

На правах рукописи

Близнец Игорь Валентинович

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ
2,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 3-(АЗОЛИЛ)ПИРИДИНОВ
С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОВОЛНОВОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

02 00.03 – Органическая химия

02.00.10 – Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва – 2005

Работа выполнена на кафедре биотехнологии Московской государственной академии тонкой химической технологии им М В Ломоносова и в синтетической лаборатории ООО «Научно-исследовательский институт комбинаторной химии», г Москва

Научные руководители:

доктор химических наук Степанов Александр Евгеньевич

доктор химических наук Лукьянов Сергей Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Колдобский Григорий Исакович

доктор химических наук, профессор Юркевич Александр Морисович

Ведущая организация:

Институт органической химии им Н Д Зелинского Российской Академии наук

Защита состоится «21» ноября 2005 года в 12-00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 212 120 01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им М В Ломоносова по адресу 119571, Москва, пр Вернадского, д 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им М В Ломоносова

Автореферат разослан «20» октября 2005 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Лютик А И

2006-4
16347

2184089

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Никотиновая кислота и ее производные играют чрезвычайно важную роль в биосинтезе никотинамидных коферментов – никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), а также являются лекарственными препаратами (кордиамин, никодин, витамин РР) Поэтому поиск новых лекарственных средств в ряду производных никотиновой кислоты остается актуальным и перспективным Одной из основных современных стратегий поиска новых и модификации известных лекарственных средств является концепция биоизостеризма, согласно которой функциональные группы со сходными физико-химическими параметрами могут быть взаимозаменяемыми, и такая замена может вести к соединениям с близкими биологическими свойствами Давно известно, что в качестве наиболее простых замен карбоксильной группы применимы карбоксамидные, сульфонамидные, ацилсульфонамидные, сульфамидные, сульфонатные и фосфатные группы Вместе с тем эту роль могут играть пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности, азолы Из них наиболее известным биоизостером карбоксигруппы показал себя тетразол Как и карбоновые кислоты, тетразол ионизирован при физиологическом рН (7.4) и представляет собой плоскую структуру Вместе с тем анион тетразола почти в 10 раз более липофилен по сравнению с аналогичными карбоксилатами, что является важным фактором при дизайне лекарственных препаратов, способных проходить через клеточные мембраны Вышесказанное позволяет полагать, что поиск новых биологически активных соединений среди тетразолилпиридинов, как биоизостерных производных никотиновой кислоты, может привести к интересным и практически полезным результатам

В настоящее время к испытаниям физиологической активности привлекаются не отдельные соединения, а большие их массивы, называемые комбинаторными библиотеками Каждая комбинаторная библиотека строится на основе небольшой серии базовых структур, в которых возможно многообразное и многократное модифицирование Для этого они должны содержать несколько точек дериватизации, роль которых могут выполнять функциональные группы и гетероатомы в циклах, а также гетероциклические фрагменты и СН-кислотные заместители Поэтому создание комбинаторной библиотеки начинается с разработки методического аппарата, который обеспечивал бы возможность не только синтеза базовых интермедиатов из одного или немногих доступных исходных соединений, но и дальнейшего преобразования этих интермедиатов в обширную серию производных путем вариации заместителей, реагентов или условий реакций В литературе

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
1 С.Петербург
09 005 акт 63

нет примеров комбинаторных библиотек на основе тетразолильных производных никотиновой кислоты, поэтому формирование такой библиотеки было вполне актуальным и заслуживало экспериментального исследования

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре биотехнологии МИТХТ им М В Ломоносова в рамках государственной бюджетной темы 1Б-5-856 «Синтез новых фармакологически активных веществ, изучение их биологических свойств и методов направленного транспорта с целью создания противоопухолевых, противовирусных, антипаркинсонических средств» и по грантам президента РФ по поддержке ведущих научных школ № НШ-2329 2003 4 и № РИ-112/001/609

Цель работы состоит в разработке синтетических путей к комбинаторной библиотеке, составленной тетразолильными (и другими азолильными) производными никотиновой кислоты, содержащими два-три заместителя в пиридиновом ядре

Научная новизна Впервые разработан метод синтеза 3-(5-тетразолил)пиридинов, содержащих заместители в положениях 2 и 4 пиридинового цикла, из пространственно затрудненных 2,4-ди- и 2,4,5-тризамещенных никотинонитрилов с применением микроволновой технологии

Выполнена функционализация 2-метильной группы в этих 3-цианопиридинах с образованием соответственно 2-гидроксиметил-, 2-хлорметил- и 2-азидометил-производных никотинонитрилов Впервые проведено термическое внутримолекулярное [3+2] циклоприсоединение гетероциклической 3-цианогруппы к 2-азидометильной группе с образованием первых представителей новой гетероциклической системы 5*H*-тетразоло-[1',5' 1,5]-пирроло[3,4-*b*]пиридина, фактически представляющей собой неизвестную ранее (тетразоло)азанзоиндольную структуру

Конденсацией 4-замещенных 2-метилникотинонитрилов с альдегидами получены соответствующие 2-винил(стирил)производные, из которых в условиях формирования тетразольного цикла впервые получены представители еще одной новой гетероциклической системы 5,6-дигидротетразоло[5,1-*f*]-1,6-нафтиридина В этом превращении показан первый пример внутримолекулярного некаталитического *N*-алкилирования тетразолов oleфинами

Впервые показано, что рециклизация пространственно затрудненных тетразолов в 1,3,4-оксадиазолы может быть эффективно проведена при микроволновом облучении

Практическая ценность работы Разработаны препаративные методы преобразования пространственно затрудненных гетероароматических нитрилов в серию 3-(азолил)-пиридинов Показана эффективность микроволновой технологии в ряде этих методов, что подтверждено синтезом серии тетразолов из стерически нагруженных алифатических нитрилов В результате проведенного исследования создан комплекс синтетических методов для формирования комбинаторной библиотеки на основе пространственно затрудненных никотинонитрилов, которая может быть составлена обширной серией гетероциклических производных никотиновой кислоты Перспективность такой комбинаторной библиотеки показана прогностической компьютерной программой PASS

Публикации Материалы работы изложены в 8 публикациях, в том числе 2 статьях и 6 тезисах докладов на Всероссийских и Международных конференциях Еще 1 статья находится в печати («Tetrahedron»)

Апробация работы Основные результаты работы представлены на Четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?» (Москва, 2003), Международном симпозиуме «Достижения в синтетической, комбинаторной и медицинской химии» (ASCMC, Москва, 2004), Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), 10-м Бельгийском симпозиуме по органическому синтезу (BOSS-10, Louvain-la-Neuve, Бельгия, 2004), 10-й Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2004» (Волгоград, 2004), Международном симпозиуме по методам поиска новых лекарств (ASDD, Москва, 2005, устный доклад), а также на Международном симпозиуме по микроволновой технологии в органическом синтезе (M A S -05, Дюссельдорф, ФРГ, 2005)

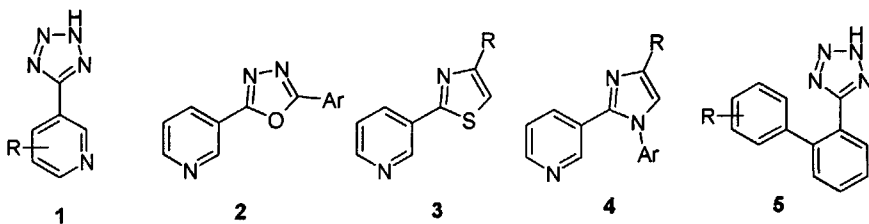
Структура и объем диссертации Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 171 наименование.

В первой главе приведен аналитический обзор литературы по свойствам, методам получения и реакционной способности тетразолсодержащих систем, а также по применению микроволновой технологии в их синтезе Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов В этой главе также приведены небольшие обзоры литературных сведений по ряду частных вопросов, не освещенных в первой главе Третья глава – экспериментальная часть с описанием путей синтеза и свойств обсуждаемых соединений

Материал диссертации изложен на 132 стр., содержит 84 схемы, 2 рисунка и 14 таблиц

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

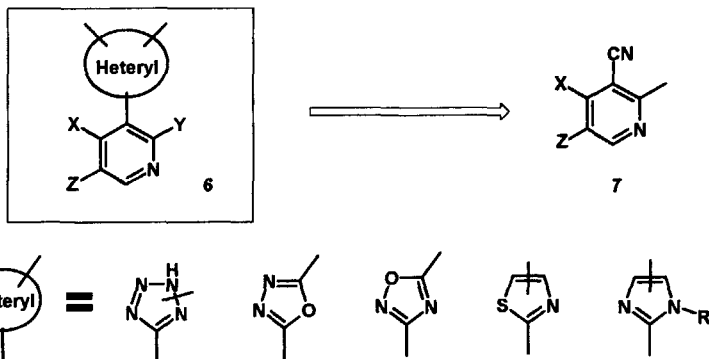
Основные предпосылки настоящего исследования могут быть представлены следующим образом. Прежде всего, литературный поиск показал отсутствие примеров комбинаторных библиотек на основе тетразолилпиридинов. Далее, 3-(5-тетразолил)пиридины (**1**) известны как биоизостерные производные никотиновой кислоты и интересны своими перспективными фармакологическими свойствами. Различная фармакологическая активность обнаружена и у ряда других 3-(азолил)пиридинов (**2-4**).



Кроме того, по данным патентной литературы большинство тетразолсодержащих лекарственных препаратов являются арилтетразолами и содержат бифенилтетразолный фрагмент (**5**). У этих соединений обнаружены свойства антагониста рецептора ангиотензина II, перспективные для поиска средств против повышенного артериального давления.

В этом контексте представлялось интересным синтезировать серию 3-(5-азолил)пиридинов общей формулы **6**, которые содержали бы заместители **X** и **Y** в 2,4-положениях пиридинового цикла, соседних с азолильным фрагментом (где **X** – арильная или объемная алкильная группа и **Y** – алкил, несущий функциональную группу). Предполагалось, что эта серия соединений **6** может составить комбинаторную библиотеку гетероциклических производных никотиновой кислоты [3-(азолил)пиридинов]. Для этого базовая структура **6** должна содержать как минимум две точки дериватизации, которые могли быть расположены в азолильном фрагменте, в заместителе **X** (например, функциональные группы в фенильном или алкильном заместителе), а также в алкильном заместителе **Y**.

Таким образом, перед нами стояли задачи разработать методы синтеза 3-(тетразолил)пиридинов, а также 3-(оксадиазолил)-, 3-(триазолил)- и 3-(имидазолил)пиридинов, и исследовать пути их дальнейшей трансформации и функционализации для получения серии соединений с потенциальной биологической активностью.



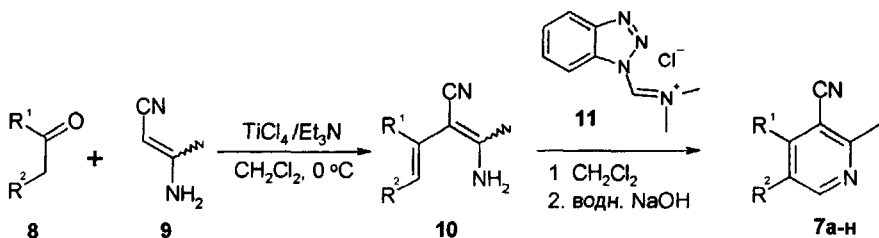
1. Синтез и превращения 2,4-дизамещенных 3-(азолил)пиридинов

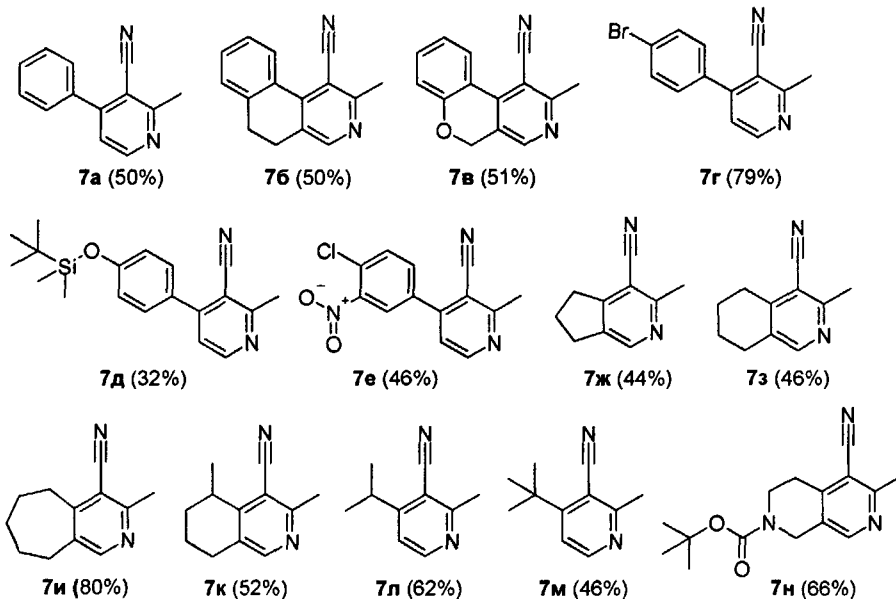
Поскольку в базовой структуре **6** предполагалось варьировать как азолильные фрагменты, так и заместители **X**, **Y** и **Z**, общая схема синтеза должна была начинаться построением 2,3,4-три- или 2,3,4,5-тетразамещенного пиридинового ядра. Поэтому в качестве исходных соединений для синтеза гетероциклических производных никотиновой кислоты **6** были использованы соответствующие нитрилонитрилы **7**.

1.1. Синтез 3-(5-тетразолил) пиридинов

1.1.1. Синтез исходных нитрилов

Все исходные нитрилонитрилы были получены по литературной методике, где была описана часть из них (**7a-в**, **ж-м**), а остальные соединения (**7г-е**, **н**) были синтезированы аналогично. Синтез нитрилонитрилов состоял из двух стадий. Сначала взаимодействием исходных β -аминокротонитрила **9** и соответствующего кетона **8** в присутствии тетрагидрата титана были получены денаминитрилы **10**, которые затем реагировали с иминовой солью **11**, образуя целевые нитрилонитрилы **7a-н**.





Выбранная стратегия синтеза позволила не только синтезировать полизамещенные 3-цианопиридины, но и использовать исходные кетоны, содержащие функциональные (**7г-е**) и лабильные защитные группы (Boc, TBS) (**7д, и**)

1.1.2. Синтез модельных тетразолов

По анализу литературных данных были выбраны три наиболее типичных набора условий синтеза тетразолов из нитрилов – (*а*) NaN_3 , AcOH , *n*-BuOH, (*б*) NaN_3 , ZnBr_2 , H_2O , (*в*) Me_3SiN_3 , Bu_2SnO , диоксан В первых попытках синтеза тетразолов из трех никотинонитрилов **7а-в**, содержащих в положении 2 фенильное ядро с различной степенью подвижности, при обычном нагревании получить искомый 3-(5-тетразолил)пиридин с небольшим выходом (30%) удалось только из соединения **7а** при использовании системы триметилсилилазид – дибутилоловооксид (условия *в*, 100 °С, 72 часа) Это можно объяснить тем, что многие реакции нитрильной группы (например, реакция Пиннера) очень чувствительны к стерическим факторам Поэтому мы использовали микроволновую технологию (МВ) для синтеза тетразолов как из никотинонитрилов **7а-в**, так и из серии модельных стерически затрудненных нитрилов **12а-е** в вышеназванных условиях (*а-в*)

Эксперименты проводились в лабораторных микроволновых установках CEM Discover и Milestone Ethos SYNTH (с непрерывным контролем температуры и давления в ре-

акторах при облучении с частотой 2450 МГц) Модельные нитрилы **12а-е** были привлечены не только для оптимизации условий синтеза, но и для расширения границ применимости этого подхода с ароматических на алифатические стерически затрудненные нитрилы. Было показано, что использование NaN_3 в кислой среде неприемлемо для реакций в СВЧ-поле из-за токсичности и взрывоопасности образующейся HN_3 (условия *а*). При проведении реакций в водной среде (условия *б*) при высокой температуре было отмечено значительное образование никотинамидов вследствие гидролиза исходного нитрила. Только система реагентов $\text{TMSN}_3 - \text{Bu}_2\text{SnO}$ (условия *в*) оказалась наилучшей для синтеза в условиях МВ по таким параметрам, как выходы, воспроизводимость и экспериментальная простота.

Оптимальные условия синтеза тетразолов были определены на модельных нитрилах **12а-е**. Выходы целевых продуктов **13а-е** существенно зависели от соотношения реагентов, и оптимальным оказалось молярное соотношение “нитрил $\text{Bu}_2\text{SnO} : \text{TMSN}_3 = 1 : 0,3 - 4$ ”. Выходы тетразолов **13а-е** последовательно уменьшаются с увеличением размера карбоцикла (Таблица 1). Непрореагировавшие нитрилы **12а-е** могут быть выделены из реакционных смесей, поэтому выходы продуктов **13** практически совпадают с конверсией исходных реактантов **12**. Увеличение выхода тетразолов **13а-е** возможно увеличением времени облучения, а также увеличением содержания Bu_2SnO .

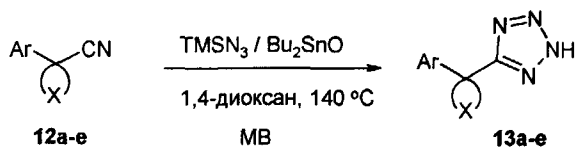


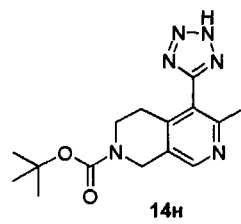
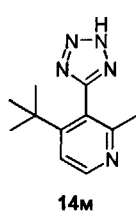
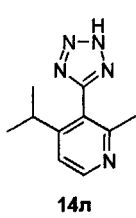
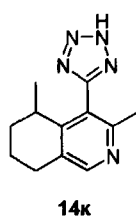
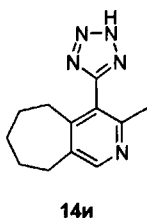
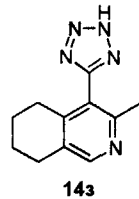
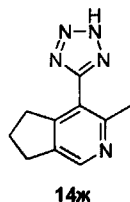
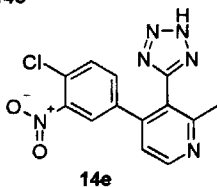
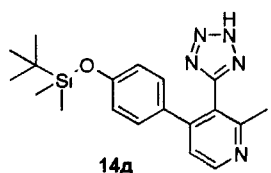
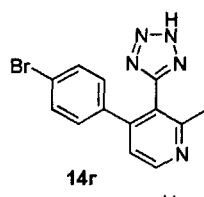
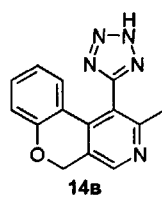
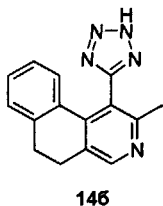
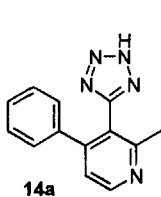
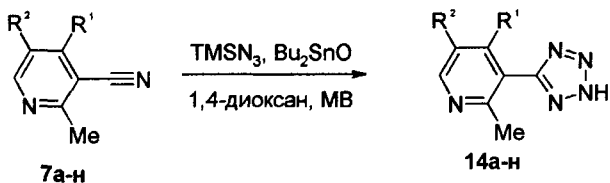
Таблица 1. Синтез модельных тетразолов **13а-е**

12,13	Ar	X	Условия	Выход 13, %
а	Ph	-(CH ₂) ₂ -	МВ 3h	100
б	Ph	-(CH ₂) ₃ -	МВ 3h	90
в	Ph	-(CH ₂) ₄ -	МВ 5h	84
г	Ph	-(CH ₂) ₅ -	МВ 7h	38
г	Ph	-(CH ₂) ₅ -	МВ 8h	89 ^а
д	Ph	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	МВ 5h	83
е	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	МВ 9h	63
е	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	-(CH ₂) ₅ -	МВ 8h	85 ^а

^а Был использован 1 экв Bu_2SnO

1.1.3. Синтез 3-(5-тетразолил)пиридинов

Найденные оптимальные условия были применены для преобразования никотинонитрилов **7а-н** в 2,4-дизамещенные 3-(5-тетразолил)пиридины **14а-н** (Таблица 2)



Тем самым, с помощью микроволновой технологии удалось успешно решить первую задачу – синтезировать вполне представительную серию 3-(5-тетразолил)пиридинов **14а-н**, среди которых присутствуют соединения с функциональными группами, пригодными для дальнейших преобразований. При этом мы не добивались максимальной степени конверсии, для чего потребовалось бы просто увеличивать время реакций. Были использованы стандартизованные условия (130-140°C, 8 часов облучения), чтобы проследить зависимость степени конверсии от структуры исходных нитрилов, то есть от степени стерической затрудненности цианогруппы. Как и для модельных нитрилов **13а-е**, в обсуждаемой серии **14а-н** такая зависимость также наблюдается. Примечательно, что выбранные условия реакций в целом оказались достаточно мягкими, чтобы сохранить функциональные и даже защитные группы (Boc, TBS).

Таблица 2. Условия синтеза и выходы 3-(5-тетразолил)пиридинов 14а-н

7,14	R ¹	R ²	Условия	Время	Выход 14, %	Возврат исходного нитрила 7, %
а	Ph	H	МВ 140°C	8 ч	80	15
б	-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -		МВ 140°C	8 ч	52	36
в	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₂ -		МВ 140°C	8 ч	74	25
г	4-Br-C ₆ H ₄	H	МВ 130°C	8 ч	76	20
д	4-TBSO-C ₆ H ₄	H	МВ 140°C	8 ч	77	21
е	4-Cl-3-NO ₂ -C ₆ H ₃	H	МВ 110°C	8 ч	44	29
ж	-(CH ₂) ₃ -		МВ 140°C	8 ч	78	-
з	-(CH ₂) ₄ -		МВ 140°C	8 ч	61	23
и	-(CH ₂) ₅ -		МВ 140°C	8 ч	58	28
к	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -		МВ 140°C	8 ч	47	31
л	(CH ₃) ₂ CH	H	МВ 140°C	8 ч	63	31
м	(CH ₃) ₃ C	H	МВ 140°C	8 ч	25 ^а	63
н	-(CH ₂) ₂ N(Вос)CH ₂ -		МВ 120°C	4 ч	46	-

^а Был использован 1 экв Вu₂SpO

1.1.4. Алкилирование модельных тетразолов

Разнообразие комбинаторной библиотеки может быть достигнуто также модификацией тетразольного ядра, например, его алкилированием. Для выяснения влияния стерических факторов на этот процесс ряд модельных тетразолов 13а-д был проалкилирован бензилбромидом как тестовым алкилирующим реагентом. Было показано, что тетразолы 13а-д гладко алкилируются бензилбромидом при кипячении в ацетоне в присутствии прокаленного поташа, образуя смеси продуктов алкилирования по N-1 (15) и N-2 (16) (Таблица 3)

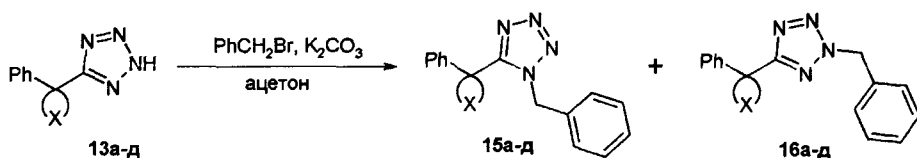


Таблица 3. Алкилирование модельных тетразолов 13а-д

13,15,16	X	Выход 15а-д, %	Выход 16а-д, %
а	-(CH ₂) ₂ -	37	47
б	-(CH ₂) ₃ -	33	58
в	-(CH ₂) ₄ -	23	72
г	-(CH ₂) ₅ -	20	79
д	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	11	79

Как следует из Таблицы 3, N-алкилирование тетразолов происходит с хорошими общими выходами, а соотношение изомеров напрямую зависит от размера карбоцикла, т е

от объема заместителя при атоме углерода тетразола. Строение изомеров **15а** и **16а** было установлено по совокупности данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерных корреляционных спектров ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC и ^1H - ^{15}N HMBC.

1.1.5. Алкилирование 3-(5-тетразолил)пиридинов

Аналогичное *N*-алкилирование 3-(5-тетразолил)пиридинов **14а,ж** также дало изомерные продукты **17а,ж** и **18а,ж** (Таблица 4). Следует отметить, что изомерные *N*-алкилтетразолы (**17,18**), как и модельные (**15,16**), могут быть эффективно разделены методом колоночной хроматографии, причем 2-алкильные производные **16, 18** всегда «быстрые», т.е. выходят из колонки первыми фракциями.

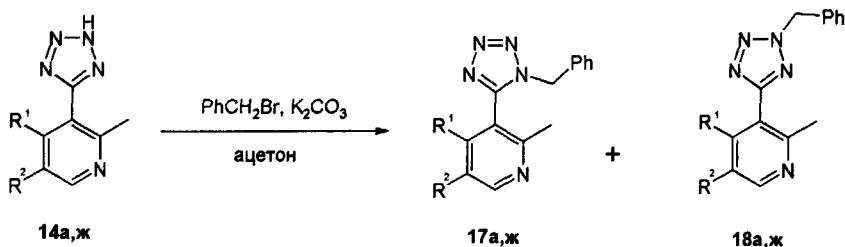


Таблица 4. Алкилирование 3-(5-тетразолил)пиридинов **14а,ж**

14,17,18	R ¹	R ²	Выход 17, %	Выход 18, %
а	Ph	H	44	18
ж	-(CH ₂) ₃ -		31	52

Строение веществ **17** и **18** однозначно установлено по совокупности данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерных корреляционных спектров ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC и ^1H - ^{15}N HMBC, с теми же закономерностями, какие были обнаружены при анализе модельных тетразолов **15а** и **16а**.

Таким образом, алкилирование 3-(5-тетразолил)пиридинов **14** дает два ряда изомерных производных, что может существенно расширить объем потенциальной комбинаторной библиотеки. При этом тетразольный цикл действует как первая точка дериватизации для формирования большого числа соединений, после чего он фактически выключается из последующих реакций.

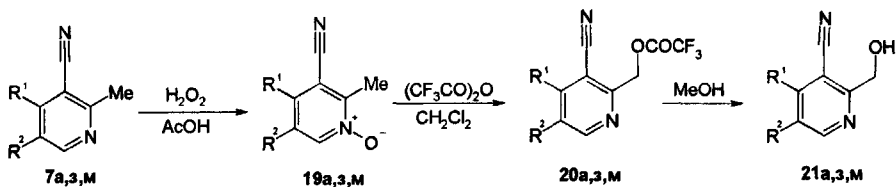
Дальнейшее модифицирование базовой структуры могло быть реализовано введением в нее алифатической функциональной группы, а именно путем функционализации метильного заместителя в положении 2 пиридинового ядра.

1.2. Функционализация метильной группы

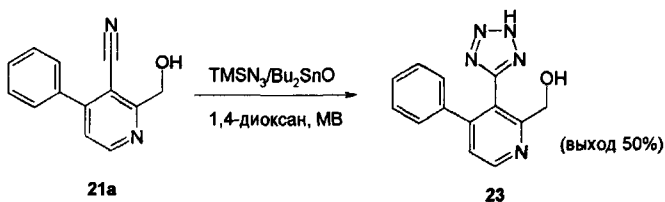
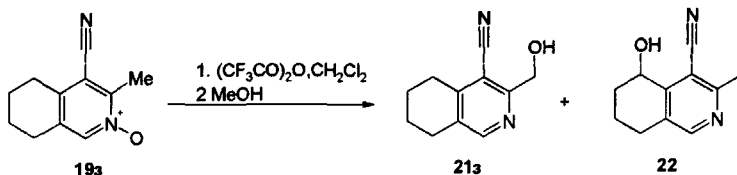
1.2.1. Гидроксилирование метильной группы в никотинонитрилах

Для этого превращения можно было исходить из 2-метил-3-(5-тетразолил)-пиридинов **14**. Однако в условиях избранной стратегии функционализации метильной группы тетраольный цикл был бы разрушен. Поэтому более предпочтительным (и более интересным с позиции последующих превращений) представлялся другой путь – модифицирование метильной группы в исходных 2-метилникотинонитрилах (**7**), а затем формирование тетраольного цикла в присутствии функциональной группы в боковой цепи.

Гидроксилирование 2-метильной группы было реализовано с помощью известной перегруппировки *N*-оксидов пиридинов в условиях ацилирования. *N*-Оксиды **19a,з,м** были получены нагреванием никотинонитрилов **7a,з,м** с 50%-й H_2O_2 в ледяной AcOH . Реакции *N*-оксидов с трифторуксусным ангидридом привели к лабильным трифторацетатам **20a,з,м**, гладко превращенных в спирты **21a,з,м** действием метанола. Интересно, что из 3-метил-5,6,7,8-тетрагидрозохинолина **19з** этим путем были получены два изомерных спирта **21з** и **22** с выходами 23% и 31% соответственно. Таким образом, гидроксигруппа может быть введена в алкильный заместитель, расположенный как в положении 2, так и в положении 4 пиридинового ядра. Несколько примеров такой функционализации известны в литературе.



a $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, з $\text{R}^1\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, м: $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{H}$



Вопрос – не помешает ли гидроксигруппа синтезу соответствующего 2-гидрокси-метил-3-(5-тетразолил)пиридина – был решен на примере нитрила **21a**. Успешным синтезом тетразола **23** было показано, что выбранные ранее условия реакции прекрасно подходят и для такого объекта, причем какой-либо защиты спиртовой группы не требуется

1.2.2. Синтез новой гетероциклической системы 5Н-тетразоло[1',5':1,5]пирроло[3,4-в]пиридина

Вышеописанная функционализация алкильной боковой цепи была использована для дальнейших превращений. Мезилирование пиколиловых спиртов **21a,з,м** сразу привело к 2-хлорметильным производным **24a,з,м**, которые действием NaN_3 были преобразованы в 2-азидометил-3-цианопиридины **25a,з,м**. Эти продукты были использованы для проведения внутримолекулярного [3+2] циклоприсоединения ароматической цианогруппы к алифатической азидной группе. Циклизация сначала была выполнена продолжительным (70-96 ч) нагреванием в толуоле при 130-140°C. Затем было найдено, что при микроволновом облучении при той же температуре время циклизации сокращается до 2-4 часов, а выходы достигают 80-99% (Таблица 5)

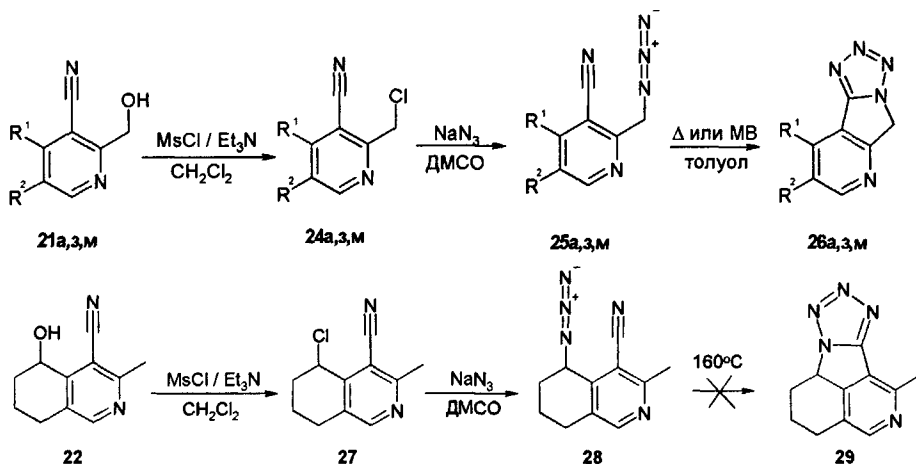


Таблица 5. Синтез (тетразоло)азайзондольной системы **26**

21, 24-26	R ¹	R ²	Условия	Выход 26 из 25, %
а	Ph	H	Δ 140°C, 96 ч	83
а	Ph	H	МВ 130°C, 2ч	80
з	-(CH ₂) ₄ -	H	Δ 140°C, 70 ч	50
з	-(CH ₂) ₄ -	H	МВ 130°C, 3 ч	81
м	<i>t</i> -Bu	H	Δ 140°C, 90 ч	85
м	<i>t</i> -Bu	H	МВ 140°C, 4 ч	99

Следует отметить, что для такого термического внутримолекулярного [3+2] циклоприсоединения исключительное значение имеет подвижность азидометильной группы. Так, 3-(азидометил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолино-4-карбонитрил **25з**, полученный из первичного спирта **21з**, гладко циклизуется с образованием тетрациклического соединения **26з**. Однако, в случае жестко зафиксированных CN- и N₃-групп в изомерном интермедиате **28**, полученном из изомерного вторичного спирта **22**, подобной циклизации в соединение **29** добиться не удалось ни при многодневном нагревании в толуоле при 160°C, ни при микроволновом облучении в течение 4 часов при 150°C. В литературе описано очень мало внутримолекулярных синтезов тетразолов такого рода. В большинстве случаев использовался алифатический нитрил или нитрил-содержащая функциональная группа (цианаты, тиоцианаты, цианамиды), и есть только один пример циклоприсоединения ароматической нитрильной группы. Насколько нам известно, такое внутримолекулярное циклоприсоединение в ряду гетероциклических нитрилов до сих пор не имело прецедентов.

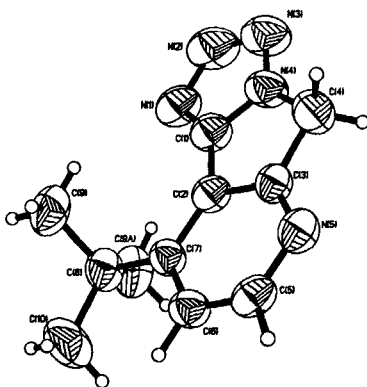
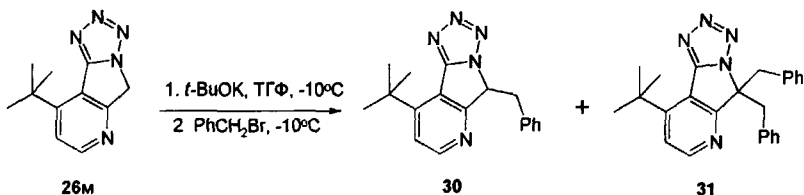


Рис. 1. Строение молекулы соединения **26м** по данным рентгеноструктурного анализа

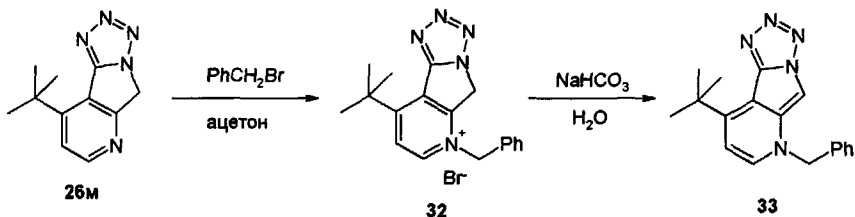
Следует подчеркнуть, что 5*H*-тетразоло[1',5'¹,1,5]пирроло[3,4-*b*]пиридины **26а,з,м** являются первыми представителями новой гетероциклической – (тетразоло)азонзониндольной – системы. Можно полагать, что эта новая система органично войдет в состав потенциальной комбинаторной библиотеки, поскольку, с одной стороны, может быть синтезирован большой ряд три- и тетрациклических структур общего строения **26**, и, с другой стороны, есть возможности дальнейшего модифицирования этих структур.

1.2.3. Алкилирование 5Н-тетразоло[1',5':1,5]пирроло[3,4-*b*]пиридина

Одна из таких возможностей – алкилирование мостиковой метиленовой группы. Было найдено, что трициклическое соединение **26м** вступает в реакцию с бензилбромидом в присутствии *tert*-бутилата калия, образуя смесь продуктов моно- и бисалкилирования (**30**, **31**). Эти продукты могут быть легко разделены с помощью колоночной хроматографии. Очевидно, что в этих условиях *C*-алкилирование детерминируется предварительным депротонированием системы, содержащей единственный СН-кислотный центр.



Вместе с тем в системе **26** есть и другие нуклеофильные центры, которые тоже могут быть вовлечены в реакцию алкилирования. Как известно, пиридин легко образует вполне стабильные *N*-алкилпиридиниевые соли. Было найдено, что кипячение соединения **26м** с бензилбромидом в ацетоне приводит к кватернизованному продукту *N*-алкилирования пиридинового цикла **32**. Дальнейшая обработка соли **32** водным раствором соды сопровождается ароматизацией дигидропиррольного цикла с образованием гетероциклической системы **33**. Структура соединения **33** подтверждена данными спектров ^1H и ^{13}C NMR с использованием методик HSQC и HMBC.



1.2.4. Синтез 2-винилпроизводных никотинитрилов

Как известно, метильные группы в α -пиколине и лутидине проявляют заметную СН-кислотность. Это обстоятельство было использовано для выполнения второго варианта функционализации 2-метильной группы в никотинитрилах **7**, которые были введены в реакции с альдегидами в присутствии *tert*-бутилата калия. В результате были получены 2-винильные производные **34а,м**, которые были затем вовлечены в вышеописанные процессы формирования тетразольного цикла из 3-цианогруппы. Было обнаружено, что из интермедиата **34а** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$) при микроволновом облучении образуется смесь

двух продуктов **35a** и **36a**. Поскольку никаких кислотных реагентов в реакционных смесях не было, можно полагать, что обнаружен первый пример внутримолекулярного *N*-алкилирования тетразольного ядра олефиновым фрагментом. В литературе описан ряд примеров *N*-алкилирования тетразолов алкенами, но все эти реакции являются межмолекулярными и протекают в присутствии сильной минеральной кислоты (для преобразования олефина в карбокатион). Действительно, удалось превратить 2-(3,3-диметилбут-1-енил)-3-(5-тетразолил)-4-фенилпиридин **35a** в трициклическое соединение **36a** нагреванием с *para*-толуолсульфокислотой. Из Таблицы 6 видно, что увеличение температуры реакции и времени увеличивает конверсию исходного нитрила, а также повышает выход трициклического продукта. В то же время аналогичная реакция изомерного 2-стирольного производного **34m** ($R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Ph}$) требует более жестких условий и увеличения содержания Bu_2SnO до одного эквивалента. В этих условиях реакция приводит к трициклическому продукту **36m** с выходом 68%, а его раскрытая форма **35m** образуется в следовых количествах. Интересно отметить, что в результате этой циклизации можно было ожидать образования изомерных продуктов **30**, **37**. Но структура **30** уже была получена ранее при алкилировании (тетразоло)азаиндолов и имеет совсем другие спектральные характеристики.

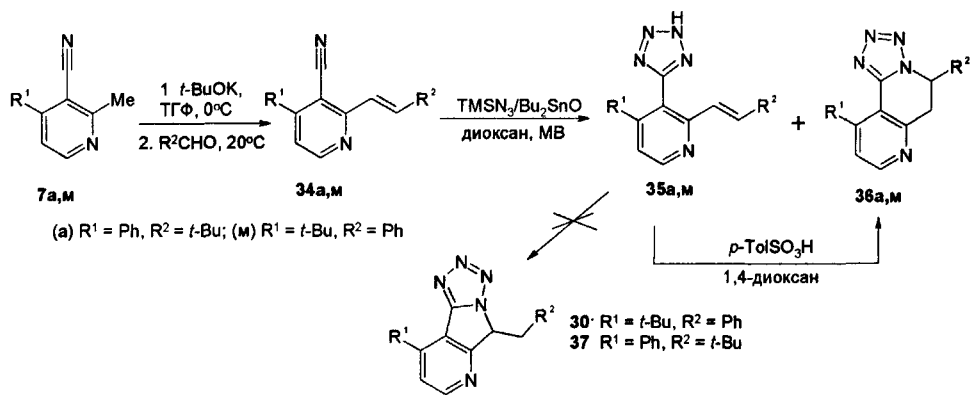


Таблица 6. Синтез 5,6-дигидротетразоло[5,1-*f*]-1,6-нафтиридиновой системы **36**

35,36	Условия	R^1	R^2	Выход 35, %	Выход 36, %	Возврат 34, %
a	MW 110°C/8 ч	Ph	<i>t</i> -Bu	50	30	20
a	MW 120°C/4 ч	Ph	<i>t</i> -Bu	43	26	30
a	MW 140°C/2 ч	Ph	<i>t</i> -Bu	22	52	15
m	MW 140°C/4 ч	<i>t</i> -Bu	Ph	5	68	15

Строение 5,6-дигидротетразоло[5,1-*f*]-1,6-нафтиридинов **36a,m** было установлено

методами ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C с использованием методик HSQC и HMBC, которые подтвердили формирование не пятичленного, а шестичленного кольца. Но однозначное доказательство такой структуры для соединения **36a** было получено с помощью рентгеноструктурного анализа (Рис. 2). Литературный поиск показал, что структура **36** не описана ни как таковая, ни как часть более сложной системы. Поэтому есть все основания утверждать, что полученные соединения **36a,m** являются примерами еще одной новой гетероциклической – 5,6-дигидротетразоло[5,1-*f*]-1,6-нафтиридиновой – системы, которая может быть не только включена в состав комбинаторной библиотеки, но и представляет интерес как объект дальнейших исследований.

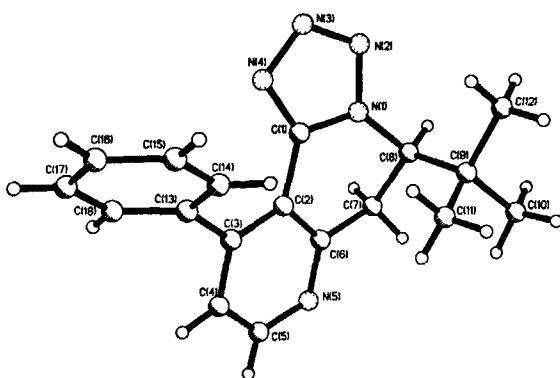
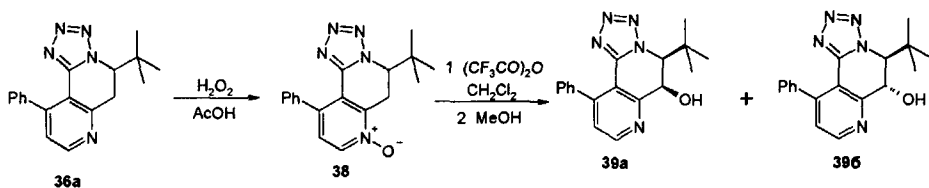


Рис. 2 Структура молекулы соединения **36a** по данным рентгеноструктурного анализа

В этом плане была предпринята попытка функционализации метиленовой группы в тетразолсодержащей системе **36a**. Для этого по стандартной методике был получен *N*-оксид **38**, который далее был вовлечен в реакции с трифторуксусным ангидридом и метанолом. В результате была получена смесь диастереомерных спиртов **39a** и **39b**, которую удалось разделить хроматографическими методами.



1.3. Синтез 2-(оксадиазоллил)пиридинов

Тетразольный цикл в 3-(5-тетразолил)пиридиновой системе может быть модифицирован не только вышеописанным *N*-алкилированием, но и ацилированием. Однако при этом, как известно, происходит рециклизация с выбросом N_2 и образованием 1,3,4-оксадиазолов. Это превращение было использовано как еще одна возможность расширения круга производных 3-(5-тетразолил)пиридиновой системы (то есть «diversity», или «разнообразия» комбинаторной библиотеки).

1.3.1. Синтез 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов

Ацилирование 3-(5-тетразолил)пиридинов **14** серией ангидридов карбоновых кислот привело к соответствующим 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинам **40** с высокими выходами (Таблица 7). Однако нужно подчеркнуть, что проведение этого превращения в классических условиях (кипячение в толуоле) потребовало очень длительного (около 100 часов) времени реакции и приводило к сложным смесям продуктов, из которых целевые оксадиазолы были выделены с низкими выходами. Поэтому вновь была привлечена микроволновая технология, что позволило проводить реакции в ином растворителе (ацетонитриле), существенно сократить время реакции (до 4 ч) и увеличить выходы оксадиазолов.



Таблица 7. Синтез 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **40a-e**

40	R ¹	R ²	R ³	Условия	Выход 40, %
а	-	(CH ₂) ₃ -	(CH ₃) ₂ CH	МВ 120°C / 2 ч	58
б	-	(CH ₂) ₅ -	4-Cl-C ₆ H ₄	МВ 120°C / 3 ч	65
в	-	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₃ C	МВ 120°C / 4 ч	96
г	-	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -OCH ₂ -	MeO(CH ₂) ₂	МВ 120°C / 3 ч	80
д	Ph	H	CH ₃	МВ 120°C / 1 ч	95
е	Ph	H	CF ₃	25°C / 2 ч	100

Таким образом, 3-(5-тетразолил)пиридины **14** оказались своеобразными интермедиатами на пути превращения никотинонитрилов **7** в пиридины, содержащие азольный фрагмент в положении 3. Вместе с тем было интересным использовать пространственно

затрудненные 2,4-ди- и 2,4,5-тризамещенные 3-цианопиридины как непосредственные исходные соединения для синтеза прочих 3-(азолил)пиридинов, и в первую очередь изомерных вышеописанным 1,2,4-оксадиазолильных производных

1.3.2. Синтез 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридинов

Для получения 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридинов исходные никотинонитрилы 7 были преобразованы в соответствующие пиридиламидоксимы 41. Все попытки провести это превращение через иминоэфиры оказались безуспешными ввиду того, что реакция Пиннера чрезвычайно чувствительна к пространственным затруднениям. Поэтому амидоксимы были синтезированы непосредственно из нитрилов 7. Первые опыты в классических условиях ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , EtOH) привели в основном к амидам, что описано для некоторых *орто*-замещенных бензонитрилов. Общепринято, что амиды образуются не гидролизом нитрилов или амидоксимов, а в результате нуклеофильной атаки нитрильной группы атомом кислорода гидроксилamina. Действительно, амидоксимы 41 удалось получить с выходами 39-57% при использовании водного раствора гидроксилamina (Таблица 8). В случае нитрила 7м единственным продуктом реакции оказался соответствующий амид 42м. Проведение реакции в микроволновой установке какого-либо улучшения выхода амидоксимов либо скорости превращения не дало. Целевые амидоксимы 41 были очищены от побочных амидов 42 хроматографическими методами (для 41а,б,и) или дробной кристаллизацией (для 41ж).

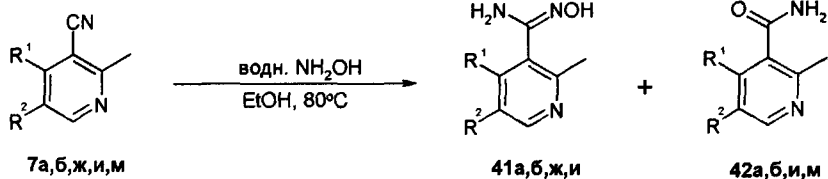


Таблица 8. Синтез амидоксимов 41

7,41,42	R ¹	R ²	Выход 41, %	Выход 42, %	Время реакции
а	Ph	H	47	51	100 ч
б	-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -		57	20	80 ч
ж	-(CH ₂) ₃ -		39	-	7 ч
и	-(CH ₂) ₅ -		48	5	80ч
м	(CH ₃) ₃ C	H	0	80	140 ч

Для синтеза 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридинов 44а-е полученные амидоксимы 41 были вовлечены в реакцию ацилирования хлорангидридами ароматических и алифатических

ких кислот (Таблица 9) Интермедиаты **43а-д** были выделены и охарактеризованы ¹H ЯМР
 Циклизация интермедиатов **43** происходила под действием фторида тетрабутиламмония

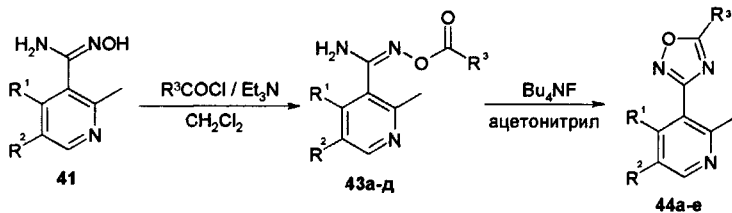
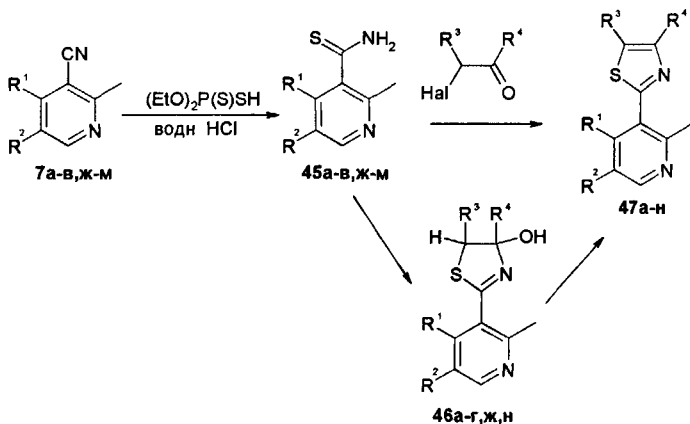


Таблица 9. Выходы 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридинов **44а-е**

43,44	R ¹	R ²	R ³	Выход 44, %
а		-(CH ₂) ₃ -	Ph	69
б		-(CH ₂) ₅ -	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	78
в		-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	циклопропил	87
г	Ph	H	(CH ₃) ₃ C	82
д	Ph	H	CO ₂ Me	40
е		-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	CF ₃	98

1.4. Синтез 3-(2-тиазолил)пиридинов

Следующим шагом в расширении комбинаторной библиотеки стал синтез 3-(2-тиазолил)пиридинов, которые были получены из исходных никотинонитрилов **7** через соответствующие тиоамиды **45** (Таблица 10) Для преобразования цианогруппы в тиоамидную группировку был использован диэтиловый эфир дитиофосфорной кислоты, который известен как эффективный и мягкий реагент, сохраняющий многие функциональные группы (кетонные, амидные, кислотные и спиртовые) незатронутыми



3-(2-Тиазолил)пиридины **47а-н** были синтезированы известной реакцией тиаамидов с α -галогенкетонами в безводном этаноле (Таблица 11) В ряде синтезов удалось выделить и охарактеризовать интермедиаты **46**, которые были дегидратированы действием трифторуксусного ангидрида в CH_2Cl_2

Таблица 10. Синтез тиаамидов **45**

7,45	R ¹	R ²	Выход 45 , %	Возврат 7 , %	Время реакции
а	Ph	H	85	10	8 ч
б	-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	H	62	-	106 ч
в	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₂ -	H	44	-	40 ч
ж	-(CH ₂) ₃ -	H	65	21	8 ч
з	-(CH ₂) ₄ -	H	60	25	20 ч
и	-(CH ₂) ₅ -	H	45	17	20ч
к	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	H	66	18	14 ч
л	(CH ₃) ₂ CH	H	68	30	40 ч
м	(CH ₃) ₃ C	H	39	59	100 ч

Таблица 11. Синтез 3-(2-тиазолил)пиридинов **47а-н**.

46,47	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Hal	Выход 46 , %	Выход 47 , %
а	Ph	H	H	CF ₃	Br	99	82
б	Ph	H	H	CO ₂ Et	Br	74	83
в	Ph	H	H	CH ₂ CO ₂ Et	Cl	100	88
г	Ph	H	CO ₂ Et	CH ₃	Cl	72	68
д	-o-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃	CH ₃	Cl	-	82
е	-o-C ₆ H ₄ -OCH ₂ -	H	H	(CH ₃) ₃ C	Br	-	46
ж	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂)N(Вос)(CH ₂) ₂ -	H	Br	64	50
з	-(CH ₂) ₃ -	H	H	4-F-C ₆ H ₄	Br	-	86
и	-(CH ₂) ₄ -	H	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Br	-	80
к	-(CH ₂) ₅ -	H	H	4-F-C ₆ H ₄	Br	-	100
л	-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ -	H	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	Br	-	98
м	(CH ₃) ₂ CH	H	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Br	-	90
н	(CH ₃) ₃ C	H	H	CH ₃ CH ₂	Br	90	71

1.5. Синтез 3-(2-имидазолил)пиридинов

3-(2-Имидазолил)пиридины **50** были синтезированы через соответствующие амидины **48** Поскольку получить пространственно затрудненные амидины **48** известными методами не удалось, потребовалась разработка нового метода прямого синтеза амидинов из нитри-лов и аминов Как было найдено, в условиях микроволнового облучения при 130°C нитринонитрилы **7** реагируют с алифатическими и ароматическими аминами, давая соответствующие амидины **48а-и** с высокими выходами (Таблица 12) Дальнейшие

реакции амидинов **48** с α -галогенкетонами в абсолютном этаноле в присутствии Na_2CO_3 при микроволновом облучении привели к 3-(2-имидазолил)пиридинам **50а-д** (Таблица 13)

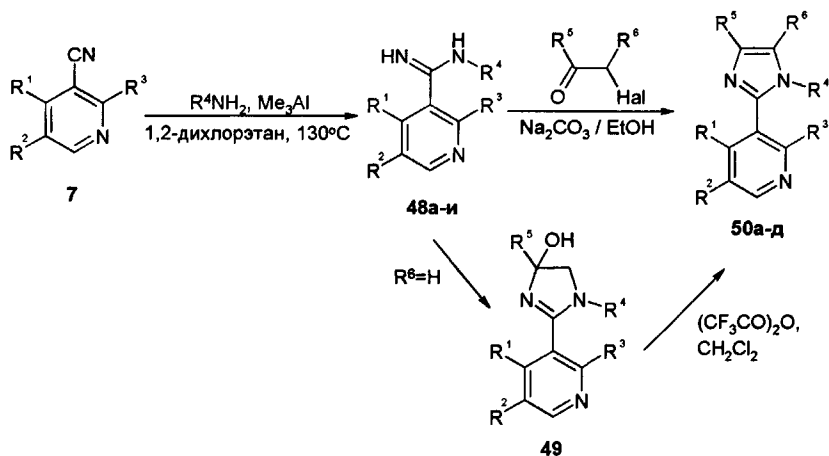


Таблица 12. Синтез амидинов **48а-и**.

48	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Условия	Выход 48, %
а	H	H	H	Pr	МВ 2 ч	100
б	H	H	H	Ph	МВ 2 ч	89
в	Ph	H	CH ₃	Pr	МВ 4 ч	73
г	Ph	H	CH ₃	Ph	МВ 3 ч	82
д	4-Br-C ₆ H ₄	H	CH ₃	Pr	МВ 6 ч	100
е	(CH ₃) ₂ CH	H	CH ₃	Pr	МВ 5 ч	91
ж		-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	Pr	МВ 3 ч	66
з		-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	Ph	МВ 3 ч	100
и		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	Ph	МВ 3 ч	75

Таблица 13. Синтез 3-(2-имидазолил)пиридинов **50а-д**.

50	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Hal	Условия	Выход 50, %
а	H	H	H	Pr	CH ₃	CH ₃	Cl	МВ 140°C / 8 ч	40
б	Ph	H	CH ₃	Ph	CF ₃	H	Br	Δ 80°C / 3 ч	77
в	Ph	H	CH ₃	Ph	CH ₃	CH ₃	Cl	МВ 130°C / 6 ч	67
г		-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	Pr	CH ₃	CH ₃	Cl	МВ 130°C / 4 ч	92
д		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	Ph	CH ₃	CH ₃	Cl	МВ 100°C / 8 ч	50

2. Компьютерная оценка возможной биологической активности полученных соединений

В результате исследования сформирована виртуальная комбинаторная библиотека 3-(азолил)пиридинов **6**, составленная как реально полученными соединениями (100

структур), так и веществами, которые с большой вероятностью могут быть синтезированы вышеописанными превращениями (122 структуры). Эта комбинаторная библиотека была сведена в базу структурных данных и протестирована компьютерной программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая оценивает структуры полученных соединений и прогнозирует спектр биологической активности последних в виде вероятности проявления активности (probability of activity, P_a) и вероятности ее отсутствия (probability of inactivity, P_i). В результате анализа этой базы данных программой PASS были получены следующие показатели вероятностей биологической активности

2.1. Анализ тестирования на биологическую активность

Никотинонитрилы (7) Oxidoreductase inhibitor ($P_a > 70\%$, 8 из 17 примеров) **3-(5-тетразолил)пиридины (14)** Antihypertensive ($P_a > 70\%$, 32 из 38 примеров), 5-Hydroxytryptamine release inhibitor ($P_a > 70\%$, 38 из 38 примеров), Histamine release inhibitor ($P_a > 70\%$, 26 из 38 примеров) **5H-тетразоло[1',5':1,5]пирроло[3,4-*b*]пиридины (26)** Antineurotoxic ($P_a > 80\%$, 28 из 28 примеров), Fibrinolytic ($P_a > 70\%$, 16 из 28 примеров), Nootropic ($P_a > 70\%$, 17 из 28 примеров), Cardiovascular analeptic ($P_a > 70\%$, 28 из 28 примеров) **3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридины (40)** (всего 16 примеров): нет активностей с $P_a > 70\%$ **Никотинамиды (42)** Myocardial ischemia treatment ($P_a > 80\%$, 10 из 11 примеров), Antiseborrheic ($P_a > 70\%$, 10 из 11 примеров) **3-(1,2,4-Оксадиазол-3-ил)пиридины (44)** Antidepressant ($P_a > 70\%$, 5 из 8 примеров) **Тиоамиды (45)** Mucomembranous protector ($P_a > 70\%$, 8 из 10 примеров), Antiseborrheic ($P_a > 70\%$, 10 из 10 примеров) **3-(2-Тиазолил)пиридины (47)** Antiseborrheic ($P_a > 70\%$, 15 из 39 примеров) **N-Алкиламидины (48)** Fibrinogen receptor antagonist ($P_a > 70\%$, 12 из 14 примеров) **1-Арилимидазолилпиридины (50)** Antineurotic ($P_a > 70\%$, 6 из 7 примеров).

ВЫВОДЫ

1 Впервые разработан метод синтеза 3-(5-тетразолил)пиридинов, содержащих заместители в положениях 2 и 4 пиридинового цикла, из пространственно затрудненных 2,4-ди- и 2,4,5-тризамещенных никотинонитрилов с применением микроволновой технологии. Эффективность микроволновой технологии в синтезе пространственно затрудненных тетразолов показана также на примере серии стерически нагруженных алифатических нитрилов. Полученные 3-(5-тетразолил)пиридины модифицированы N-алкилированием тетразольного цикла с образованием двух рядов региоизомерных 1-алкил- и 2-алкил-тетразолильных производных пиридина.

- 2 Проведена функционализация 2-метильной группы в 3-цианопиридинах с образованием последовательно 2-гидрокси-, 2-хлор- и 2-азидометилпроизводных нитрилов. Впервые реализовано термическое внутримолекулярное [3+2] циклоприсоединение гетероциклической 3-цианогруппы к 2-азидометильной группе с образованием первых представителей новой гетероциклической системы 5*H*-тетразоло-[1',5']пирроло[3,4-*b*]пиридина, которая представляет собой неизвестную ранее (тетразоло)азаиндолную структуру. Показана возможность алкилирования названных гетероциклов как по метиленовой группе, так и по атому азота пиридинового ядра.
- 3 Выполнена конденсация 4-замещенных 2-метилнитрилов с альдегидами с образованием соответствующих 2-винил- и 2-стирилпроизводных, из которых получены представители еще одной новой гетероциклической системы 5,6-дигидротетразоло[5,1-*f*]-1,6-нафтиридина. Эта реакция представляет первый пример внутримолекулярного некаталитического *N*-алкилирования тетразолов oleфинами.
- 4 Ацилированием 3-(5-тетразолил)пиридинов получены соответствующие 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридины. Показано, что эта рециклизация может быть эффективно проведена при микроволновом облучении. Для получения изомерных 3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридинов разработан метод преобразования исходных нитрилов в соответствующие амидоксимы и последующего их взаимодействия с хлорангидридами карбоновых кислот.
- 5 Исследованы условия превращения нитрилов в тиоамиды и последующего синтеза 3-(2-тиазолил)пиридинов в реакциях с α -галогенкетонами.
- 6 Разработан метод синтеза *N*-замещенных пиридиламидинов взаимодействием нитрилов с аминами в присутствии триметилалюминия при микроволновом облучении. Эти амидины преобразованы в 3-(2-имидазолил)пиридины реакциями с α -галогенкетонами.
- 7 В результате проведенного исследования разработана серия синтетических методов для формирования комбинаторной библиотеки на основе пространственно затрудненных нитрилов. Эта библиотека может быть составлена большим числом различных гетероциклических производных никотиновой кислоты. Перспективность синтетической реализации этой комбинаторной библиотеки показана с помощью прогностической компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

- 1 Bliznets, I V, Vasil'ev, A A, Shorshnev, S V, Stepanov, A E, Lukyanov, S M Microwave-assisted synthesis of sterically hindered 3-(5-tetrazolyl)pyridines // *Tetrahedron Letters* – 2004 Vol 45 – № 12 – P 2571-2573
- 2 Bliznets, I V, Shorshnev, S V, Aleksandrov, G G, Stepanov A E, Lukyanov, S M Synthesis of a new tricyclic 3-(tetrazol-5-yl)pyridine system from 2-(azidomethyl)nicotinonitriles // *Tetrahedron Letters* – 2004 – Vol 45 – № 49 – P 9127-9130
- 3 Близнец, И В, Васильев, А А, Лукьянов, С М, Степанов А Е Синтез тетразолов в условиях микроволнового облучения // 4-й Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?» – Москва – 2003 – Тезисы докладов – С 17
- 4 Bliznets, I V, Lukyanov, S M Heterocyclic derivatives of nicotinic acid microwave-assisted synthesis // *Abstracts of The International Symposium on Advances in Synthetic, Combinatorial and Medicinal Chemistry (ASCMC)* – Moscow, Russia – 2004 – P-119
- 5 Близнец, И В, Сымон, А В, Каплун, А П, Степанов, А Е, Лукьянов С М Синтез тетразольных аналогов природных алициклических кислот в условиях микроволнового облучения // *Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений (Advances of Chemistry and Applications of Alicyclic Compounds)»* – Самара – 2004 – Тезисы докладов – С 70-71
- 6 Bliznets, I V, Lukyanov, S M Microwave-assisted synthesis of imidazolyl- and thiazolylpyridines // *Abstracts of 10-th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS-10)* – Louvain-la-Neuve, Belgium – 2004 – P TUE13
- 7 Близнец, И В, Степанов, А Е, Лукьянов, С М Микроволновая технология в синтезе гетероциклических производных никотиновой кислоты // 10-я Международная научно-техническая конференция «Научоемкие химические технологии-2004» – Волгоград – 2004 – Тезисы докладов – Т 1 – С. 191-192
- 8 Lukyanov, S, Bliznets, I, Shorshnev, S, Vasil'ev, A, Stepanov, A Microwave-assisted syntheses and transformations of 3-(azolyl)pyridines as nicotinic acid derivatives // *Abstracts of Symposium on Microwave-Accelerated Synthesis (M A S -05)* – Duesseldorf, Germany – 2005 – P 49

Заказ №1936 Подписано в печать 11 10 05 Тираж 100 экз. Уст п ч 1



ООО "Цифровичок", тел (095) 797-75-76; (095) 778-22-20
www.cfr.ru ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

РНБ Русский фонд

2006-4

16377

№ 19055