

УДК 547.791

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ З ГІДРОВАНИМ ПІРИДИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Н. Походило

*Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

Показано зручні підходи до конструювання похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонних кислот з гідрованим піридиновим фрагментом. Використовуючи комбінації азидів та  $\beta$ -кетоестерів, що містять піридиновий цикл, у реакціях циклоконденсації одержано 1- та 5-піридиніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати з хорошими виходами. Кватернізацією піридинового фрагменту метил йодидом з подальшим відновленням боргідридом натрію піридинієвої солі одержано цільові 1- та 5-тетрагідропіридиніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати. Показано зручний шлях синтезу 1-(піперидин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату з 4-гідроксипіперидину.

*Ключові слова:* азиди, 1*H*-1,2,3-триазоли, піридин, циклізація.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.286>

Похідні 1*H*-1,2,3-триазолів упродовж багатьох років залишаються привабливими для конструювання лікоподібних молекул [1]. Ми, зокрема, вивчили ряд похідних 1*H*-1,2,3-триазолів як потенційних протиракових агентів і знайшли закономірності будова-активність для синтезу нових сполук з покращеними біологічними характеристиками [2-4].

Серед робіт по синтезу лікоподібних похідних 1*H*-1,2,3-триазолів нашу увагу привернула праця, в якій показано синтез серії біоізостерів ареколіну, в якого естерну групу замінено 1,2,3-триазоловим або тетразоловим фрагментом [5]. Ареколін (3-метоксикарбоніл-1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин) – це алкалоїд, що міститься в плодах Арека Катеху (*Areca catechu L.*) і є похідним нікотинової кислоти, в якій піридинове кільце є частково гідрованим [6]. Такі 1,2,3-триазоліл-1,2,3,6-тетрагідропіридини, як аналоги ареколіну, протестовано *in vitro* на спорідненість та ефективність дії на мускаринові рецептори та *in vivo* для холінергічних побічних ефектів. Дві з досліджуваних сполук виявилися високоактивними агоністами  $M_1$  та антагоністами  $M_2$  рецепторів і мають інтерес як потенційні ліки для лікування хвороби Альцгеймера.

У цій праці розглянуто можливі синтетичні підходи до синтезу похідних 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонних кислот з гідропіридиновим фрагментом. Відомо, що карбоксильна група є дуже зручною для генерування бібліотек органічних сполук для скринінгу їх біологічної дії. Провівши ретросинтетичний аналіз 4-(гет)арил-1,2,3,6-тетрагідропіридину (схема 1), можна виділити три основні шляхи його синтезу:

- 1) відновлення попередньо одержаної піридинієвої солі (маршрут **D**);

- 2) взаємодія 4-піперидиноу з (гет)арилкарбаніоном та подальша дегідратація (маршрут **II**);
- 3) перетворення 4-піперидиноу в тетрагідропіридилтрифлат або його синтетичний еквівалент з подальшим (гет)арилуванням (маршрут **III**).

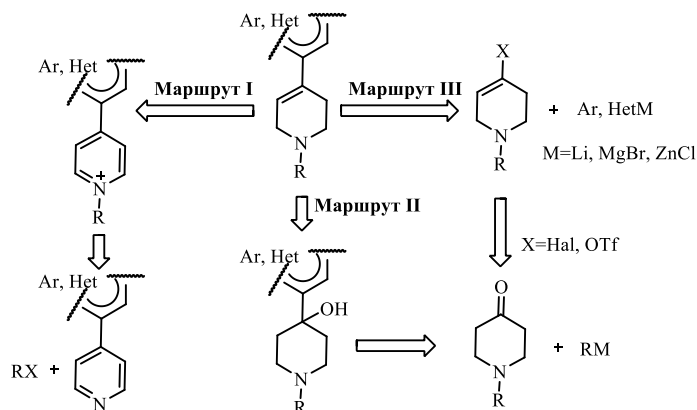


Схема 1. Ретросинтетичний аналіз 4-(гет)арил-1,2,3,6-тетрагідропіридину  
Diagram 1. Retrosynthetic analysis of 4-(hetaryl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Варто зазначити, що кожен з наведених синтетичних шляхів має чимало обмежень щодо використання в них похідних 1,2,3-триазолу. Так, лімітуючою стадією маршруту **I** може стати утворення піридинієвої солі. Електронно-дефіцитний характер триазолового кільця значно понижує основність і, відповідно, реакційну здатність атома нітрогену в піридиновому кільці. Крім того, під час реакції з активними алкілгалогенідами виникає конкурентна можливість утворення 1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей, як показано раніше в [7] (схема 2).

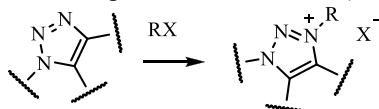


Схема 2. Утворення 1*H*-1,2,3-триазол-3-ієвих солей  
Diagram 2. Formation of 1*H*-1,2,3-triazol-3-ium salts

Для реалізації маршруту **II** вихідний (гет)арилкарбаніон може бути утворений з органолітєвих сполук чи реагентів Грін'єра (Ar, HetM). Наприклад, 1-метил-4-(2-фураніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин був синтезований реакцією 1-метил-4-піперидону з 2-фуранілітєм з подальшою каталізованою кислотою дегідратацією відповідного 4-(2-фураніл)-4-піперидинолу [8]. Однак у випадку триазолу карбоаніони в положенні 4 є нестабільні і схильні до розкриття циклу з фрагментацією та втратою молекули азоту, що веде до алкінамідних літєвих сполук (схема 3) [9].

Обмеженням маршруту **III** є те, що похідні триазолу недостатньо досліджені в реакціях крос-сполучення [10], а самі реагенти є доволі вартісними.

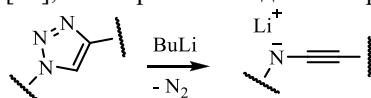


Схема 3. Утворення літій алкінамідів депротонуванням 1*H*-1,2,3-триазолу  
Diagram 3. Formation of lithium alkinamides by deprotonation of 1*H*-1,2,3-triazole

Зважаючи на наведені факти, для синтезу 1,2,3-триазоліл-гідропіридинів вибрано маршрут **I**. Використавши етил 3-оксо-3-(піридин-3-іл)пропаноат **1**, одержаний конденсацією Кляйзена естеру нікотинової кислоти, в реакції з фенолазидом **2** в системі  $K_2CO_3$ /ДМСО отримано етил-1-феніл-5-(піридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **3** з хорошим виходом. Кватернізація піридинового фрагмента сполуки **3** метил йодидом в ацетоні, з подальшим відновленням боргідридом натрію піридинієвої солі **4**, привела до утворення цільового етил 5-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **5**.

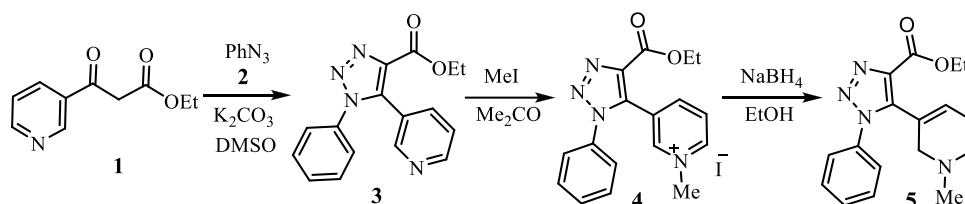


Схема 4. Синтез 5-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **5**

Diagram 4. Synthesis of 5-(1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate **5**

Ми спробували перетворити синтезовані раніше 5-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **6a,b** [11] у відповідні піридинієві солі **7** (схема 5). Проте внаслідок стеричних ефектів кватернізувати атом нітрогену піридинового кільця нам не вдалося.

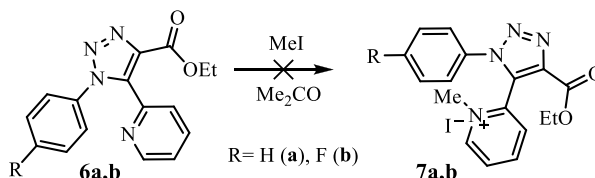


Схема 5. Стеричні утруднення до утворення піридинієвої солі **7**

Diagram 5. Steric hindrance in the formation of pyridinium salt **7**

Натомість метил 1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **8** з 4-піридинільним замісником, отриманий з відповідної кислоти [11], реагував як описаний вище 3-заміщений аналог, що дало змогу відновленням піридинієвої солі **9** одержати ізомерний тетрагідропіридин **10** (схема 6).

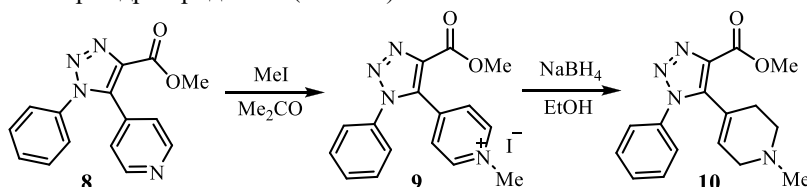


Схема 6. Синтез 5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **10**

Diagram 6. Synthesis of 5-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate **10**

Для введення тетрагідропіридинового замісника у перше положення 1,2,3-триазолу використано 3-азидопіридин **11**, синтезований з відповідного амінопіридину реакцією діазотування з подальшою взаємодією з азидом натрію [12]. Вперше показано, що його конденсація з ацетооцтовим естером **12** в м'яких умовах відбувається без утворення побічних продуктів відновлення азидогрупи і приводить до формування 1-(піридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **13** з хорошим виходом. Останній легко утворює піридинієву сіль **14**, подальше відновлення якої боргідридом натрію в метанолі приводить до утворення цільового (1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол **15** (схема 7). Варто зауважити, що під час відновлення відбулася переестерифікація і з реакційної суміші виділено метиловий естер.

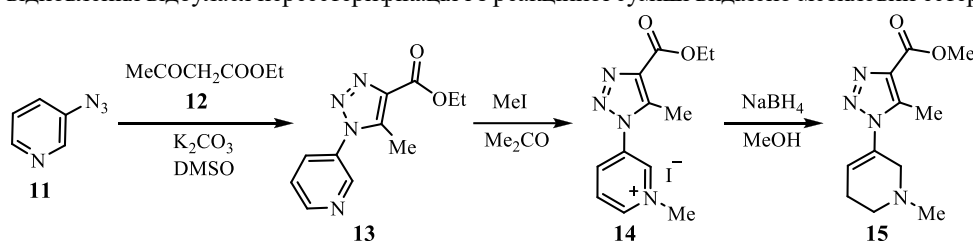


Схема 7. Синтез 5-метил-1-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **15**

Diagram 7. Synthesis of 5-methyl-1-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate **15**

Як відомо, діазонієві солі 2- та 4-амінопіридинів є нестабільними, миттєво реагують з водними розчинами і внаслідок дедіазонування самочинно перетворюються у відповідні піридинони [13], тому одержувати на їх основі азиди є проблематично. Заважаючи на це, для синтезу 4-піперидинілтриазолу вибрано інший синтетичний шлях виходячи з 4-гідроксипіперидину **16**. Спочатку атом нітрогену сполуки **16** був захищений реакцією з ди-*трет*-бутилдикарбонатом з утворенням сполуки **17**, у якій гідроксигрупа активована введенням мезитильного фрагмента (сполука **18**). Подальшою реакцією нуклеофільного заміщення з азидом натрію одержано азид **19**. З'ясовано, що такий азид **19** добре реагує з ацетооцтовим естером **12**, утворюючи цільовий 1-(піперидин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат **20** з хорошим виходом (схема 8). Варто зауважити, що азид **19** був раніше одержаний аналогічною послідовністю стадій і досліджений в реакції 1,3-диполярного циклопрієднання до етил-пропіолату з використанням йодиду міді як каталізатор [14]. Одержаний трет-бутил 4-(4-(етоксикарбоніл)-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат використали для синтезу сполук з протигрибковою активністю [14–16]. Ми вперше дослідили такий азид в реакції, каталізованій основою.

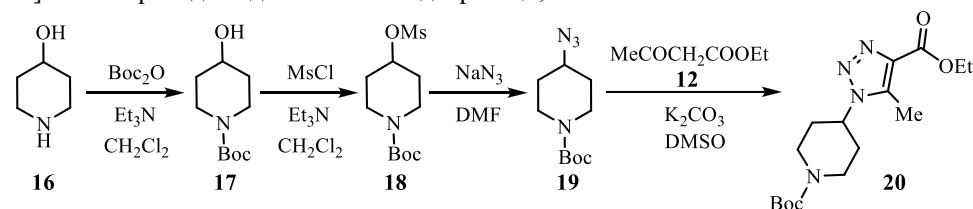


Схема 8. Синтез 1-(піперидин-4-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **20**

Diagram 8. Synthesis of 1-(piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate **20**

Отже, ми показали зручні синтетичні підходи до синтезу 1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот з гідрованим піридиновим фрагментом у першому та п'ятому положенні триазольного кільця. Одержані результати будуть використані для синтезу бібліотек сполук і скринінгу їх біологічної активності.

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц та 500 МГц для  $^1\text{H}$  та 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ , розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Хімічні зміщення ( $\delta$ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записані за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (C, H, N).

**Загальна методика циклоконденсації азидів 2, 11, 19 з кетоестерами 1, 12.** Розчиняють 0,01 моль кетоестеру **1** чи **12** в 5 мл ДМСО, додають 5 г  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , тоді 0,01 моль відповідного азиду. Витримують день за кімнатної температури і нагрівають 12 год при 50 °С. Охолоджують, розводять 50 мл води, осад фільтрують і одержують цільовий триазол (**3**, **13**, **20**).

**Етил-1-феніл-5-(піридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 3.** Вихід: 78 %; Білий порошок. Тпл 135–136 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,60 (д,д,  $J = 4,7, 1,2$  Гц, 1H, H<sub>Py-6</sub>), 8,57 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H, H<sub>Py-3</sub>), 7,84 (д,т,  $J = 7,9, 1,4$  Гц, 1H, H<sub>Py-5</sub>), 7,52 – 7,47 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 7,45–7,42 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 4,23 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1,14 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 160,63 (O–C=O), 150,91 (CH<sub>Py-2</sub>), 150,77 (CH<sub>Py-6</sub>), 139,01 (C<sub>Триазол-5</sub>), 138,52 (CH<sub>Py-4</sub>), 137,36 (C<sub>Триазол-4</sub>), 135,58 (C<sub>Ph-1</sub>), 130,61 (CH<sub>Ph-4</sub>), 129,95 (2xCH<sub>Ph-3,5</sub>), 126,65 (2xCH<sub>Ph-2,6</sub>), 123,45 (CH<sub>Py-5</sub>), 122,91 (C<sub>Py-3</sub>), 61,10 (CH<sub>2</sub>), 14,29 (CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 295 (100 %) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 65,39; H 4,74; N 19,01. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 65,30; H 4,79; N 19,04.

**Етил-5-метил-1-(піридин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 13.** Вихід: 75 %; Білий порошок. Тпл 77–79 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,81 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H, H<sub>Py-2</sub>), 8,78 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H, H<sub>Py-6</sub>), 8,09 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H, H<sub>Py-4</sub>), 7,67 (д,д,  $J = 7,9, 6,1$  Гц, 1H, H<sub>Py-5</sub>), 4,37 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,58 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 233 (100 %) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 56,81; H 5,27; N 24,19. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 56,89; H 5,21; N 24,12.

**Трет-бутил 4-(4-(етоксикарбоніл)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат 20.** Вихід: 70 %; Білі кристали. Тпл 133–134 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4,60 (тт,  $J = 3,7, 11,1$  Гц, 1H, CH), 4,29 (кв,  $J = 7,0$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,06 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,95 (т,  $J = 3,2, 2$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2,56 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,99 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,88 (кв,д,  $J = 3,7, 11,8$  Гц, 2H), 1,42 (с, 9H, *t*-Bu), 1,30 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 239 (100%) [M+H<sup>+</sup>]. Знайдено, %: C 56,81; H 5,27; N 24,19. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Обчислено, %: C 56,70; H 7,70; N 16,51.

**Загальна методика синтезу тетрагідропіридиніл-1*H*-1,2,3-триазолів 5, 10, 15.** Розчин відповідного піридиніл-1,2,3-триазолу **3**, **8**, **13** (12 ммоль) і метилйодиду (1,3 мл, 20 ммоль) в ацетоні (25 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 год. Охолодили до 0 °С та фільтрували відповідний метилпіридиній йодид: **4** (жовті кристали, T<sub>розк.</sub> 228 °С); **9** (жовті кристали, T<sub>розк.</sub> 255 °С); **14** (жовті кристали, T<sub>розк.</sub> 210 °С) з виходами, близькими до кількісних. Суспендували 10 ммоль метилпіридиній йодиду в етанолі чи метанолі (40 мл) і додавали порціями борогідрид натрію (1,2 г, 30 ммоль) при 0 °С. Після кип'ятіння протягом 30 хв розчин охолодили і розчинник упарили у вакуумі. Залишок обробили розсоллом (50 мл) і екстрагували

цільовий продукт (**5**, **10**, **15**) ефіром. Висушували над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і відганяли розчинник у вакуумі, одержували чистий продукт.

**Етил 5-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 5.** Бежевий порошок. Тпл 93–94 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,66–7,52 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 5,87 (ш.с, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4,33 (кв,  $J = 6,7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,00–2,94 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,42–2,35 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,19 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2,14–2,05 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,32 (т,  $J = 6,1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 313 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C 65,31; H 6,48; N 17,99.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: C 65,37; H 6,45; N 17,94.

**Метил 5-(1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1-феніл-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 10.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,64–7,50 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 5,80 (ш.с, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 3,84 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2,86–2,81 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,44 (т,  $J = 5,5$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,25–2,21 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,19 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 313 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C 65,43; H 6,51; N 17,91.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: C 65,37; H 6,45; N 17,94.

**Метил 5-метил-1-(1-метил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 15.** Світло-коричневий порошок. Тпл 109–110 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ : 6,20–6,10 (м, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 3,85 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,32 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,20 (д,  $J = 1,8$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,57 (т,  $J = 5,6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,41–2,35 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,34 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ). Мас-спектр (CI):  $m/z$  (%) = 237 (100%) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. Знайдено, %: C 55,87; H 6,91; N 23,78.  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обчислено, %: C 55,92; H 6,83; N 23,71.

**Синтез 1-N-трет-бутоксикарбоніл-4-гідрокси-піперидину 17.** Розчин 4 г (39,4 ммоль) 4-гідроксипіперидину **16** та 10 мл (71,4 ммоль) триетиламіну в 20 мл дихлорметану охолоджують до 0 °С та додають за інтенсивного перемішування розчин ди-трет-бутилдикарбонату 10,4 г (47,4 ммоль) в мінімальній кількості дихлорметану. Перемішують за кімнатної температури 12 год, промивають водою, дихлорметан упарюють та одержують кількісно **17**. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ : 4,48 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H, OH), 3,75–3,57 (м, 3H,  $\text{CH}+\text{CH}_2$ ), 3,04–2,90 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,62–2,43 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,75–1,61 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,40 (с, 9H, t-Bu). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [17].

**Синтез трет-бутил 4-(метилсульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат 18.** До розчину 2 г (20 ммоль) N-третбутоксид-4-гідроксипіперидину **17** та 4 мл (28,7 ммоль) триетиламіну в 25 мл дихлорметану охолодженого до 0 °С додають за інтенсивного перемішування мезитил хлориду 2,1 мл (28 ммоль) та залишають за кімнатної температури й перемішування на ніч. Промивають водою та насиченим розчином соди, дихлорметан упарюють та одержують кількісно **18**. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ : 4,89–4,78 (м, 1H, CH), 3,70–3,58 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,21 (т,  $J = 9,7$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,11 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,00–1,88 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,76–1,63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (с, 9H, t-Bu). Характеристики сполуки відповідають літературним даним [18].

**Синтез трет-бутил-4-азидопіперидин-1-карбоксилату 19.** До розчину N-трет-бутоксид-4-мезилоксипіперидину **18** 4,7 г (17 ммоль) в 25 мл метанолу додають розчин азиду натрію 2,21 г (64 ммоль) в мінімальній кількості води та залишають перемішуватися за кімнатної температури на ніч, а потім нагрівають протягом дня при 50 °С. Упарюють метанол, додають 30 мл води й екстрагують азид **19** дихлорметаном. Промивають насиченим розчином соди (20 мл), обережно упарюють за пониженого тиску дихлорметан та одержують азид з 93 % виходом. Азид використовують для подальших перетворень без додаткової очистки.

1. *de Carvalho da Silva F., do Carmo Cardoso M. F., Garcia Ferreira P.* et al. Biological Properties of 1*H*-1,2,3- and 2*H*-1,2,3-Triazoles In Chemistry of 1,2,3-triazoles, Eds.: Dehaen W.; Bakulev V. A. // *Top. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 40. P. 117–165. DOI: [https://doi.org/10.1007/7081\\_2014\\_124](https://doi.org/10.1007/7081_2014_124)
2. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Matiychuk V. S.* Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. P. 2426–2438. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0841-8>
3. *Pokhodylo N., Shyyka O., Matiychuk V.* Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity // *Sci Pharm.* 2013. Vol. 81. No. 3. P. 663–676. <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1302-04>
4. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Skrobala V. E., Matiychuk V. S.* Synthesis of 1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives and study of their antitumor activity // *Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy & Medical Standardization.* 2013. Vol. 16–17. No. 3–4. P. 92–97 (in Ukrainian).
5. *Moltzen E. K., Pedersen H., Bøgesø K. P., Meier E.* et al. Bioisosteres of arecoline: 1,2,3,6-tetrahydro-5-pyridyl-substituted and 3-piperidyl-substituted derivatives of tetrazoles and 1,2,3-triazoles. Synthesis and muscarinic activity // *J. Med. Chem.* 1994. Vol. 37. No. 24. P. 4085–4099. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00050a006>
6. *Ghelardini C., Galeotti N., Lelli C., Bartolini A.* M<sub>1</sub> receptor activation is a requirement for arecoline analgesia // *Farmacologia.* 2001. Vol. 56. No. 5–7. P. 383–385. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01091-6](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01091-6)
7. *Savka R., Pokhodylo N., Obushak M.* Synthesis of new Silver(I) 1,2,3-triazol-5-ylidene complexes // *Visn. Lviv. Univ., Ser. Khim.* 2013. Vol. 54. Pt. 2. P. 243–248. (in Ukrainian)
8. *Nimkar S. K., Anderson H. A., Rimoldi J. M., Stanton M.* et al. Synthesis and monoamine oxidase B catalyzed oxidation of C-4 heteroaromatic substituted 1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives // *Chem. Res. Toxicol.* 1996. Vol. 9. No. 6. P. 1013–1022. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx960063o>
9. *Ghose S., Gilchrist T. L.* [2+2] Cycloadditions of Lithium Alkynamides Produced by Fragmentation of 5-Lithio-1-phenyl-1,2,3-triazoles // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1991. Vol. 4. P. 775–779. DOI: <https://doi.org/10.1039/P19910000775>
10. *Ackermann L., Potukuchi H. K.* Regioselective syntheses of fully-substituted 1,2,3-triazoles: the CuAAC/C–H bond functionalization nexus // *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. P. 4503–4513. DOI: <https://doi.org/10.1039/C0OB00212G>
11. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Matiychuk V. S., Obushak M. D., Pavlyuk V. V.* A novel base-solvent controlled chemoselective azide attack on an ester group versus keto in alkyl 3-substituted 3-oxopropanoates: Mechanistic insights // *ChemistrySelect.* 2017. Vol. 2. P. 5871–5876. DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201700577>
12. *Galli U., Mesenzani O., Coppo C., Sorba G.* et al. Identification of a sirtuin 3 inhibitor that displays selectivity over sirtuin 1 and 2 // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55. P. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.001>
13. *Katritzky A., Ramsden C. A., Joule J., Zhdankin V.* Handbook of heterocyclic chemistry 3rd; Pt. 3: Reactivity of heterocycles; Reactivity of Six-membered Rings. Ed. Elsevier. 2010. P. 347.
14. *Sangshetti J. N., Nagawade R. R., Shinde D. B.* Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-one as antifungal agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 3564–3567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.04.134>

15. Sangshetti, J. N., Shinde D. B. One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 742–745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.048>
16. Sangshetti J. N., Chabukswar A. R., Shinde D. B. Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 444–448. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.120>
17. Пат. US6362188, 2002.
18. Пат. WO2007/117607, 2007.

## SYNTHESIS OF 1*H*-1,2,3-TRIAZOLE-4-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH HYDROGENATED PYRIDINE FRAGMENT

N. Pokhodylo

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

Convenient approaches to constructing 1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid derivatives with hydrogenated pyridine fragment are shown. The retrosynthetic analysis of 4-(het)aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridine was carried out and the main approaches to the synthesis of such compounds were discussed, for instance, the reduction of pyridinium salts, the reactions of 4-piperidinone with (aryl) arylcarboanions and (het)arylation reactions of piperidine. Possible concurrent processes and limitations of triazole derivatives in such reactions were estimated. By using combinations of azides and  $\beta$ -ketoesters, containing the pyridine ring, 1- and 5-pyridinyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates were obtained in good yields *via* cyclocondensation reactions. As starting materials, available picolinic, nicotinic, isonicotinic acid esters and pyridin-3-amine were used. It was shown that ethyl-3-oxo-3-pyridinylpropanoate, obtained by the Claisen condensation, reacted with aryl azides in the  $K_2CO_3$ /DMSO system to form ethyl 1-phenyl-5-pyridinyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates in good yields. For introduction of the pyridine substituent in the position 1 of 1,2,3-triazole, 3-azidopyridine was used. Aromatic azides were synthesized from the corresponding amines by the diazotization reaction followed by interaction with sodium azide. Condensation of 3-azidopyridine with acetoacetic ester under mild conditions led to formation of 1-(pyridin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate. The quaternization nitrogen atom in the pyridine ring with methyl iodide in acetone, followed by the reduction with sodium borohydride of pyridinium salts, yielded the target ethyl 1- or 5-(1-methyltetrahydropyridinyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylates. Convenient four-step synthetic path to 1-(piperidin-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate, based on 4-hydroxypiperidine, was shown. The developed synthetic approaches to the synthesis of 1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids with hydrogenated pyridine moiety in the first and fifth positions of the triazole ring can easily be used for the generation of structurally diverse compound libraries and screening of their biological activity.

*Keywords:* azides, 1*H*-1,2,3-triazoles, pyridine, cyclization.

Стаття надійшла до редколегії 24.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018