

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В.Н. Каразіна

Кафедра хімічного матеріалознавства

УДК 54.04:(547.78+547.83)

До захисту допускаю



_____ Завідувач кафедри

_____ 2024 р. д.х.н.,
проф. О.І. Коробов

**ХІМІЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АЗОЛО[4,5-В]ПРИДИНІВ ТА
АЗОЛО[5,4-В]ПРИДИНІВ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ.**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
**СИСОЄВА ЯРОСЛАВА
ГЕННАДІЙОВИЧА**

Науковий керівник, доцент



О.О. Коломойцев

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Хімія функціоналізованих азола[4,5-*b*]піридинів та азола[5,4-*b*]піридинів представляє собою важливий напрямок досліджень у сфері органічної хімії. Синтез та вивчення властивостей цих гетероциклічних сполук відкривають нові перспективи для їхнього застосування у різних галузях, зокрема в фармацевтиці та матеріалознавстві.

Огляд літератури включає докладний аналіз історії досліджень та класифікації азола[4,5-*b*]піридинів та азола[5,4-*b*]піридинів. Вивчення реакцій гетероциклізації та їх механізмів становить ключовий аспект у розумінні хімії цих сполук, зокрема їх взаємодії з різними хімічними сполуками.

Синтез та властивості азола[4,5-*b*]піридинів та азола[5,4-*b*]піридинів є предметом глибокого вивчення. Дослідження включає розробку методів синтезу цих гетероциклічних сполук та докладний аналіз їх фізико-хімічних властивостей.

Мета дослідження: вивчення різноманітних аспектів синтезу та властивостей азола[4,5-*b*]піридинів та азола[5,4-*b*]піридинів. Розгляд можливих застосувань цих сполук у фармацевтиці та інших галузях, яка дослідницьких, так і наукових.

Ключові слова: азола[4,5-*b*]піридини, азола[5,4-*b*]піридини, гетероциклічні сполуки, гетероциклізація, синтез, властивості, фармацевтика.

ABSTRACT

The chemistry of functionalized azolo[4,5-b]pyridines and azolo[5,4-b]pyridines represents an important research direction in organic chemistry. The synthesis and study of the properties of these heterocyclic compounds open new perspectives for their application in various fields, including pharmaceuticals and materials science.

A literature review includes a detailed analysis of the research history and classification of azolo[4,5-b]pyridines and azolo[5,4-b]pyridines. Studying heterocyclization reactions and their mechanisms is a key aspect in understanding the chemistry of these compounds, particularly their interactions with various chemical compounds.

The synthesis and properties of azolo[4,5-b]pyridines and azolo[5,4-b]pyridines are the subject of deep study. Research includes the development of methods for synthesizing these heterocyclic compounds and a thorough analysis of their physicochemical properties.

Research Objective: To study various aspects of the synthesis and properties of azolo[4,5-b]pyridines and azolo[5,4-b]pyridines. Consideration of possible applications of these compounds in pharmaceuticals and other fields, both research and scientific.

Keywords: azolo[4,5-b]pyridines, azolo[5,4-b]pyridines, heterocyclic compounds, heterocyclization, synthesis, properties, pharmaceuticals.

STRESZCZENIE

Chemia funkcjonalizowanych azolo[4,5-b]pirydynów oraz azolo[5,4-b]pirydynów stanowi ważny kierunek badań w chemii organicznej. Synteza i badanie właściwości tych związków heterocyklicznych otwierają nowe perspektywy ich zastosowania w różnych dziedzinach, w tym w farmacji i naukach o materiałach.

Przegląd literatury obejmuje szczegółową analizę historii badań oraz klasyfikację azolo[4,5-b]pirydyn i azolo[5,4-b]pirydyn. Badanie reakcji heterocyklizacji i ich mechanizmów jest kluczowym aspektem zrozumienia chemii tych związków, w szczególności ich interakcji z różnymi związkami chemicznymi.

Synteza i właściwości azolo[4,5-b]pirydyn oraz azolo[5,4-b]pirydyn są przedmiotem głębokich badań. Badania obejmują rozwój metod syntezy tych związków heterocyklicznych oraz szczegółową analizę ich właściwości fizykochemicznych.

Cel badania: Zbadanie różnych aspektów syntezy i właściwości azolo[4,5-b]pirydyn oraz azolo[5,4-b]pirydyn. Rozważenie możliwych zastosowań tych związków w farmacji i innych dziedzinach, zarówno badawczych, jak i naukowych.

Słowa kluczowe: azolo[4,5-b]pirydyny, azolo[5,4-b]pirydyny, związki heterocykliczne, heterocyklizacja, synteza, właściwości, farmaceutyki.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ТІАЗОЛПІРИДИНИ.....	7
1.1 Синтез тiazолопіридинів	7
1.1.1 Реакція конденсації.....	8
1.1.2 Реакція гетероциклізації.....	8
1.1.3 Огляд методів одержання тiazолопіридинів.....	15
1.2 Роль тiazолопіридинів у фармацевтиці та медицині	15
РОЗДІЛ 2. ОКСАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИНИ ТА ОКСАЗОЛО[5,4-В]ПІРИДИНИ.....	18
2.1 Теоретичні аспекти оксазолопіридинів.....	18
2.1.1 Опис хімічної структури оксазолопіридинів.....	18
2.1.2 Огляд методів синтезу оксазолопіридинів.....	19
2.1.3 Хімічні властивості оксазолопіридинів.....	25
ВИСНОВКИ.....	29
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	30

ВСТУП

Азоло[4,5-*b*]піридин – це органічна сполука, яка має гетероциклічну структуру, що широко поширена серед органічних речовин. Вона часто знаходить застосування в лікарських препаратах та дієтичних добавках. Наприклад, важливі речовини, такі як вітамін В₁ та деякі антибіотики, містять цей фрагмент. Це свідчить про біологічну активність сполук з азола[4,5-*b*]піридиною структурою. Тому дослідження стратегій синтезу та властивостей азола[4,5-*b*]піридинових похідних є важливим завданням для сучасної хімії.

Лікарські препарати з азола[4,5-*b*]піридиновим фрагментом знаходять застосування у різних сферах, таких як антимікробна, протизапальна, анти-ВІЛ терапія та інші. Наприклад, 2-(гет)арилазоло[4,5-*b*]піридини відомі як інгібітори циклооксигенази та застосовуються в протигрибкових та протипухлинних препаратах.

Поза медичним використанням, азола[4,5-*b*]піридини відзначаються своєю люмінесцентністю та напівпровідниковими властивостями. Всі ці аспекти підкреслюють важливість подальших досліджень у напрямку вивчення цих сполук, а також їх властивостей.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

РОЗДІЛ 1. ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ТІАЗОЛПІРИДИНИ В ФАРМАКОЛОГІЇ

ТА ОРГАНІЧНІЙ ХІМІЇ

1.1 Синтез тіазолопіридинів

Тіазолопіридини – це гетероциклічні сполуки, що складаються з п'ятичленного кільця з атомами азоту та сірки [1]. Вони є основною темою нашого дослідження. Нижче наведено приклади тіазолопіридинів [2], а саме – тіазоло[5,4-*b*]піридин та тіазоло[4,5-*b*]піридин (рис. 1.1).

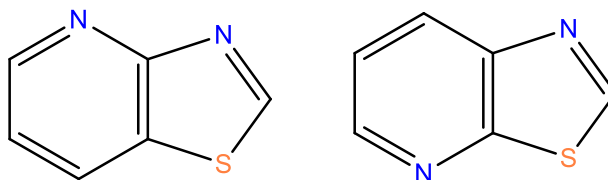


Рисунок 1.1 тіазоло[5,4-*b*]піридин та тіазоло[4,5-*b*]піридин

Синтез тіазолопіридинів є важливою складовою досліджень у галузі органічної хімії та фармацевтики. Ці гетероциклічні сполуки мають широкий спектр застосувань, включаючи виробництво лікарських препаратів та інших хімічних сполук, які можуть бути використані для подальшого синтезу нових потенційно-важливих лікарських засобів.

Синтез тіазолопіридинів дозволяє отримати ці сполуки у великих кількостях та з різною структурою для подальшого використання у наукових дослідженнях та промисловості.

Основні методи синтезу тiazолопiридинiв:

1.1.1 Реакція конденсації

Один з найпоширеніших методів синтезу тiazолопiридинiв – це реакція конденсації. Наприклад, конденсація тiazолу (п'ятичленного гетероциклу, що містить азот і сірку) з хімічними сполуками, наприклад такими як пропенони. Дана реакція дозволяє отримати різні похідні тiazолопiридинiв залежно від вихідних реагентів та умов реакції.

Розглянемо синтез наведений у праці [3]. Під час нагрівання 4-амінотiazол-2-олу разом з похідними ацетооцтового ефіру в метанолі в присутності метоксиду натрію утворюються сполуки 7-метилтiazоло[4,5-*b*]пiридин-2,5-діолу (рис. 1.2, де R може бути алкільним, арильним або етоксикарбонільним замісником).

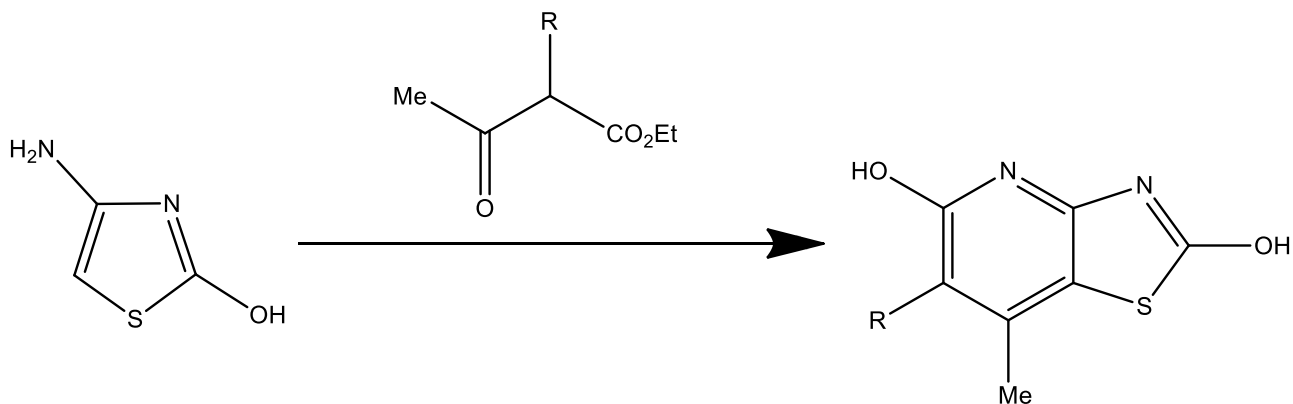


Рисунок 1.2 Синтез 7-метилтiazоло[4,5-*b*]пiридин-2,5-діолів

1.1.2 Реакція гетероциклізації

Інший метод синтезу полягає в реакції гетероциклізації, де початкові речовини містять компоненти, які утворюють гетероциклічне кільце під час реакції [4]. Слід зазначити, що дана реакція є ймовірно найпоширенішим сучасним способом синтезу

тіазолопіридинів, оскільки дозволяє отримувати сполуки с різними функціональними групами.

Цей метод дозволяє отримувати тіазолопіридини більш ефективно та з високим виходом. Наприклад, у роботі [5] автори вказують, що з використанням NH_4OAc , H_2O та K_2S вони змогли отримати 2-незаміщені бензотіазоли та 2-незаміщені нафто[2,1-d]тіазоли з виходами від 30% до 92% (рис. 1.3).

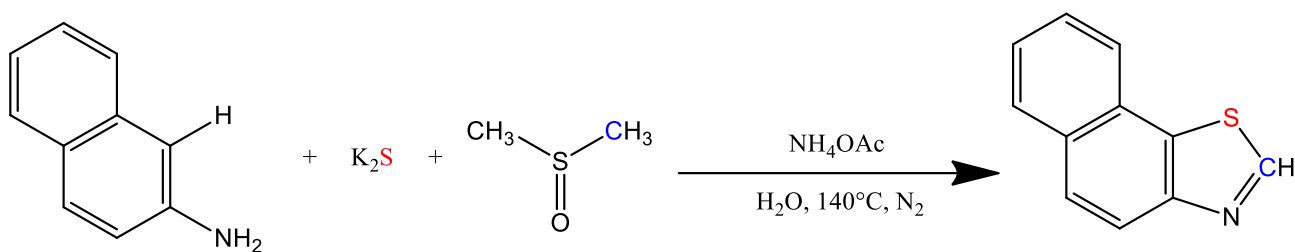


Рисунок 1.3 Приклад синтезу нафто[2,1-d]тіазолу із (метилсульфінил)метану та нафтален-2-аміну

1.1.3 Огляд методів одержання тіазолпіридинів

У цій роботі було розглянуто синтез піролотіазинів з високим виходом (80%) з меркаптопіролу за використання фенілізоціанату та *p*-хлоробензоїлхлориду (рис. 1.4 та рис. 1.5, відповідно).

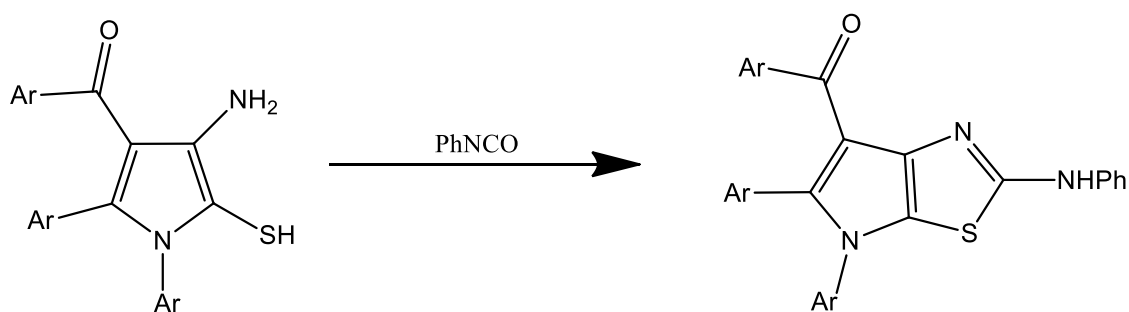


Рисунок 1.4 Синтез аргіо(4,5-діаргіо-2-(феніламіно)-4H-піроло[3,2-d]тіазол-6-іл)метанону

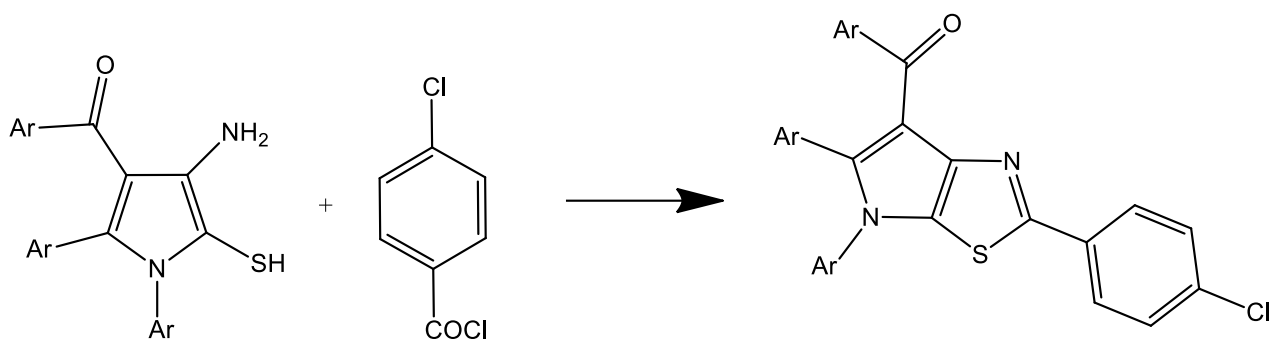


Рисунок 1.5 Синтез аргіо(4,5-діаргіо-2-(4-хлорфеніл)-4Н-піроло[3,2-d]тіазол-6-іл)метанону

У роботі [3] також зазначена реакція, в якій етил-4-аміно-1-метил-1Н-піррол-2-карбоксилат гідрохлорид був успішно перетворений з високими виходами в монотіооксаміди. Ця реакція передбачала окисну циклізацію цих сполук в тіазольну систему, і вона відбувалася під впливом $K_3[Fe(CN)_6]$ у розчині 20% натрієвої гідроксиду при температурі $20^\circ C$.

Важливою особливістю цієї реакції був гідроліз ефірних груп, що призводив до утворення 4-метил-4Н-пірроло[3,2-d][1,3]тіазол-2,5-дикарбонової кислоти (рис.1.6).

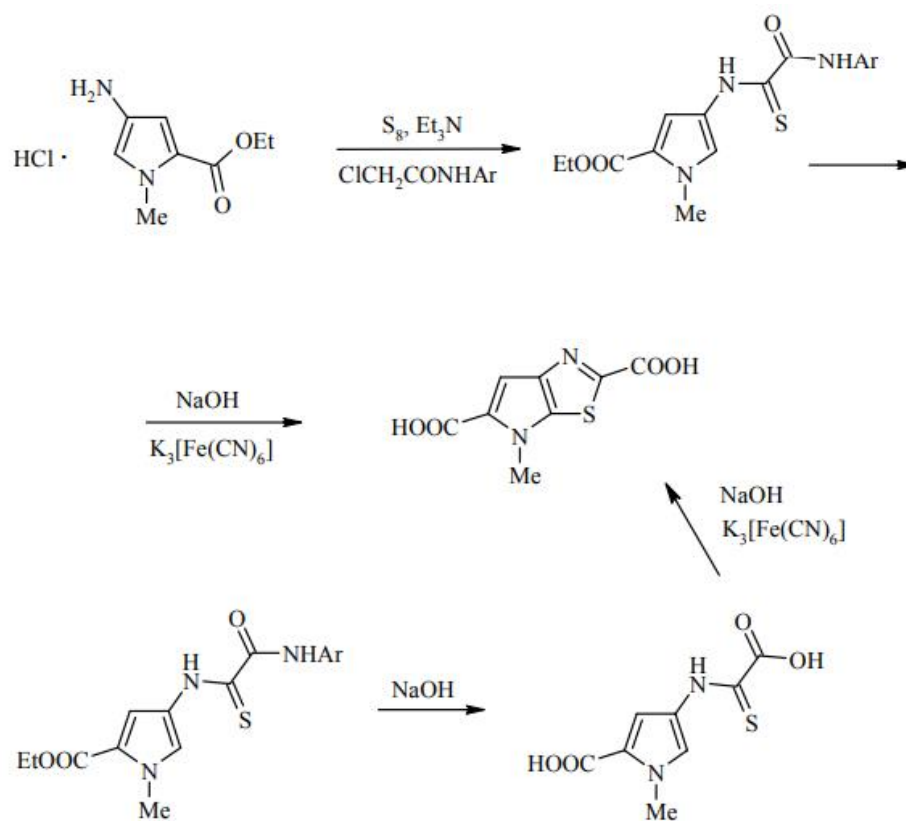


Рисунок 1.6 Схема синтезу 4-метил-4Н-пірроло[3,2-d]тіазол-2,5-дикарбонової кислоти

Ще одним цікавим прикладом у роботі [3] є реакція, в якій 5-аміно-2-хлорпіридин був перетворений у 2-амінотіазолопіридин з виходом 91% за участю натрієвого тіоціанату в присутності бром у оцтовій кислоті. Ця реакція є гетероциклічною синтезом, де відбувається утворення гетероциклічного кільця (тіазолопіридину) з одного початкового реагента (5-аміно-2-хлорпіридину) та перетворення одного атому хлору у бром (рис. 1.7).

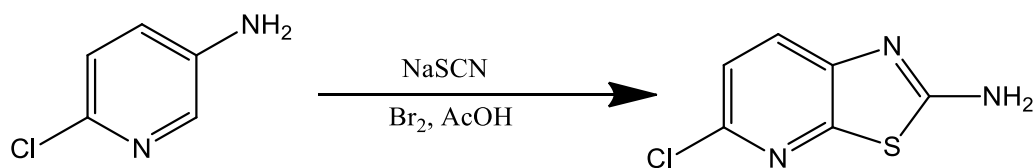


Рисунок 1.7 Синтез 2-амінотіазолопіридину з 5-аміно-2-хлорпіридину

Іншими предметами дослідження у роботі [3] були 2-метил[1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридину та 2-метил[1,3]тіазоло[4,5-*c*]піридину, які були отримані із ортонітрохлорпіридинів. Реакція відбувається через утворення дисульфиду та його подальше відновлення цинком. Виходи піридинів становили приблизно 50% (рис. 1.8)

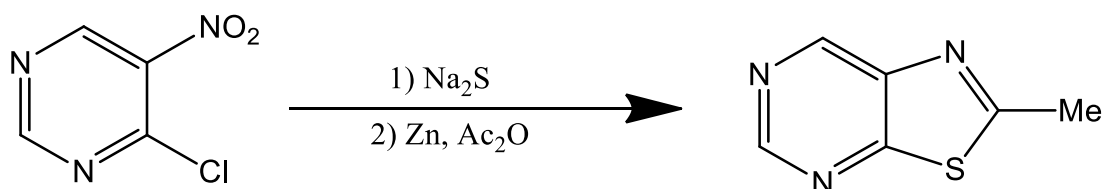


Рисунок 1.8 Синтез 2-метилтіазоло[5,4-*d*]піримідину

Ще однією ілюстрацією циклізації є циклізація 5-ацил-4-аміно-заміщених тіазолів як з використанням лугів, так і оцтової кислоти призводить до утворення 7-гідрокси-2-(метилсульфаніл)тіазоло[4,5-*b*]піридину (рис. 1.9).

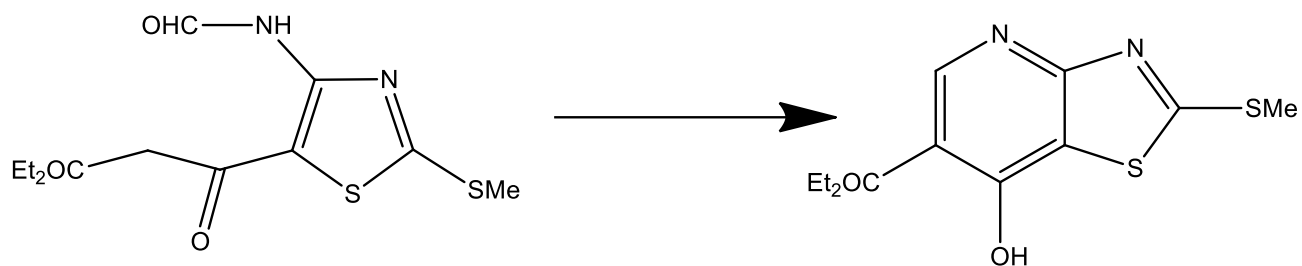


Рисунок 1.9 Синтез 7-гідрокси-2-(метилсульфаніл)тіазоло[4,5-*b*]піридину

При нагріванні в дифеніловому етері (2Е)-3-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)акрилового азиду перетворюється на ізоціанат, який потім проходить циклізацію до фенілтіазолопіридин-4-олу із виходом більше як 90% [3] (рис. 1.10).

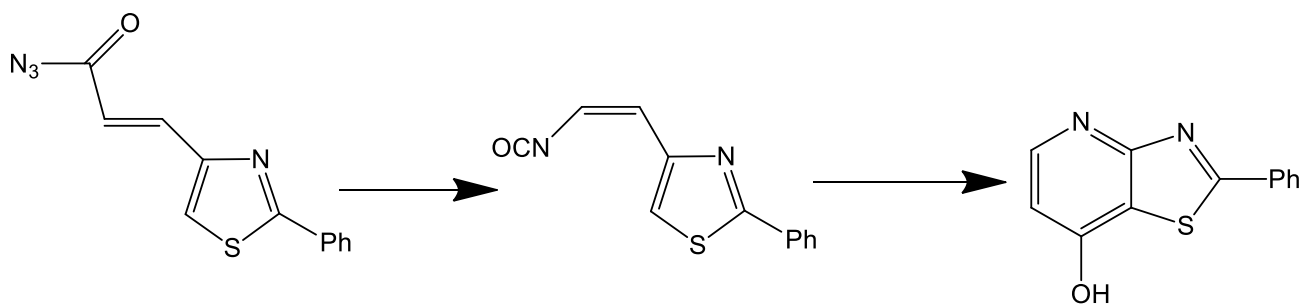


Рисунок 1.10 Синтез фенілтіазолопіридин-4-олу

Також цій статті сполука тіазолопіридину була отримана шляхом реакції біс(метилтіо)метиленамалонітрилу з 4-аміно-2-фенілтіазолом (рис. 1.11).

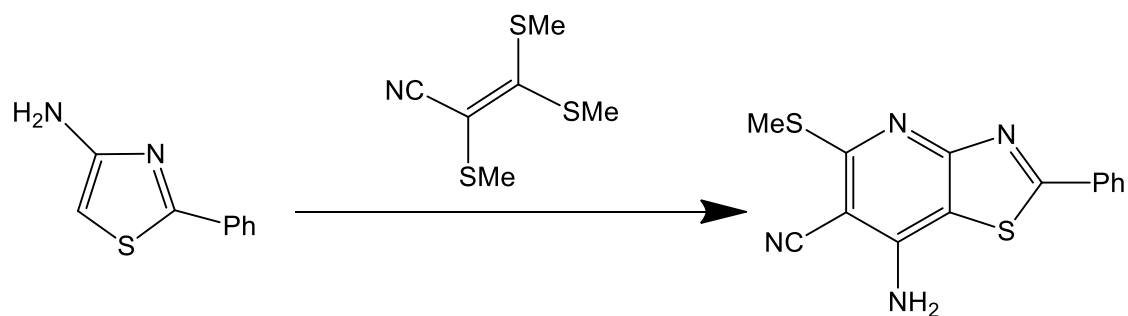


Рисунок 1.11 Синтез 7-аміно-5-(метилтіо)-2-фенілтіазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилу

Похідна тiazолопіридину – 7-метокси-4-морфолінотіазоло[5,4-с]піридин-2-амін була отримана також з 1-(5-метокси-2-морфолінопіридин-4-іл)тіосечовини шляхом її обробки бромідною кислотою в диметилсульфоксиді (рис. 1.12).

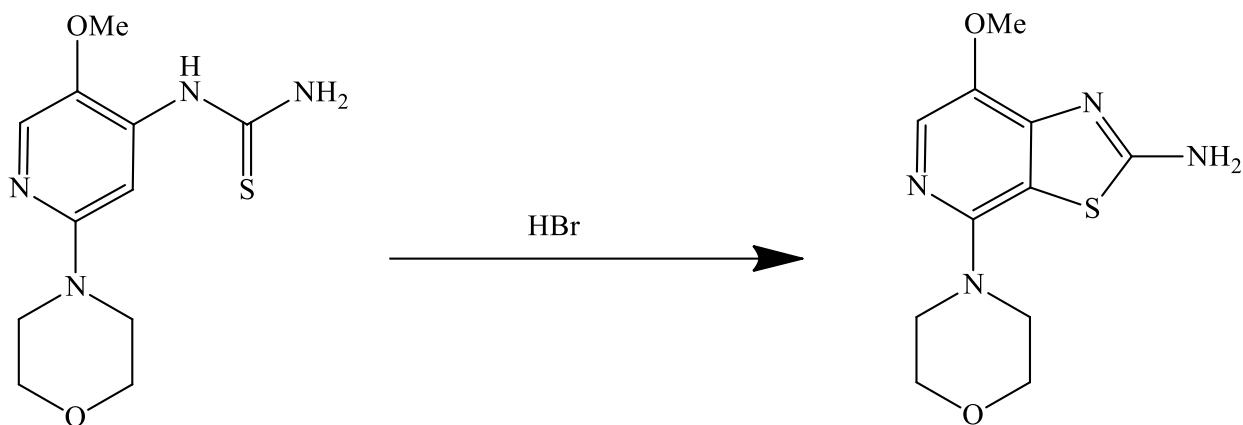


Рисунок 1.12 Синтез 7-метокси-4-морфолінотіазоло[5,4-с]піридин-2-аміну

У науковій праці [6] описано кілька методів синтезу тiazоло[5,4-*b*]піридинів. Ці методи включають реакції, що призводять до утворення тiazольного кільця, такі як конденсація 3-аміно-2-гало-піридину або 3-аміно-2-піридону з тiоціанатами, тiоамідами або тiоестерами, окисне утворення кільця з 3-амінопіридин-тiоамідів, конденсації з 3-амінопіридин-2-тіонами та реакції N-(2-піридон-3-іл)ацетамідів з пентасульфідом фосфору. Крім того, було описано останню послідовність крос-спарювання/циклізації, яка розпочинається з N-(2-бромпіридин-3-іл)ацетаміду.

У статті [6] пропонується новий одноетапний метод синтезу ядра тiazоло[5,4-*b*]піридину та тiazоло[4,5-*c*]піридину. Цей підхід передбачає реакцію тiоаміду з відповідним похідним хлорнітропіридину, що призводить до утворення різних тiazолопіридинів з виходами до 60%.

Важливою особливістю цього методу є відсутність використання реагентів, таких як хлорид олова(II), солі тiоціанатів, тiофосгену, органометалічні сполуки чи бром. Розглянемо синтез етил-6-нітротiazоло[5,4-*b*]піридин-2-карбоксилату: суміш розплавляють при 70°C, потім розбавляють кsilолом і нагрівають до 140°C (рис. 1.13).

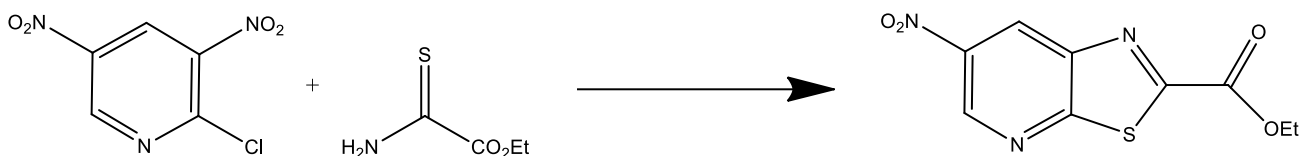


Рисунок 1.13 Синтез етил-6-нітротіазоло[5,4-*b*]піридин-2-карбоксилату

Як бачимо, циклізація грає важливу роль у синтезі тіазолопіридинів, які є значущими сполуками в фармацевтиці та органічних матеріалах. Методи циклізації дозволяють створювати складні структури тіазолопіридинів із використанням різноманітних початкових реагентів.

Цей підхід не тільки розширює можливості синтезу цих сполук, але й може бути більш прийнятним з екологічної та прагматичної точки зору, оскільки не вимагає використання металів чи токсичних реагентів. Важливість циклізації полягає в тому, що вона сприяє отриманню різноманітних похідних тіазолопіридину, які можуть бути використані в багатьох галузях, включаючи фармацевтику та синтез органічних матеріалів.

1.2 Роль тіазолопіридинів у фармацевтиці та медицині

Тіазолопіридини грають значущу роль у сучасній фармацевтиці та медицині завдяки їхнім унікальним хімічним властивостям та біологічній активності. Вони стали основою для створення численних лікарських препаратів та хімічних сполук, які виявилися ефективними у лікуванні різних захворювань.

Антипсихотична дія

У статті [7] обговорюється синтез та оптимізація деяких сполук, таких як 3-ціано-N-(1,3-дифеніл-1H-піразол-5-іл)бензамід, для використання як позитивних алостеричних модуляторів mGlu5-рецепторів. Метою дослідження є розробка нових сполук, які можуть мати потенційний терапевтичний потенціал у лікуванні психічних розладів, таких як шизофренія – психічний розлад, який вражає приблизно 1% світового населення. У статті обговорюються методи синтезу цих сполук, зокрема

тіазолопіридини, їхні фармацевтичні властивості, а також деякі дослідження їхньої активності в тваринних моделях. Загальна мета дослідження полягає в розробці нових лікарських засобів для лікування психічних розладів, з використанням mGlu5-рецепторів як потенційної мішені для лікування.

Антимікробна дія

Антимікробна активність тіазолопіридинів базується на декількох ключових механізмах. По-перше, вони можуть інгібувати важливі ферменти, які необхідні для життєдіяльності бактерій, що призводить до порушення їхніх біохімічних процесів і загибелі. По-друге, тіазолопіридини можуть впливати на синтез клітинної стінки бактерій, і ця стінка важлива для їхньої структурної цілісності та життєздатності. Порушення цього процесу може призвести до руйнування клітин і загибелі бактерій. У статті обговорюється проблема туберкульозу та необхідність розробки нових антитуберкульозних засобів з новими механізмами дії, оскільки існуючі ліки старше 40 років і стійкі штами *Mycobacterium tuberculosis* стають все більшою загрозою.

Антитуберкульозна дія

Автори статті [8] провели пошук нових антитуберкульозних сполук та ідентифікували тіазолопіридинові сечовини як потенційно важливий клас сполук з антитуберкульозною активністю. Вони досліджували механізм дії цих сполук, виявивши, що вони діють, інгібуючи активність ферменту ДНК гіраза В (GyrB) та його АТФ.

Дослідники доклали зусиль для побудови структурно-функціональних відносин для тіазолопіридинових сечовин в їхній здатності інгібувати АТФазу GyrB. Цей підхід вивів до ідентифікації потужної групи сполук, які можуть бути використані для подальшої оптимізації.

Стаття [8] також вказує на те, що деякі інші арильні сечовини, такі як триазолопіридинові сечовини, бензтіазольні сечовини, імідазолопіридинові сечовини та піридинові сечовини, демонструють помірну до потужну антимікробну активність, але до цього часу вони не досліджувалися як антитуберкульозні засоби.

Антибактеріальна дія

Однією з важливих рис тіазолопіридинів є їхня специфічність в дії на різні мікроорганізми. Це означає, що вони можуть бути спрямовані на певні види бактерій або класи мікроорганізмів, що дозволяє точно лікувати конкретні інфекції.

Проте, бактерії можуть розвивати резистентність до тіазолпіридинів, і це є однією з головних проблем у сучасній медицині. Щоб запобігти розвитку резистентності, важливо використовувати тіазолпіридини згідно з рекомендаціями лікаря та не використовувати їх без потреби.

Крім того, іноді тіазолопіридини використовуються в комбінаціях з іншими антибіотиками для посилення їхньої ефективності та подолання резистентності бактерій. Це може бути особливо важливо при лікуванні важких інфекцій.

Загалом, антимікробні властивості тіазолопіридинів роблять їх корисними для лікування бактеріальних інфекцій, і дослідження в цьому напрямку продовжуються для подальшого вдосконалення цих сполук і розробки нових антимікробних препаратів.

Також тіазолопіридини мають антинеуралогічні властивості та можуть використовуватися для лікування неврологічних захворювань, таких як неврити, невралгії, та інші болісні стани.

Ці сполуки також мають потенціал у синтезі нових препаратів для лікування онкологічних захворювань, оскільки деякі тіазолпіридини проявили високу активність проти ракових клітин [9], а також можуть грати ключову роль у згортанні крові [10].

У підсумку, тіазолопіридини – це цікава група органічних сполук з різноманітними біологічними та фармакологічними властивостями. Вони мають потенціал для розвитку нових лікарських препаратів та використання в хімічних дослідженнях.

РОЗДІЛ 2. ОКСАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИНИ ТА ОКСАЗОЛО[5,4-В]ПІРИДИНИ

2.1 Теоретичні аспекти оксазолопіридинів

Оксазолопіридини належать до класу гетероциклічних сполук, які складаються з двох гетероциклічних кілець, а саме оксазолу та піридину, які з'єднані між собою (рис. 2.1). Ця унікальна структурна особливість надає оксазолопіридинам властивості, що роблять їх значними у фармацевтичній та хімічній галузях. Головна особливість їхньої структури полягає в наявності оксазольного і піридинського кілець, які з'єднані одне з одним.

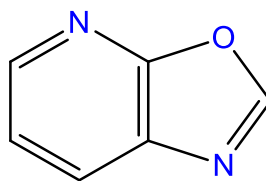


Рисунок 2.1 Оксазоло[4,5-*b*]піридин

2.1.1 Опис хімічної структури оксазолопіридинів

Оксазольне кільце має п'ятичленну структуру і складається з атомів вуглецю, азоту та кисню, розташованих по колу. Кільце піридину, у свою чергу, складається з шести атомів, один з яких – азот – займає центральне положення, оточений п'ятьма атомами вуглецю. Така структура надає піридину ароматичні властивості, а також особливу стійкість і хімічну активність.

Оксазолопіридини можуть мати різні підструктурні варіанти в залежності від положення та сполучення атомів у молекулі, що впливає на їхні хімічні та фізичні властивості. Зокрема, ці сполуки можуть мати різні функціональні групи, які забезпечують різноманітність їхніх хімічних властивостей та потенційність для використання у фармацевтиці. Така унікальна структура оксазолопіридинів надає їм значний інтерес для наукових досліджень, зокрема у синтезі нових лікарських засобів, розробці фармацевтичних препаратів та в інших галузях хімії і медицини.

2.1.2 Огляд методів синтезу оксазолопіридинів

У статті [11] розглянуто застосування солей бісмуту у якості каталізаторів для синтезу різних гетероциклічних сполук, таких як оксазоло[4,5-*b*]піридини. Вона досліджує вплив різних реакційних умов та розглядає прості методи отримання цих сполук за участі каталізаторів на основі солей бісмуту (III).

Автори демонструють, що ці процеси відбуваються під дією каталізаторів у відсутності розчинників та при відносно м'яких умовах реакції, що є важливими перевагами цього підходу.

Такий метод синтезу гетероциклічних сполук може бути екологічно безпечним, ефективним та швидким, враховуючи його низьку токсичність та відмінні властивості каталізаторів на основі бісмуту. Наприклад синтез 2-етилоксазоло[4,5-*b*]піридину (рис. 2.2)

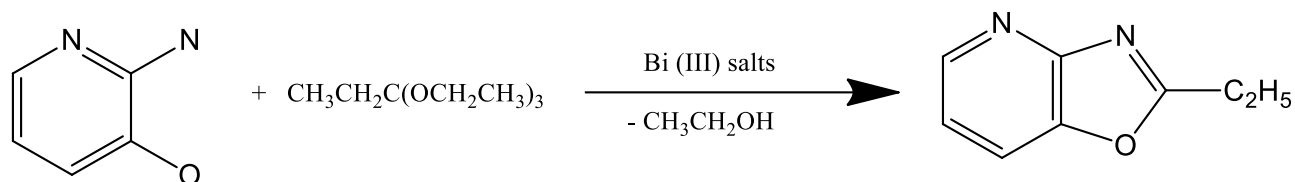


Рисунок 2.2 Синтез 2-етилоксазоло[4,5-*b*]піридину

У якості каталізаторів виступають сполуки Бісмуту (III), такі як трифторацетат вісмуту (III) – $\text{Bi}(\text{TFA})_3$, трифлат вісмуту (III) – $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ та перхлорат вісмуту (III) гідрат – $\text{BiOClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

У описаній статті виявлено, що використання каталізаторів такого типу сприяють утворенню високих виходів продукту. Метод відрізняється простотою, високим виходом продукту та малою токсичністю каталізаторів, роблячи його екологічно чистим та зручним для застосування.

Також замість використання в якості реагенту 1,1,1-триетоксипропану, можна використати 1,1,1-триетоксиетан та триетоксиметан (рис. 2.3 та 2.4, відповідно)

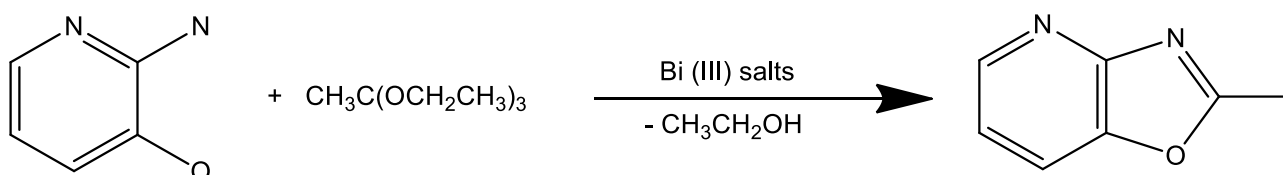


Рисунок 2.3 Синтез 2-метилоксазоло[4,5-*b*]піридину

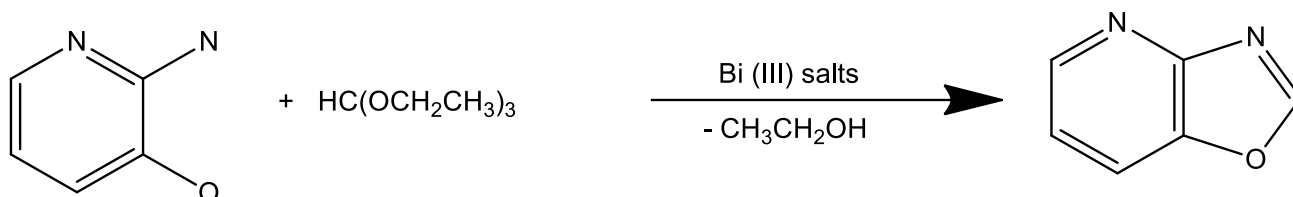


Рисунок 2.4 Синтез оксазоло[4,5-*b*]піридину

У статті [12] описано синтез оксазоло(5,4-*b*)піридинів та їхніх похідних. Автори проводили реакції різних сполук з метою отримання оксазоло(5,4-*b*)піридинів, а також здійснювали хімічні перетворення з використанням реагентів, таких як мурашина кислота, ангідрид бензоїнової кислоти, пропіонової ангідрид, метиловий йодид та інші. Окремо слід розглянути хімічну реакцію, описану у даній праці, під час якої автори спробували отримати різні продукти шляхом обробки реагентів. Під час нагрівання 3-амінопіридин-2-олу з ангідридом оцтової кислоти на протязі 10 годин виділили три продукти: N-(2-гідроксипіридин-3-іл)ацетамід, N-ацетил-N-(2-гідроксипіридин-3-іл)ацетамід і 2-метилоксазоло[5,4-*b*]піридин (рис. 2.5).

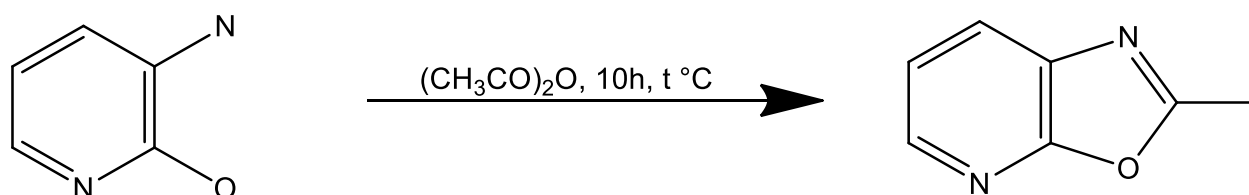


Рисунок 2.5 Синтез 2-метилоксазоло[5,4-*b*]піридину

У іншій статті [13] докладно описано синтез речовини, у тому числі з використанням пірофосфатної кислоти при 180 °C протягом 4 годин для реакції заміни 3-амінобензойної кислоти.

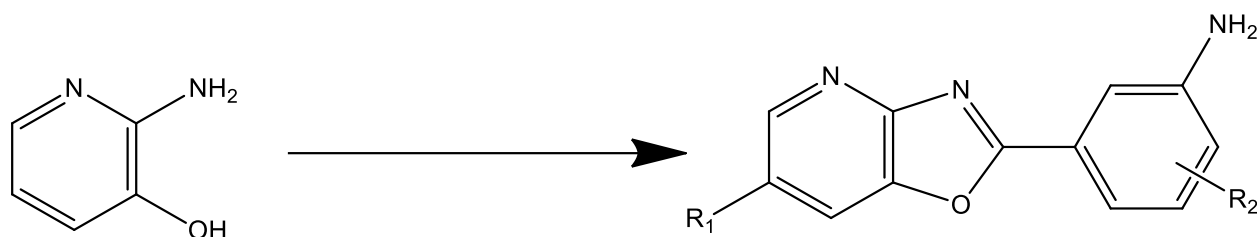


Рисунок 2.6 Синтез похідних оксазолопіридину

Реагенти та умови: 3-амінобензойна кислота, фенілпропаноламін (PPA), 180 °С, 4 години. в цій реакції використовуються різноманітні замісники для R₁ та R₂, такі як метил, фториди для отримання широкого спектру продуктів.

Також в згаданій статті розглянуто подальші етапи синтезу похідних оксазолопіридину.

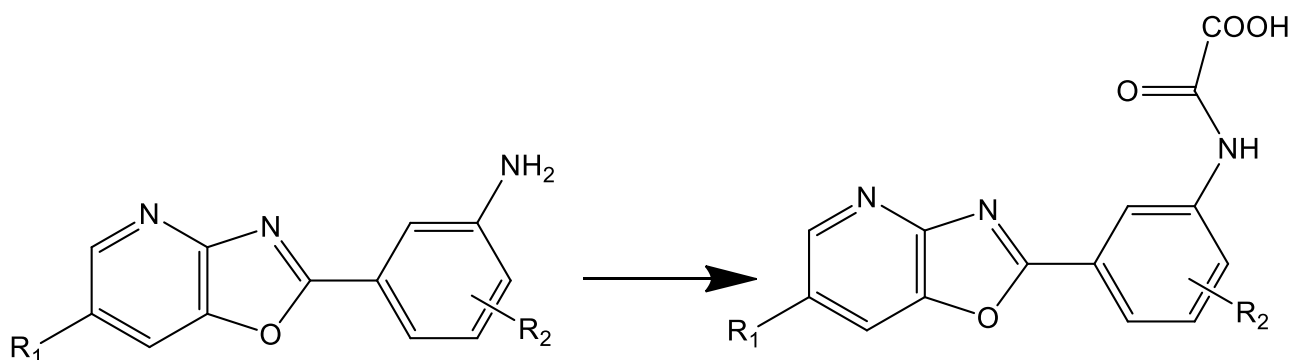


Рисунок 2.7 Синтез похідних 2-((3-(оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)феніл)аміно)-2-оксооцтових кислот

У реакції використовується EDCI(1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DMAP (4-(диметиламіно)піридин) у N,N-диметилформаміді (DMF) при кімнатній температурі протягом 12 годин.

В зазначеному матеріалі також наведені подальші модифікації отриманих похідних оксазолопіридину (рис. 2.8).

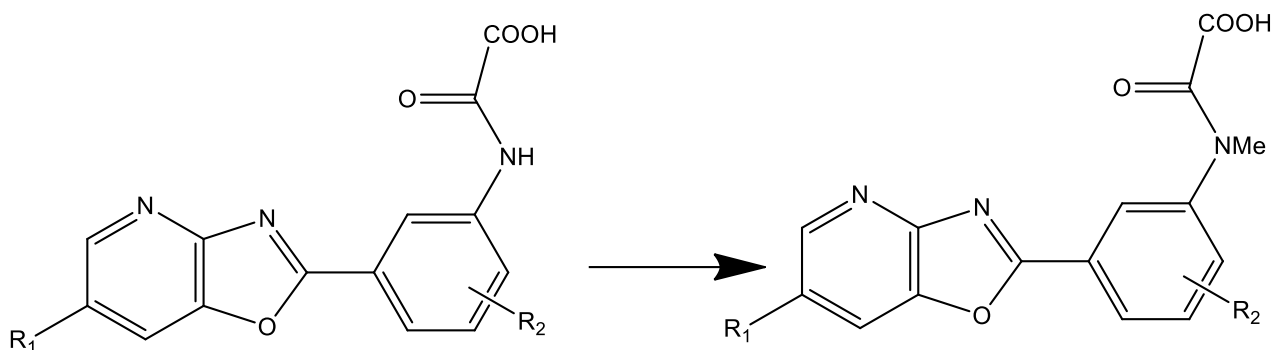


Рисунок 2.8 Модифікації отриманих похідних оксазолопіридину

Опис синтезу: у даній реакції використовуються MeI (метилйодид), ТВАВ (тетрабутиламоній бромид) як каталізатор, K_2CO_3 (калій карбонат) у розчиннику ацетону при кімнатній температурі протягом 12 годин.

Як підсумок, у роботі описано новий клас потужних інгібіторів для паразитів *Trypanosoma brucei* — виду паразитичних кінетопластидів. Дослідники виявили, що N-(4-хлор-3-(оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)феніл)фуран-3-карбоксамід (рис. 2.9) проявляє вражаючу активність в протидії *Trypanosoma brucei*.

Важливо відмітити, що вони знайшли положення в структурі сполук, які не можна змінювати, але також виявили позиції, модифікація яких може покращити активність. Заміна хлору на фтор великою мірою поліпшує активність, а фуріл у положенні 3 є більш активним, ніж у положенні 2.

Деякі сполуки також проявляють активність проти паразитів *Trypanosoma cruzi* та *Leishmania donovani* уражених макрофагів. Ці сполуки несуттєво токсичні для клітин ссавців. Механізм дії цих сполук ще не повністю з'ясований, проте їх потенціал для подальшого розвитку ліків існує. Важливими аспектами для оптимізації є їх розчинність у воді та метаболічна стійкість.

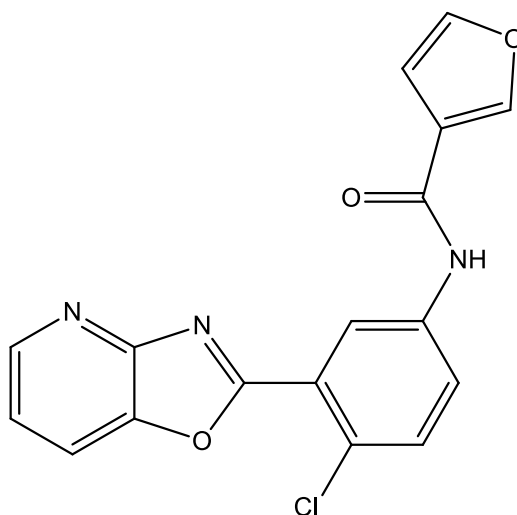


Рисунок 2.9 N-(4-хлор-3-(оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)феніл)фуран-3-карбоксамід

Звернемо увагу на ще одне дослідження [14], в якому автор описує використання

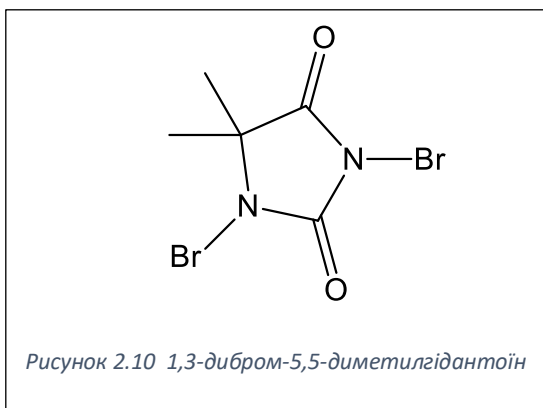


Рисунок 2.10 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн

1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (рис. 2.10) в якості ефективного каталізатора для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук, зокрема, бензоксазолів, бензimidазолів та оксазоло[4,5-*b*]піридинів. Використовуючи цей каталізатор, дослідники продемонстрували ефективність синтезу з високими виходами продукту, м'якими

умовами реакції та відсутністю реакційного розчинника, що є значними перевагами цього методу.

Крім того, стаття наводить механізм реакції та порівнює результати з попередніми дослідженнями, підтверджуючи високу каталітичну активність 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) у порівнянні з іншими каталізаторами (рис. 2.11).

Розглянемо відокремлені процеси отримання оксазолопіридинів наведені у вищезгаданій статті [14].

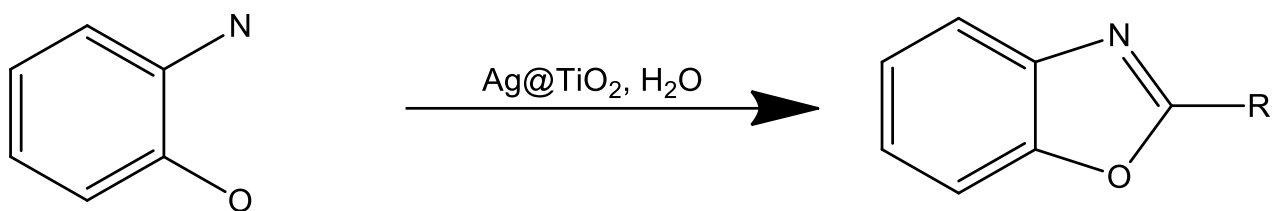


Рисунок 2.12 синтез похідних бензоксазолу з використанням нанокаталізаторів

В цьому контексті автори пропонують використання наноконкомпозиту Ag@TiO_2 як нанокаталізатора для синтезу бензоксазолів з низкою переваг, включаючи фізичну і хімічну стабільність, легкість переробки, високу окисну активність та низьку вартість виробництва порівняно з іншими методами синтезування хімічних речовин.

Для нас це дослідження є перспективним, оскільки надає можливість використання отриманого методу для синтезу оксазолопіридинів через використання Ag@TiO_2 наноконкомпозиту для конденсації 2-амінофенолу та ароматичних альдегідів, ортоестерів, карбонових кислот, амідів або ацилхлоридів в воді при кімнатній температурі – це інноваційний метод синтезу хімічних сполук з великим потенціалом використання.

Також слід зазначити, що описаний метод синтезу є кроком вперед у галузі хімічної синтезу, пропонуючи більш безпечний, ефективний та екологічно чистий спосіб отримання хімічних речовин. Використання Ag@TiO_2 наноконкомпозиту дозволяє забезпечити високу продуктивність синтезу, що робить цей метод привабливим для подальшого дослідження та впровадження в промисловість.

2.1.3 Хімічні властивості оксазолопіридинів

Оксазоло[4,5-b]піридин та оксазоло[5,4-b]піридини представляють собою клас азотистих ароматичних сполук. Їх властивості визначаються гетероциклічною структурою, що містить атоми азоту.

Крім того, їх хімічна структура може виступати основою для створення нових сполук з різноманітними властивостями, що робить їх цікавими об'єктами досліджень

у хімічній науці. Нижче розглянуто основні та відносно унікальні властивості цих сполук.

У науковій праці [16] йдеться про використання солі натрію малонової кислоти як реагента, який при термічних умовах не реагує з ізоксазоліпіридином, але може бути використаний як агент для фотохімічної реакції (рис. 2.13).

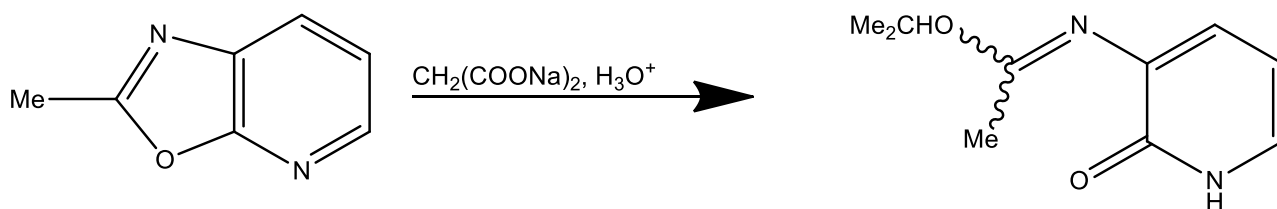


Рисунок 2.13 Синтез ізопропіл N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)ацетімідату

Варто зазначити, що при опроміненні за тих самих умов, але за низької температури (-80°C), протікання реакції не спостерігалось.

Також у цій праці [16] наведено наступну схему:

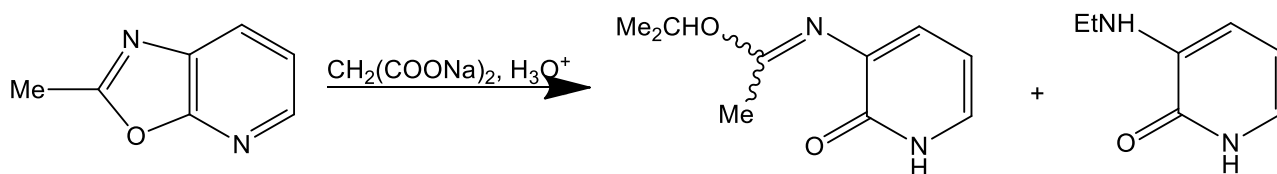


Рисунок 2.14 Отримання ізопропіл N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)ацетимідату з 3-(етиламіно)піридин-2(1H)-оном

Опис синтезів (рис. 2.13 і 2.14, відповідно): у розчин солі натрію малонової кислоти (1 ммоль) в етанолі (5 мл) або NaBH_4 (2 ммоль) у пропан-2-олі (5 мл) було додано оксазоліпіридин. Розчинник було видалено, щоб отримати ізопропіл-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)ацетімідат або ізопропіл-N-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)ацетимідатна сполука з 3-(етиламіно)піридин-2(1H)-оном (1:1), які були розділені на колонці з силікагелю за допомогою хлороформу/метанолу у співвідношенні 95/5 як елюента.

Ще одна стаття[17], яка описує поведінку оксазолопіридинів при фотохімічній реакції містить результати досліджень щодо фотохімічних перетворень похідних ізоксазолу, зокрема, їх реакцій за умов опромінювання ультрафіолетовим світлом. Дослідження включає фотохімічну реактивність 3-метилізоксазолопіридинів та результати опромінення їх в ефірному розчині з наступним утворенням оксазолів, 2-гідроксипіридинів або їх таутомерів 2-піридонів (рис. 2.15).

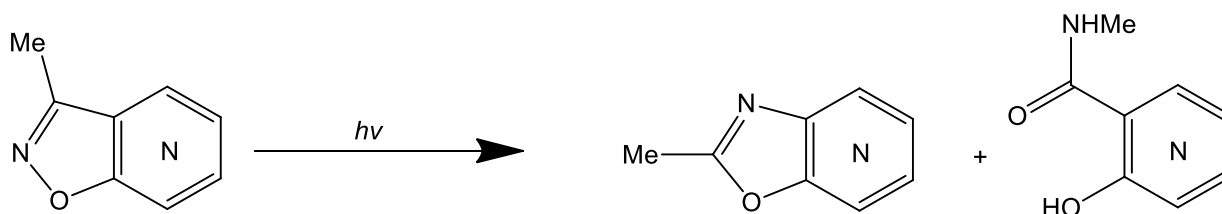


Рисунок 2.15 Отримання оксазолів, 2-гідроксипіридинів та їх таутомерів

У вищезгаданій статті тексту описується дослідження фотохімічної активності серії 3-метилізоксазолопіридинів в контексті їх реорганізації під впливом світла. Піддавши опроміненню ефірний розчин цих сполук, було отримано відповідні оксазоли, 2-гідроксипіридини або їх таутомери – 2-піридони. Для отримання додаткової інформації про властивості інтермедіатів у цих реакціях, проведено дослідження флеш-фотолізу (спектроскопічний метод вивчення структури транз'єнтів та кінетики їх перетворень, в якому для отримання транз'єнтів використовується дія сильного й короткого світлового імпульсу) 3-метилізоксазола[5,4-*b*]піридину. Ці дослідження спрямовані на розкриття природи та властивостей проміжних станів, які утворюються під час фотохімічних реакцій у цьому контексті.

Автори іншої статті[18] зосередили свою увагу на фотореорганізації ізоксазолопіридинів до оксазолопіридинів.

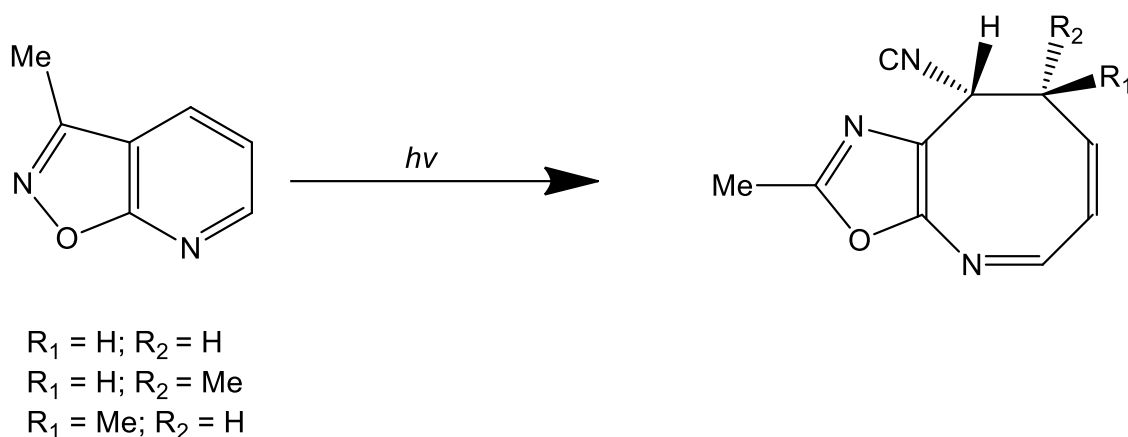


Рисунок 2.16 Синтез 2-метилоксазоло[5,4-*b*]дигідроазоцинів

Під час спроби виділити проміжні стани у фотохімічному перетворенні від 3-метилоксазоло[5,4-*b*]піридинів до 2-метилоксазоло[5,4-*b*]піридинів, були ізольовані деякі похідні дигідрооксазоло[5,4-*b*]азоцину. Оскільки ці продукти були визнані як похідні, що походять від 2-метилоксазоло[5,4-*b*]піридину, отриманого фотохімічно, дослідники вирішили дослідити фотохімічну поведінку 2-метилоксазоло[5,4-*b*]піридину 3 та відповідних систем [4,5-*b*], [4,5-*c*], [5,4-*c*] з метою отримання різних оксазолоазоцинів, нової гетероциклічної системи. Ця стаття є значним внеском у хімію оксазолопіридинів, досліджуючи їх фотохімічні реакції та демонструючи регіо- і стереоспецифічність утворення дигідрооксацолазоцинів (рис. 2.16).

Ідентифікація продуктів за допомогою ЯМР спектроскопії та рентгенівської кристалографії, а також пояснення механізмів реакцій забезпечують глибоке розуміння протікання хімічного процесу. Дослідження також підкреслює важливість електронної структури у реакційній здатності оксазолопіридинів, відкриваючи нові перспективи для подальших досліджень і синтезу функціоналізованих органічних сполук. Це робить статтю важливим джерелом для науковців, зацікавлених у фотохімічних перетвореннях і синтезі нових матеріалів.

ВИСНОВКИ

1. Широкий спектр можливостей функціоналізації гетероциклічних сполук: Методи синтезу та модифікації оксазоло[4,5-*b*]піридинів та оксазоло[5,4-*b*]піридинів відзначаються високою ефективністю та забезпечують різноманітні можливості функціоналізації гетероциклічних сполук. Це обумовлено наявністю декількох центрів солеутворення в їхній будові.

2. Перспективи у фармацевтичній промисловості: Дослідження синтезу та модифікації оксазоло[4,5-*b*]піридинів та оксазоло[5,4-*b*]піридинів виявляє їхні унікальні особливості та потенціал для застосування у фармацевтичній промисловості. Це відкриває перспективи для створення нових лікарських засобів та технологій.

3. Важливість фізико-хімічних властивостей у фармації та медицині: Вивчення фізико-хімічних властивостей оксазоло[4,5-*b*]піридинів та оксазоло[5,4-*b*]піридинів є ключовим для розуміння їхнього потенційного використання у фармації та медицині. Ці дані можуть служити основою для розробки нових лікарських формул та методів лікування.

4. Ефективність та потенціал методів синтезу: Детальний аналіз методів синтезу оксазоло[4,5-*b*]піридинів та оксазоло[5,4-*b*]піридинів підкреслює їхню високу ефективність та потенціал для подальших модифікацій. Ця інформація може служити основою для розробки нових методів синтезу та вдосконалення властивостей цих сполук.

5. Розширення застосування у хімічній та фармацевтичній галузях: Аналіз даних про синтез та модифікацію оксазоло[4,5-*b*]піридинів та оксазоло[5,4-*b*]піридинів свідчить про потенціал розширення їхнього застосування у хімічній та фармацевтичній галузях. Додаткові дослідження можуть відкрити нові можливості для удосконалення процесів синтезу та модифікації, сприяючи подальшому розвитку науки та технологій.



СПИСОК ДЖЕРЕЛ

1. A. R. Katritzky, A.J. Boulton, J. M. Lagowski. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, 1964
2. D. McNaught and A. Wilkinson. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Blackwell Scientific Publications, 1997.
3. Smirnova, N. G., Zavarzin, I. V., Krayushkin, M. M. *Synthesis of condensed thiazoles. (Review). Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006.
4. STANOVNIK, B., & TIŠLER, M. (1974). Convenient Cyclization of Difunctional Heterocycles with N, N-Dimethylformamide Dimethyl Acetal. *Synthesis*, 1974.
5. Zhu, X., Zhang, F., Kuang, D., Deng, G., Yang, Y., Yu, J., & Liang, Y. (2020). K₂S as Sulfur Source and DMSO as Carbon Source for the Synthesis of 2-Unsubstituted Benzothiazoles. *Organic Letters*, 2020.
6. Sahasrabudhe, K. P., Angels Estiarte, M., Tan, D., Zipfel, S., Cox, M., O'Mahony, D. J. R., Duncton, M. A. J. A single-step preparation of thiazolo[5,4-b]pyridine- and thiazolo[5,4-c]pyridine derivatives from chloronitropyridines and thioamides, or thioureas. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2009.
7. Bartolomé-Nebreda, J. M., Conde-Ceide, S., Delgado, F., Iturrino, L., Pastor, J., Pena, M. Á., Steckler, T. Dihydrothiazolopyridone Derivatives as a Novel Family of Positive Allosteric Modulators of the Metabotropic Glutamate 5 (mGlu5) Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013.
8. Kale, M. G., Raichurkar, A., P, S. H., Waterson, D., McKinney, D., Manjunatha, M. R., Ghorpade, S. R. Thiazolopyridine Ureas as Novel Antitubercular Agents Acting through Inhibition of DNA Gyrase B. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013.
9. Lozynskyi, A., Zimenkovsky, B., Radko, L., Stypula-Trebas, S., Roman, O., Gzella, A. K., & Lesyk, R. Synthesis and cytotoxicity of new thiazolo[4,5-b]pyridine-2(3H)-one derivatives based on α , β -unsaturated ketones and α -ketoacids. *Chemical Papers*, 2017.

10. Becker, M. R., Ewing, W. R., Davis, R. S., Pauls, H. W., Ly, C., Li, A., Morgan, S. Synthesis, SAR and in vivo activity of novel thienopyridine sulfonamide pyrrolidinones as factor Xa inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999.
11. Mohammadpoor-Baltork, I., Khosropour, A. R., & Hojati, S. F. Mild and Efficient Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles, and Oxazolo[4,5-b]pyridines Catalyzed by Bi(III) Salts Under Solvent-Free Conditions. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 2007.
12. Koshiro, A. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CXX. Syntheses of Oxazolopyridines and Related Compounds. (6). *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 1959.
13. Ferrins, L., Rahmani, R., Sykes, M. L., Jones, A. J., Avery, V. M., Teston, E., Baell, J. B. 3-(Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)anilides as a novel class of potent inhibitors for the kinetoplastid *Trypanosoma brucei*, the causative agent for human African trypanosomiasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013.
14. Hojati, S. F., Maleki, B., & Beykzadeh, Z. 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as an efficient homogeneous catalyst for synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles, and oxazolo[4,5-b]pyridines. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 2010.
15. Maleki, B., Baghayeri, M., Vahdat, S. M., Mohammadzadeh, A., & Akhoondi, S. Ag@TiO₂ nanocomposite; synthesis, characterization and its application as a novel and recyclable catalyst for the one-pot synthesis of benzoxazole derivatives in aqueous media. *RSC Advances*, 2015.
16. Donati, D., Fusi, S., & Ponticelli, F. Trapping of photochemical intermediates as a tool in organic synthesis. Preparation of spiroaziridinopyridones, a new heterocyclic system. *Tetrahedron Letters*, 2002.
17. Donati, D., Ponticelli, F., Bicchi, P., & Meucci, M. Flash photolysis study of 3-methylisoxazolo[5,4-b]pyridine. *The Journal of Physical Chemistry*, 1990.
18. Donati, D., Fusi, S., & Ponticelli, F. Photocycloaddition on 2-methyloxazolo[5,4-b]pyridine: a route to the oxazolo[5,4-b]azocine system. *Tetrahedron Letters*, 1996.