

Методы синтеза [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов (микрообзор)

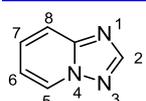
Алексей Ю. Воробьев^{1,2*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: vor@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 3.04.2019

Принято 19.04.2019



В микрообзоре обобщены данные по новым методам синтеза [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов, опубликованные начиная с 2002 г. Методы классифицированы по типам используемых реагентов.

Введение

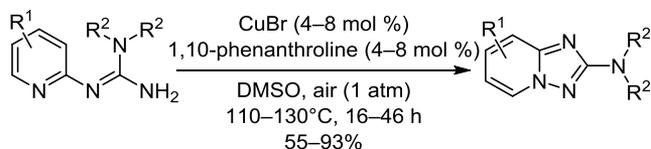
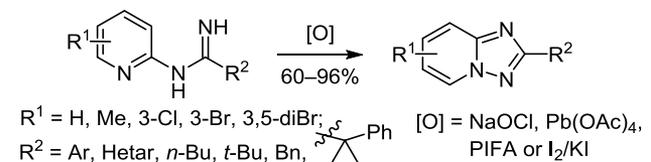
В последние годы производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина нашли широкое применение в дизайне лекарственных препаратов. На основе этого остова получены препараты GLPG0634 (филготиниб)¹ и CEP33779² являющиеся высокоэффективными ингибиторами янускиназ I и II типа, и соединение LY3104607 – ингибитор

рецептора GPR40.³ [1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиридин использовался в дизайне эффективных светоизлучающих материалов для фосфоресцентных OLED-устройств.⁴ Методы получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов обобщены в ранее опубликованных обзорах,⁵ в данном микрообзоре представлены новые методы.

Синтез из 2-пиридилзамещенных амидинов и гуанидинов

Распространенным подходом к построению остова [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина является окислительная циклизация *N*-(2-пиридил)амидинов. Для этих целей применяли такие окислители, как NaOCl,^{6a} Pb(OAc)₄^{6b} или MnO₂,^{6c} а также более экологичные PIFA (PhI(OCOCF₃)₂)^{6d} и I₂/KI.^{6e}

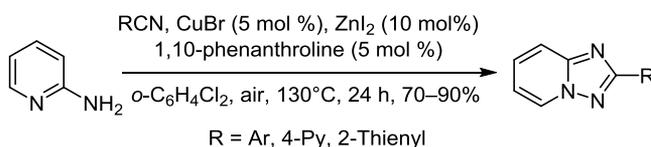
Для превращения *N*-(2-пиридил)гуанидинов в 2-амино[1,2,4]пиразоло[1,5-*a*]пиридины предложен метод каталитического окисления кислородом воздуха с использованием системы CuBr/1,10-фенантролин.⁷ 2-Амино[1,2,4]пиразоло[1,5-*a*]пиридины также получены с умеренными выходами действием NCS на *N*-(2-пиридил)гуанидины с последующей обработкой основанием.⁸



R¹ = H, 3-Me, 3-Cl, 4-Me, 4-Cl, 4-OMe, 5-Me, 5-Cl, 5-Ph, 5-F, 5-Br, 3-I, 6-Cl; R² = Me, Et, (CH₂)₄, (CH₂CH₂)₂O

Синтез из 2-аминопиридинов и нитрилов

В качестве исходных соединений для получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов были использованы 2-аминопиридин и нитрилы.^{9a} В реакцию вступают и 2,6-дизамещенные бензонитрилы.^{4a-c} Также реакцию можно проводить в присутствии гетерогенного катализатора CuO_x-ZnO/Al₂O₃-TiO₂.^{9b}



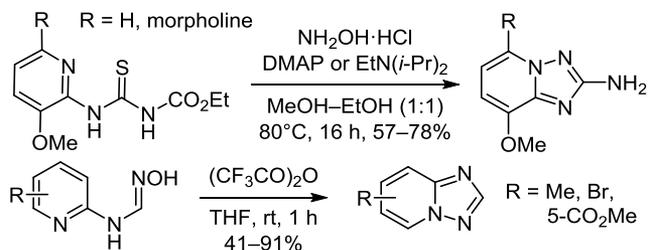
R = Ar, 4-Py, 2-Thienyl



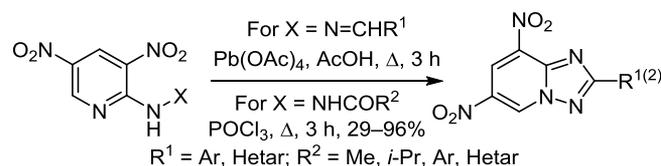
Воробьев Алексей Юрьевич в 2006 г. окончил Новосибирский государственный университет по специальности "химия". В 2010 г. защитил кандидатскую диссертацию в Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. В настоящее время заведующий лабораторией фотокатализа Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Область научных интересов: азотистые гетероциклы, фотокатализ.

Циклизация с использованием гидроксиламина

2-Амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины были получены действием $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ на (2-пиридил)карбаматионильные производные, образующиеся реакцией 2-аминопиридинов с этоксикарбонилтиоизоцианатом.¹⁰ Действием на 2-аминопиридины $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ и затем NH_2OH получены *N*-гидроксиформимидамидные производные, которые дегидратировались под действием $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ с образованием 2-незамещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.¹¹

**Перегрупировка Димрота [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]пиридинов**

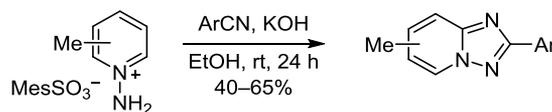
Перегрупировка Димрота [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]пиридинов является эффективным методом получения [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов с акцепторными заместителями в пиридиновом цикле.¹² 4,6-Динитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины были получены окислением $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ *N'*-(пиридин-2-ил)гидразонов ароматических или гетероциклических альдегидов либо действием POCl_3 на *N'*-(пиридин-2-ил)гидразиды.^{13a} Предполагается, что изначально образующиеся [1,2,4]три-



азоло[3,4-*a*]пиридины претерпевают перегрупировку Димрота. Данный подход был использован для синтеза ряда производных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.^{13b-d}

Реакции 1-аминопиридиниевых солей с нитрилами

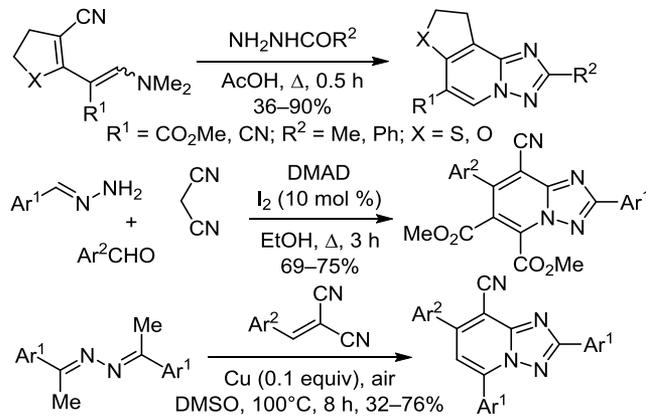
Известны отдельные примеры взаимодействия 1-аминопиридиниевых солей с нитрилами, приводящие к [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинам.^{5a,b} Данный подход был использован для получения широкого круга 2-арилзамещенных производных,^{14a-c} при проведении реакции в D_2O образуются 5-*D*-пиразолопиридины.¹⁵

**Реакции конденсации производных гидразина**

8,9-Дигидрофуро- и 8,9-дигидротиено[2,3-*c*] [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины были получены конденсацией ацилгидразидов с соответствующими (2-диметиламино)-винильными производными 4,5-дигидрофуран-3-нитрилов и 4,5-дигидротиофен-3-нитрилов.¹⁶

Арилгидразоны, диметилацетилендикарбоксилат (DMAD), малонитрил и ароматические альдегиды при кипячении в EtOH в присутствии молекулярного йода в качестве катализатора образуют замещенные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины с хорошими выходами.¹⁷

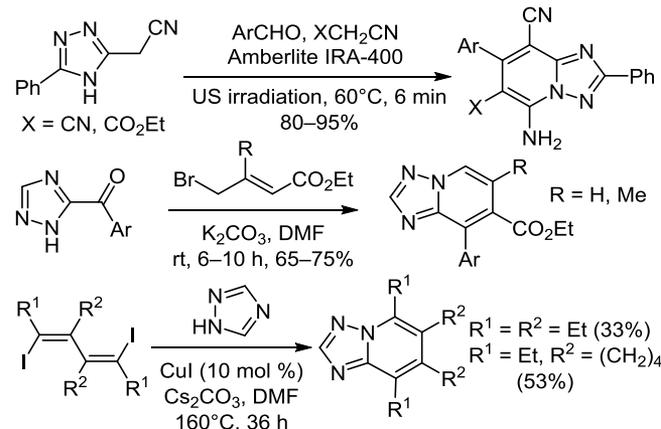
Симметричные азины, полученные из арилметилкетонов и гидразина, взаимодействуют с бензилиденмалонитрилами с образованием 2,5,7-триарил-8-циано[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.¹⁸

**Реакции циклизации 1,2,4-триазолов**

Конденсацией (5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)ацетонитрила с ароматическими альдегидами и малонитрилом или циануксусным эфиром были получены 5-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины с высокими выходами.¹⁹

Взаимодействие (1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)арилкетонов с этиловыми эфирами 4-бромкратоновой и 4-бромдиметакриловой кислот в присутствии основания приводит к образованию замещенных в пиридиновом фрагменте [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов.²⁰

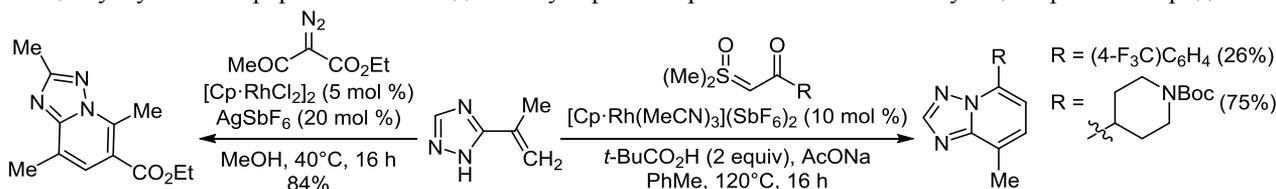
В результате реакции 1,2,4-триазола с замещенными 1,4-диiodидиенами в присутствии CuI и основания в жестких условиях образуются замещенные целевые триазолопиридины.²¹



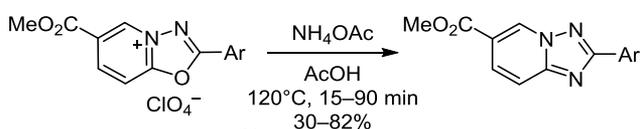
Реакции циклизации 1,2,4-триазолов (окончание)

5-(Пропен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол взаимодействует с диазоацетоуксусным эфиром^{22a} и илидами сульф-

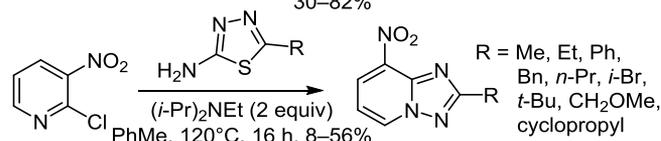
оксония^{22b} в присутствии родиевого катализатора с образованием соответствующих триазолопиридинов.

**Реакции рециклизации гетероциклических соединений**

Производные [1,3,4]оксадиазоло[3,2-*a*]пиридиния при нагревании с NH₄OAc в AcOH претерпевают рециклизацию в соответствующие [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридины.²³



Взаимодействие 3-нитро-2-хлорпиридинов с 1,3,4-тиадиазол-2-аминами в жестких условиях приводило к образованию 2-замещенных 8-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов с умеренными выходами.²⁴



Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00133).

Список литературы

- Menet, C. J.; Fletcher, S. R.; Van Lommen, G.; Geney, R.; Blanc, J.; Smits, K.; Jouannigot, N.; Deprez, P.; van der Aar, E. M.; Clement-Lacroix, P.; Lepescheux, L.; Galien, R.; Vayssiere, B.; Nelles, L.; Christophe, T.; Brys, R.; Uhring, M.; Ciesielski, F.; Van Rompaey, L. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9323.
- Dugan, B. J.; Gingrich, D. E.; Mesaros, E. F.; Milkiewicz, K. L.; Curry, M. A.; Zulli, A. L.; Dobrzanski, P.; Serdikoff, C.; Jan, M.; Angeles, T. S.; Albom, M. S.; Mason, J. L.; Aimone, L. D.; Meyer, S. L.; Huang, Z.; Wells-Knecht, K. J.; Ator, M. A.; Ruggeri, B. A.; Dorsey, B. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5243.
- Hamdouchi, C.; Maiti, P.; Warshawsky, A. M.; DeBaillie, A. C.; Otto, K. A.; Wilbur, K. L.; Kahl, S. D.; Patel Lewis, A.; Cardona, G. R.; Zink, R. W.; Chen, K.; Siddaramaiah, C.; Lineswala, J. P.; Neathery, G. L.; Bouaichi, C.; Diseroad, B. A.; Campbell, A. N.; Sweetana, S. A.; Adams, L. A.; Cabrera, O.; Ma, X.; Yumibe, N. P.; Montrose-Rafizadeh, C.; Chen, Y.; Reifel Miller, A. *J. Med. Chem.* **2017**, *61*, 934.
- (a) Song, W.; Chen, Y.; Xu, Q.; Mu, H.; Cao, J.; Huang, J.; Su, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 24689. (b) Song, W.; Gao, L.; Zhang, T.; Huang, J.; Su, J. *J. Lumin.* **2019**, *206*, 386. (c) Song, W.; Shi, L.; Gao, L.; Hu, P.; Mu, H.; Xia, Z.; Huang, J.; Su, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 5714.
- (a) Jones, G.; Sliskovic, D. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1983**, *83*, 79. (b) Jones, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *100*, 1. (c) Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1125.
- (a) Grenda, V. J.; Jones, R. E.; Gal, G.; Sletzing, M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 259. (b) Potts, K. T.; Burton, H. R.; Bhattacharyya, J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 260. (c) Raval, J. P.; Desai, K. R. *ARKIVOC* **2005**, (xiii), 21. (d) Zheng, Z.; Ma, S.; Tang, L.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4687. (e) Song, L.; Tian, X.; Lv, Z.; Li, E.; Wu, J.; Liu, Y.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7219.
- Bartels, B.; Bolas, C. G.; Cueni, P.; Fantasia, S.; Gaeng, N.; Trita, A. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1249.
- Ishimoto, K.; Nagata, T.; Murabayashi, M.; Ikemoto, T. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 407.
- (a) Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080. (b) Meng, X.; Yu, C.; Zhao, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8612.
- Nettekov, M.; Püllmann, B.; Schmitt, S. *Synthesis* **2003**, 1649.
- Huntsman, E.; Balsells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3761.
- (a) Potts, K. T.; Surapaneni, C. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1019. (b) Mishchuk, A.; Shtil, N.; Poberezhnyk, M.; Nazarenko, K.; Savchenko, T.; Tolmachev, A.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1056.
- (a) Starosotnikov, A. M.; Bastrakov, M. A.; Knyazev, D. A.; Fedyanin, I. V.; Kachala, V. V.; Dalinger, I. L. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1510. (b) Ogoshi, Y.; Matsui, T.; Mitani, I.; Yokota, M.; Terashita, M.; Motoda, D.; Ueyama, K.; Hotta, T.; Ito, T.; Hase, Y.; Fukui, K.; Deai, K.; Yoshiuchi, H.; Ito, S.; Abeet, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1320. (c) Jin, C. H.; Krishnaiah, M.; Sreenu, D.; Subrahmanyam, V. B.; Rao, K. S.; Mohan, A. V. N.; Park, C.-Y.; Son, J.-Y.; Sheen, Y. Y.; Kim, D.-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6049. (d) Sirakanyan, S. N.; Avetisyan, N. G.; Noravyan, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 470. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 500.]
- (a) Tao, X.; Hu, Y. *Med. Chem.* **2010**, *6*, 65. (b) Zhang, G.; Hu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 919. (c) Luo, Y.; Hu, Y. *Arch. Pharm.* **2006**, *339*, 262.
- Vorob'ev, A. Y.; Supranovich, V. I.; Borodkin, G. I.; Shubin, V. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 800.
- Tomoiike, K.; Maruoka, H.; Okabe, F.; Masumoto, E.; Fujioka, T.; Yamagata, K. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1025.
- Alizadeh, A.; Saberi, V.; Mokhtari, J. *Synlett* **2013**, 1825.
- Lv, J.; He, Z.; Zhang, J.; Guo, Y.; Han, Z.; Bao, X. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3996.
- Zribi, L.; Zribi, F.; Marco-Contelles, J.; Chabchoub, F.; Ismaili, L. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1934.
- Zhao, W.-M.; Ge, Y.-Q.; Xu, W.-R.; Zhao, G.-L.; Jia, J.; Wang, J.-W. *Heterocycles* **2013**, *87*, 869.
- Liao, Q.; Zhang, L.; Li, S.; Xi, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 228.
- (a) Halskov, K. S.; Roth, H. S.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9183. (b) Hoang, G. L.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3318.
- Moloney, H.; Magnus, N. A.; Buser, J. Y.; Embry, M. C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6279.
- Mammoliti, O.; Quinton, E. M.; Loones, K. T. J.; Nguyen, A. T.; Wouters, J.; Van Lommen, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1669.