500 (при 500 МГц для  $^1\text{H}$  і 126 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) і спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для  $^1\text{H}$ , 101 МГц для  $^{13}\text{C}$ , і 376 МГц для  $^{19}\text{F}$ ). Як стандарти використовували тетраметилсилан ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) або  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $^{19}\text{F}$ ). Аналіз методом ВЕРХ проводили на Agilent 1200. Мас-спектри записували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (APCI)).

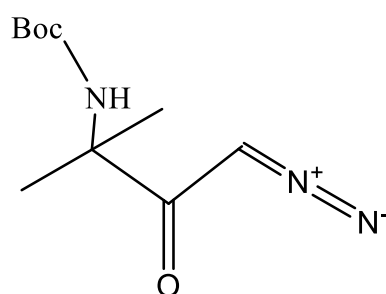


**1-діазобутан-2-он (31)**

Синтез діазометану проходив згідно з **методикою А**. Розчини МНУ (0,37 М,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : ТГФ = 2:1) і КОН (1,5 М,  $\text{H}_2\text{O}$ ) вводили в реакційну установку через два канали реакторної насосної установки в мольному співвідношенні 1:2 (30 і 15 мл/хв). Об'єднаний потік проходив через реакційну колону, а потім у мембранний сепаратор. Водний потік, що виходить із зовнішньої труби сепаратора, направляли в колбу, що містить оцтову кислоту, щоб розкласти будь-які залишки діазометану у водному потоці. Отриманий органічний розчин діазометану з внутрішньої трубки переносили в реактор, що містить субстрат. Розрахунковий і практичний потоки діазометану збігалися і становили 0,45 моль/год. Змішування потоку діазометану з потоком субстрату відбувається в реакторі, обладнаному магнітною мішалкою та електронним термометром. Потік субстрату розраховують по відношенню до діазометану в

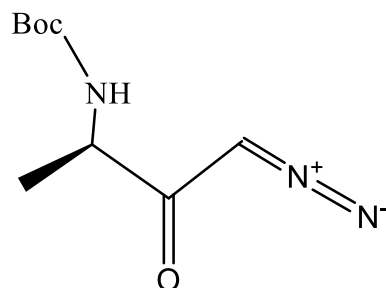
мольному співвідношенні 1:2 і подають в реактор із затримкою в одну хвилину. Після додавання всієї кількості субстрату реактор перемикають в режим промивки і реакційну суміш перемішують ще 2 години. Адже система здатна безперервно працювати протягом 5-6 годин (стаціонарні умови) для отримання до 1,8 моль діазометану, що призведе до отримання більше 1 моль діазокетону після виділення та очищення. Чистий діазокетон був отриманий після випарювання та хроматографічного очищення реакційної суміші. Для хроматографії, використовували препаративний хроматограф PuriFlash XS520Plus з колонкою, що містить 800 г силікагелю. Як елюент використовували гексан з градієнтним додаванням етилацетату до 30%.

Було одержано сполуку **31** у вигляді жовтих кристалів (3,5 г, вихід 92%, чистота 90%).



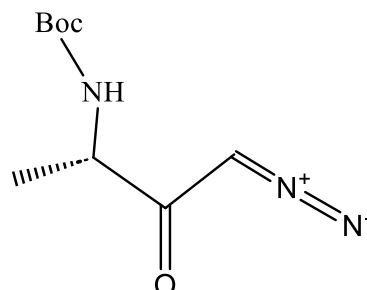
### Трет-бутил (4-діазо-2-метил-3-оксобутан-2-іл)карбамат (**32**)

Синтез був виконаний згідно з методикою А. Було одержано сполуку **32** у жовтому кристалічному вигляді (3,2 г, з виходом 76% та чистотою 85%).



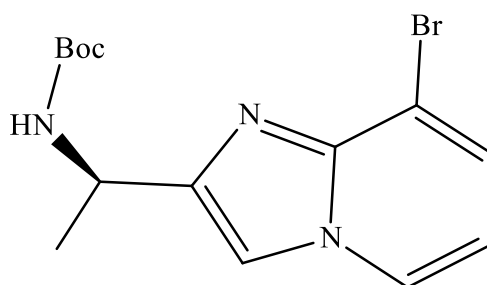
### Трет-бутил (R)-(4-діазо-3-оксобутан-2-іл)карбамат (**33**)

Синтез був виконаний згідно з методикою А. Було одержано сполуку **33** у жовтому кристалічному вигляді (2,9 г, з виходом 85% та чистотою 90%).



### Трет-бутил (S)-((E)-4-діазо-3-оксобутан-2-іл)карбамат (**34**)

Синтез був виконаний згідно з методикою А. Було одержано сполуку **34** у жовтому кристалічному вигляді (3,9 г, з виходом 84% та чистотою 90%).



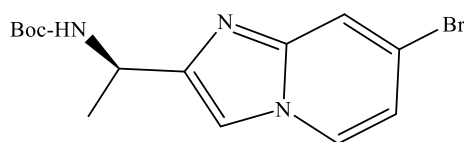
### Трет-бутил (1-(8-бромоімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (**38**)

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.39 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 5.40 (с, 1H), 1.50 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.28, 151.15, 140.05, 132.44, 126.52, 124.75, 119.47, 115.59, 78.42, 54.13, 28.22, 21.36.

МС (ХІ)  $m/z$ : 340.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 239.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 128.1.

Було одержано світло-коричневу кристалічну сполуку **38** (4,1 г, з виходом 70%)  $t_{\text{пл}}=137^\circ\text{-}141^\circ\text{C}$ .



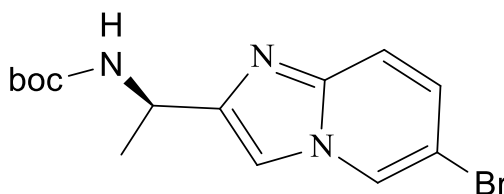
**Трет-бутил (1-(7-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (39)**

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.21 (с, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 1.56 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.28, 147.84, 137.01, 124.85, 124.75, 122.08, 119.32, 110.84, 78.42, 54.13, 28.22, 21.36.

МС (ХІ)  $m/z$ : 340.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 239.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 128.1.

Було одержано жовту кристалічну сполуку **39** (3,9 г, з виходом 75%)  $t_{\text{пл}} = 133^\circ\text{-}135^\circ\text{C}$ .



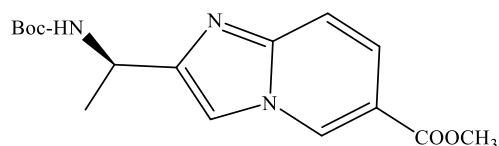
**(R)-трет-бутил (1-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (40)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.21 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.51 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 1.56 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.28, 145.83, 137.01, 132.44, 132.39, 124.75, 118.17, 114.50, 78.42, 54.13, 28.22, 21.36.

МС (ХІ)  $m/z$ : 340.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 239.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 128.1.

Було одержано темно-сіру кристалічну сполуку **40** (3,6 г, з виходом 72%),  $t_{\text{пл}} = 142^\circ\text{-}144^\circ\text{C}$ .



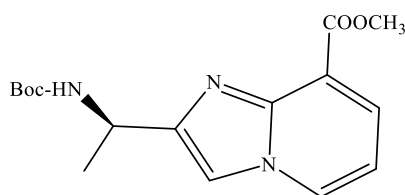
**Метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (41)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.16 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.69 (с, 1H), 5.31 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 1.57 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165.33, 155.34, 146.65, 143.47, 137.64, 137.01, 125.41, 124.75, 109.34, 78.42, 54.13, 52.13, 28.08, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 342.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  10%), 264.0 ( $[\text{M}-\text{tBu}]^+$  5%), 220.0 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  100%).

Було одержано білі кристали **41** (3,1 г, з виходом 70%)  $t_{\text{пл}}=112^\circ\text{-}117^\circ\text{C}$ .



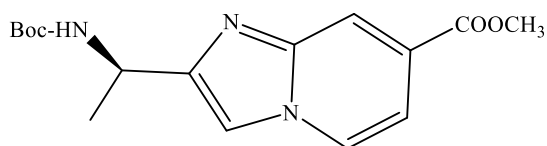
**Метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-8-карбоксилат (42)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.45 (с, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 5.32 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 1.57 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.27, 155.34, 149.65, 139.47, 137.64, 126.59, 124.75, 117.26, 113.69, 78.42, 54.13, 52.24, 28.08, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 342.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  10%), 264.0 ( $[\text{M}-\text{tBu}]^+$  5%), 220.0 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  100%).

Було одержано світло-жовту кристалічну речовину **42** (3,9 г, з виходом 68%)  $t_{\text{пл}}=115^\circ\text{-}120^\circ\text{C}$ .



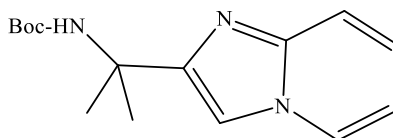
**Метил 2-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)імідазо[1,2-а]піридин-7-карбоксилат (43)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.31 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 5.31 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 1.57 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166.79, 155.34, 147.68, 137.01, 128.38, 125.58, 124.75, 117.98, 111.38, 78.42, 54.13, 52.06, 28.08, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 342.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  10%), 264.0 ( $[\text{M}-\text{tBu}]^+$  5%), 220.0 ( $[\text{M}-\text{Boc}]^+$  100%).

Було одержано білу кристалічну сполуку **43** (3,7 г, з виходом 72%)  $t_{\text{пл}} = 104^\circ\text{-}111^\circ\text{C}$ .



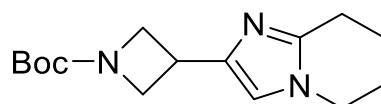
**Трет-бутил (2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)пропан-2-іл)карбамат (44)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.37 (с, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.35 (д,  $J = 3.7$  Гц, 2H), 7.12 (с, 1H), 1.60 (с, 6H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  154.93, 146.75, 138.22, 125.66, 125.46, 123.52, 117.81, 113.33, 103.82, 78.42, 28.12, 25.46.

МС (ХІ)  $m/z$ : 276.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 175.1 ( $[\text{M}-\text{Boc}]^+$  20%), 56.1.

Було одержано світло-жовту кристалічну речовину **44** (4,6 г, з виходом 84%)  $t_{\text{пл}} = 131^\circ\text{-}133^\circ\text{C}$ .



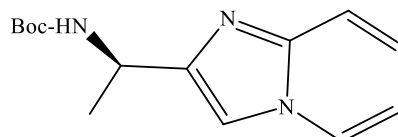
**Трет-бутил 3-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (45)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.61 (с, 1H), 4.15 – 4.10 (м, 2H), 4.08 (д,  $J = 4.4$  Гц, 4H), 3.73 (с, 1H), 2.97 – 2.93 (м, 1H), 2.90 (с, 1H), 1.88 (с, 1H), 1.86 (д,  $J = 4.8$  Гц, 2H), 1.39 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  154.71, 145.87, 144.58, 124.92, 78.60, 48.71, 47.23, 42.83, 31.76, 28.15, 26.49, 24.12.

МС (ХІ)  $m/z$ : 300.2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  10%), 223.0 ( $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$  5%), 278.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  100%).

Було одержано коричневу кристалічну сполуку **45** (4,0 г, з виходом 65%)  $t_{\text{пл}} = 86^\circ\text{-}88^\circ\text{C}$ .



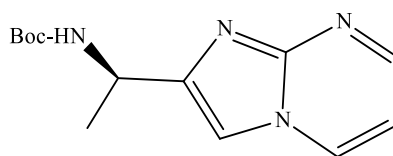
**Трет-бутил (1-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (46)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 Гц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.19 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.35, 144.96, 137.01, 125.47, 125.44, 124.52, 116.98, 113.48, 78.57, 54.13, 28.30, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 262.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 161.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 103.7.

Було одержано жовту кристалічну сполуку **46** (3,5 г, з виходом 78%)  $t_{\text{пл}} = 156^\circ\text{-}159^\circ\text{C}$ .



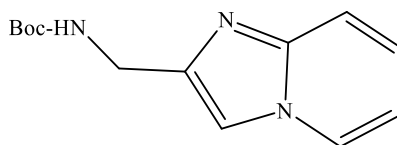
**Трет-бутил (1-(імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)етил)карбамат (47)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.61 (с, 1H), 8.42 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 6.95 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.35, 154.15, 147.55, 141.45, 126.77, 126.12, 112.93, 78.57, 52.29, 28.30, 21.36.

МС (ХІ)  $m/z$ : 263.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 162.2 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%).

Було одержано темно-жовту кристалічну речовину **47** (3,4 г, з виходом 68%)  $t_{\text{пл}}=166^\circ\text{-}168^\circ\text{C}$ .



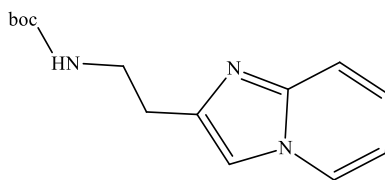
**Трет-бутил (імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил)карбамат (48)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.24 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.11 (с, 1H), 4.40 (с, 2H), 1.39 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.60, 148.58, 142.62, 126.77, 126.10, 125.44, 116.98, 113.48, 78.55, 45.59, 28.40.

МС (ХІ)  $m/z$ : 248.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 148.1 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 111.9.

Було одержано білу кристалічну сполуку **48** (4,7 г, з виходом 82%)  $t_{\text{пл}}=92^\circ\text{-}93^\circ\text{C}$ .



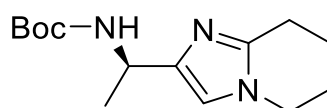
**Трет-бутил (2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (49)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.97 (с, 1H), 7.47 (с, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 6.63 (с, 1H), 3.37 (с,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 2.98 (с,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  156.05, 148.12, 143.46, 125.47, 125.44, 125.03, 116.98, 113.48, 78.54, 40.22, 32.29, 28.30.

МС (ХІ)  $m/z$ : 262.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 161.1 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 101.9.

Було одержано безбарвну кристалічну сполуку **49** (3,2 г, з виходом 80%)  $t_{\text{пл}} = 59^\circ\text{-}64^\circ\text{C}$ .



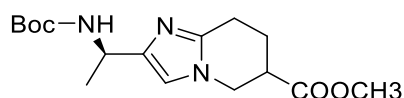
**Трет-бутил (R)-1-(5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)етил)карбамат (52)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.68 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 4.05 (д,  $J = 15.8$  Hz, 2H), 2.95 (с, 1H), 2.90 (с, 1H), 1.88 (с, 1H), 1.84 – 1.82 (м, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  155.35, 146.71, 137.04, 127.59, 78.57, 54.13, 47.06, 31.25, 28.30, 26.49, 24.00, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 266.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 165.1 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 109.3.

Було одержано світло-червону кристалічну речовину **52** (3,3 г, з виходом 90%)  $t_{\text{пл}} = 112^\circ\text{-}117^\circ\text{C}$ .



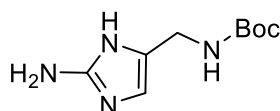
**Метил 2-((R)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат (53)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.70 (с, 1H), 5.26 (с, 1H), 4.07 (д,  $J = 4.6$  Гц, 2H), 3.63 (с, 3H), 2.82 (с, 1H), 2.64 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.01 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 1.52 (с, 3H), 1.40 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.12, 155.28, 142.48, 135.43, 127.70, 78.42, 54.13, 51.40, 44.25, 42.89, 31.05, 28.41, 28.08, 21.41.

МС (ХІ)  $m/z$ : 324.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  100%), 223.1 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  20%), 159.1.

Було одержано жовту кристалічну сполуку **53** (4,4 г, з виходом 85%)  $t_{\text{пл}} = 119^\circ\text{-}120^\circ\text{C}$ .



(56)

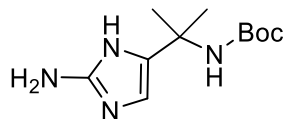
**Трет-бутил (R)-1-(2-аміно-1H-імідазол-5-іл)етилкарбамат (56)**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.82 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.18 (с, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (225 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  160.74, 155.29, 143.47, 141.06, 78.59, 51.74, 28.40, 21.45.

МС (ХІ)  $m/z$ : 235.1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$  10%), 112.1 ( $[\text{M}-\text{boc}]^+$  100%).

Було одержано темно-коричневу кристалічну сполуку **56** (4,1 г, з виходом 75%)  $t_{пл} = 135^{\circ} - 137^{\circ}C$ .



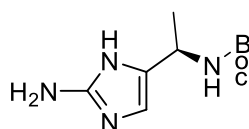
**Трет-бутил (2-(2-аміно-1H-імідазол-5-іл)пропан-2-іл)карбамат (57)**

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.91 (с, 1H), 8.52 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.06 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 1.64 (с, 6H), 1.41 (с, 9H).

$^{13}C$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.74, 155.26, 141.34, 137.15, 101.93, 78.59, 28.40, 25.46.

МС (ХІ)  $m/z$ : 241.2 ( $[M+H]^+$  100%), 140.1 ( $[M-boc]^+$  20%).

Було одержано темно-жовту кристалічну сполуку **57** (3,9 г, з виходом 80%)  $t_{пл} = 129^{\circ} - 133^{\circ}C$ .



**Трет-бутил (R)-(1-(2-аміно-1H-імідазол-5-іл)етил)карбамат (58)**

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.82 (с, 1H), 8.26 (с, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.18 (с, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 9H).

$^{13}C$  ЯМР (225 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.74, 155.29, 143.47, 141.06, 78.59, 51.74, 28.40, 21.45.

МС (ХІ)  $m/z$ : 249.1 ( $[M+Na]^+$  10%), 172.0 ( $[M-tBu]^+$  5%), 148.1 ( $[M-boc]^+$  100%).

Було одержано коричневу кристалічну сполуку **58** (4,5 г, з виходом 82%)  $t_{пл} = 117^{\circ} - 119^{\circ}C$ .

## ВИСНОВКИ

1. У проточному реакторі було синтезовано такі діазокетони як: трет-бутил(3-діазо-2-оксопропіл)карбамат, трет-бутил(4-діазо-2-метил-3-оксобутан-2-іл)карбамат, трет-бутил (R)-(4-діазо-3-оксобутан-2-іл)карбамат, трет-бутил (S)-(4-діазо-3-оксобутан-2-іл)карбамат з виходами 92%, 76%, 85%, 84% відповідно.
2. За допомогою реакції було отримано 28 варіантів біциклічних прикладів з виходами близько 60-78 %.
3. Була проведена реакція при атмосферному тиску в етилацетаті, де як каталізатор використали Pd/C і в результаті якої було отримано метил 2-((R)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-6-карбоксилат з виходом 85%.
4. У результаті синтезу з гідразин – гідратом було отримано трет-бутил ((2-аміно-1H-імідазол-5-іл)метил)карбамат, трет-бутил (2-(2-аміно-1H-імідазол-5-іл)пропан-2-іл)карбамат, трет-бутил ((2-аміно-1H-імідазол-5-іл)метил)карбамат з виходами 75%, 80%, 82% відповідно.
5. Була використана вже існуюча стратегія синтезу імідазоліпіридинів, продемонстрована можливість деструкції та відновлення піридинового циклу.

### Список використаних джерел

1. I. B. Sayeed, V. Lakshma Nayak, M. A. Shareef, N. K. Chouhanand A. Kamal, *MedChemComm*, 2017,8, 1000
2. Bagdi, A. K.; Santra, S.; Monir, K.; Hajra, A. Synthesis of Imidazo[1,2-a]Pyridines: A Decade Update. *Chem. Commun.* 2015,51,1555–1575
3. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Ninth edition, 2011, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 1728 pages. ISBN: 978-1-60831-708-0.
4. Skolnick P (November 2012). "Anxiolytic: on a quest for the Holy Grail". *Trends Pharmacol Sci.* **33**(11): 611–20.
5. Markham A (September 2021). "Savolitinib: First Approval". *Drugs.* **81**(14): 1665–1670.
6. Martinez A, Gil C. "Emerging Drugs and Targets for Parkinson's Disease". *Royal Society of Chemistry.*, 2013, 255–257.
7. Vanya Kurteva. "Recent Progress in Metal-Free Direct Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines ACS Omega 2021 Dec 14;6(51):35173-35185.
8. M. Jafarzadeh, E. Soleimani, H. Sepahvand and R. Adnan, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 42744
9. V. M. Bangade, B. C. Reddy, P. B. Thakur, B. Madhu Babu and H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 4767
10. Rasapalli Sivappa, Vamshikrishna Reddy Sammeta, Yanchang Huang, James A. Golen and Sergey N. Savinov "Facile synthesis of 3-substituted imidazo[1,2-a]pyridines through formimidamide chemistry" September 2019 *RSC Advances* **9**(51):29659-29664
11. Vikas M. Bangade, B. Chennakesava Reddy, Pramod B. Thakur, B. Madhu Babu, H.M. Meshram, "DABCO catalyzed highly regioselective synthesis of fused imidazo-heterocycles in aqueous medium", *"Tetrahedron letters"*, 2013, 4767–4771
12. E. S. Devi, A. Alanthadka, S. Nagarajan, V. Sridharan and C. U. Maheswari, *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 3485

13. F. Krohnke and B. Kickhofen, *Chem. Ber.*, 1955, 88, 1103.
14. B. Neue, R. Fröhlich, E.-U. Würthwein and Z. Naturforsch., *Z. Naturforsch.*, B: *J. Chem. Sci.*, 2012, 67, 295
15. De Kimpe, N.; Verhè, R. *The Chemistry of  $\alpha$ -Haloketones,  $\alpha$ -Haloaldehydes and  $\alpha$ -Haloimines*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Interscience: New York, 1988; pp. 1–223
16. Edwards, E. G.; Evans, D. P.; Watson, H. B. *J. Chem. Soc.* 1937, 1944
17. Geiger, M.; Usteri, E.; Granacher, C. *Helv. Chim. Acta* 1951, 34, 1340
18. J.-f. Zhou, D.-m. Tang, M. Bian, *Synlett*, 2020, 31, 1430–1434.
19. A. O. Terent'ev, S. V. Khodykin, I. B. Krylov, Y. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Synthesis*, 2006, 1087–1092
20. K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Synthesis*, 2009, 306–310.
21. A. Jobin-Des Lauriers, C. Y. Legault, *Org. Lett.*, 2016, 18, 108–111.
22. Xinxia Shi, Lingqiong Zhang, Pengfei Yang, Han Sun, Yilan Zhang, Chunsong, "Facile and efficient preparation of  $\alpha$ -halomethyl ketones from  $\alpha$ -diazo ketones catalyzed by iron(III) halides and silica gel", *Tetrahedron letters*, 2018, 1200–1203]
23. Xinxia Shi, Lingqiong Zhang, Pengfei Yang, Han Sun, Yilan Zhang, Chunsong, "Facile and efficient preparation of  $\alpha$ -halomethyl ketones from  $\alpha$ -diazo ketones catalyzed by iron(III) halides and silica gel", *Tetrahedron letters*, 2018, 1205–1210]
24. "CRC Handbook of Chemistry and Physics". 2022, 3-396.
25. Philip L. Fuchs, Richard W. Hackler, "Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Silicon-Mediated Organic Synthesis", 2011, 365-366.
26. "Purification of  $\alpha$ -Haloketones by Fractional Crystallization" (*J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 1822-1823)
27. Paul Wyatt, Stuart Warren, "Organic Synthesis: Strategy and Control", 2007, 358-359

