

VALSTYBINIS MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS FIZINIŲ IR
TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ROMUALDAS STRIELA

**DAUGIAFUNKCINIŲ PIRIDINO DARINIŲ SINTEZĖ IR
SAVYBIŲ TYRIMAS**

Daktaro disertacija

Fiziniai mokslai, Chemija (03P)

Vilnius, 2017 metai

Disertacija rengta 2012 – 2016 metais Valstybiniame mokslinių tyrimų institute
fizinių ir technologijos mokslų centre

Mokslinis vadovas:

Vyriausiasis mokslo darbuotojas dr. Linas Labanauskas (Valstybinis mokslinių
tyrimų institutas fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai,
chemija – 03P).

Turinys

1. Naudojamų sutrumpinimų sąrašas.....	4
2. Įvadas.....	6
3. Literatūros apžvalga.....	12
3.1 Piridinių sintezės metodai.....	12
3.1.1 [5+1] Ciklizacija.....	12
3.1.2 [2+2+1+1] Ciklizacija.....	13
3.1.3 [2+2+2] Ciklizacija.....	14
3.1.4 [3+3] Ciklizacija.....	15
3.1.5 [3+2+1] Ciklizacija.....	16
3.1.6 [4+2] Ciklizacija.....	17
3.2 Piridino darinių sintezė.....	20
3.2.1 Hidroksimetilgrupės įvedimas į piridino žiedo 3-ąją arba 5-ąją padėtį.....	20
3.2.2 Aminogrupės įvedimas į 2-ąją piridino žiedo padėtį.....	22
3.2.3 Halogeno atomo įvedimas į piridino žiedą.....	24
3.2.4 Pereinamaisiais metalais kataliuojama piridino darinių sintezė.....	28
3.2.4.1 Ciklopropilpiridinių sintezė.....	28
3.2.4.2 2,2'-Bipiridino darinių sintezė.....	29
4. Rezultatų aptarimas.....	35
4.1 5-Hidroksiomeprazolo sintezė.....	35
4.2 Bromciklopropilpiridinių sintezė.....	43
4.3 Alternatyvi Orelanino sintezė.....	51
4.4 Terpiridinių sintezė.....	55
5. Darbo rezultatai ir išvados.....	63
6. Eksperimentinė dalis.....	65
6.1 5-Hidroksiomeprazolo sintezė.....	66
6.2 Bromciklopropilpiridinių sintezė.....	83
6.3 Orelanino sintezė.....	90
6.4 Terpiridinių sintezė.....	95
7. Literatūros sąrašas.....	107
Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas.....	122
Curriculum vitae.....	125

1. Naudojamų sutrumpinimų sąrašas

acac – acetilacetatas

Ac – acetil

n-Bu – butil

t-Bu – tretbutil

Cyp – ciklopropil

m-CPBR – *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštis

dba – dibenzilidenacetonas

DCM – dichlormetanas

DC-MS – dujų chromatografija – masių spektrometrija

DIBAL-H – diizobutilaliuminio hidridas

DMSO – dimetilsulfoksidas

dppf – difenilfosfino ferocenas

Et – etil

EtOAc – etilacetatas

Hal – halogenas

LDA – ličio diizopropilamidas

LiDMAE – ličio dimetilaminoetanolis

LTMP – ličio 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamidas

Me – metil

NBS – *N*-bromsukcinimidas

NCS – *N*-chlorsukcinimidas

NG – nueinanti grupė

P(Cy)₃ – tricikloheksilfosfinas

AG – apsauginė grupė

Ph – fenil

Py – piridinas

i-Pr – 2-propil

n-Pr – propil

PSS – protonų siurblio slopiklis

SAR – struktūros aktyvumo sąryšys

TEA – trietilaminas

TFA – trifluoroacto rūgštis

Ts₂O – tozilanhidridas

Δ – virimo temperatūra

2. Įvadas

Piridino fragmentą turinčių darinių sintezė apima daugelį tyrimo sričių, o susidarę junginiai pasižymi vertingomis, praktikoje pritaikomomis savybėmis. Remiantis „MDL Drug Data Report“ duomenimis, piridino fragmentas yra labiausiai pasitaikantis heterociklinis fragmentas gydymui naudojamų vaistų struktūroje. Bipiridino ir terpiridino fragmentus turintys junginiai naudojami įvairių chelatų sintezėje [1-4]. Šie kompleksai sėkmingai pritaikomi asimetrinėje katalizėje [5] ir chemoterapijoje [6; 7]. 1,4-Dihidropiridino pagrindu sintetamos į dirgiklius reaguojančios fluorescencinės medžiagos [8]. Piridino žiedas naudojamas ir kaip elektronų akceptorius elektronų pernašai aukšto efektyvumo organinėse šviesą spinduliuojančiose medžiagose (OLED) [9; 10]. Nors jau daugiau nei šimtmetį chemikai tobulina gerai žinomas ir kuria vis naujas piridino darinių sintezės metodologijas, mažai tikėtina, kad susidomėjimas šioje srityje greitai laiku sumažės, nes piridino fragmentą turintys junginiai vis plačiau taikomi tiek biologinėms sistemoms, tiek chemijos pramonėje.

Darbą sukoncentravome į keturias pagrindines kryptis: omeprazolo pirminio metabolito, (4-metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolio (5-hidroksiomeprazolo) sintezę, bromciklopropilpiridinų, 3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (orelanino), bei terpiridinų sintezę ir efektyvių sintezės metodų paiešką. Kiekvienos iš tiriamų sistemų įprasti sintezės keliai turi trūkumų, o toks junginys, kaip 5-hidroksiomeprazolas chemiškai dar nebuvo susintetintas. Atsižvelgiant į tai, buvo suformuluotos pagrindinės problemos ir galimi jų sprendimo būdai:

1. Nors paties omeprazolo ir jo analogų sintezė yra aprašyta, peržiūrėjus literatūrą, nepavyko surasti galimų pirminio omeprazolo metabolito cheminių sintezės būdų. 5-Hidroksiomeprazolas savo struktūra nuo

omeprazolo skiriasi tik piridino žiedo 5-ojoje padėtyje iki hidroksimetilgrupės oksiduota metilgrupe. Šios piridino žiedo padėties hidroksimetilgrupė dažniausiai formuojama iš karboksirūgšties ar jos darinių (pvz. esterių). Savo ruožtu, karboksigrupė formuojama oksiduojant metilgrupę, tačiau šiuo atveju, kai žiede yra kelios metilgrupės, selektyviai suoksiduoti tik vieną metilgrupę yra labai sudėtinga. Taip pat karboksi- arba hidroksimetilgrupės galima mėginti įvesti per tarpinius piridiniličio darinius. Tačiau piridino žiedo 2-osios padėties metilgrupės vandenilio atomai yra rūgštesni ir lengviau dalyvauja litinimo reakcijoje su alkililičio arba ličio amidų dariniais, todėl ir šis metodas sintetinti 5-hidroksiomeprazolą nėra efektyvus. Mūsų nuomone, šiuo atveju piridino žiedo formavimo strategija atrodo pati geriausia, nes galima parinkti tokius pradinius junginius, kurie kondensacijos metu suformuotų visas reikiamas funkcines grupes.

2. Bromciklopropilpiridinai dažniausiai sintetinami dviem būdais – įvedant bromo atomą arba įvedant ciklopropilo fragmentą. Bromo atomas gali būti įvestas atitinkamų ciklopropilpiridinių *N*-oksidus pergrupuojant fosforo tribromide, per tarpinius piridiniličio darinius, tiesiogiai brominant aktyvuotą piridino žiedą arba atliekant atitinkamo aminopiridino Sandmeyer reakciją. Visi šie metodai yra mažai efektyvūs dėl ciklopropilgrupės labilumo. Ciklopropilgrupės įvedimas į piridino žiedą gali būti atliktas kryžminio jungimosi reakcijos būdu, naudojant ciklopropilboro rūgštį ir atitinkamus halogenpiridinus. Tačiau halogenciklopropilpiridinių sintezė atliekant Suzuki reakciją apsiriboja tik 2-fluor- ir 2-chlor- dariniais. Tuo tarpu dibrompiridino kryžminio jungimosi su ciklopropilboronio rūgštimi Kumada reakcijos metu susidaro izomerų mišiniai, tad reikiamo produkto išeiga yra nedidelė, o gryninimas yra brangus. Atsižvelgdami į tai, nusprendėme bromciklopropilpiridinus sintetinti naudodami alternatyvų sintezės būdą, t. y. pirma atlikti pigių ir lengvai prieinamų aminobrompiridinių

Suzuki kryžminio jungimosi reakciją su ciklopropilboronio rūgštimi, o po to atlikti Sandmeyer reakciją. Sėkmės atveju atsivertų galimybė sintetinti ne tik tikslius bromciklopropilpiridinus, bet ir kitus ciklopropilpiridino darinius.

3. Visi orelanino (3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N*-dioksido) sintezės būdai remiasi 2,2'-bipiridino fragmento formavimu iš 2-pakeistų-3,4-dimetoksipiridinių atliekant savaiminio arba kryžminio sujungimo reakciją. Deja, šiuo atveju sujungimui atlikti dažniausiai tenka naudoti ekvimolinį kiekį pereinamųjų metalų katalizatorių. Neseniai atlikti *in vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad orelaninas gali būti panaudotas inkstų karcinomos gydymui, o tai reiškia, kad pereinamųjų metalų kiekis galutinėje vaisto formoje negali viršyti griežtų reikalavimų. Žinoma, kad 2,2'-bipiridiniai yra puikūs pereinamųjų metalų ligandai, tad pereinamųjų metalų pėdsakų pašalinimas iki priimtinių normų yra itin sudėtingas. Savo ruožtu, 2-pakeistų-3,4-dimetoksipiridinių sintezė taip pat kelia nemažai iššūkių.
4. Įdomios elektroninės terpiridinių savybės skatina tyrinėti šių junginių pritaikymą fluorometrijoje, tad reikia sukurti bendrą ir efektyvią įvairių terpiridinių sintezės metodiką. Atlikome terpiridinių 6,6''-bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridino ir 4'-brom-6,6''-bis(brommetil)-2,2':6',2''-terpiridino sintezės tyrimus. Aromatinių pakaitų įvedimas į 4'-ąją terpiridino padėtį gali paskatinti gana drastiškus fluorescensinius intensyvumo pokyčius ir įtakoti išspinduliuojamos bangos ilgį. Fotofizikines terpiridinių savybes galima keisti ir įvedant pakaitus 6-ojoje ir 6''-ojoje padėtyse. Terpiridiniai dažniausiai sintetunami per tarpinius trionus, atliekant jų aminokondensaciją. Taip pat terpiridinus galima sintetinti ir iš propen-2-onų ir aktyvuotų piridinio druskų, pasinaudojant Kröhnke piridinių sintezės būdu. Literatūroje stinga duomenų apie sudėtingų ir 4'-ojoje ir 6,6''-osiose padėtyse modifikuotų

terpiridinių sintezę, o paprastesnių junginių – 4'-ojoje arba 6,6''-osiose padėtyse modifikuotų terpiridinių - sintezė atliekama skirtingais keliais.

Atsižvelgus į išskylančias problemas, susijusias su omeprazolo pirminio metabolito - 5-hidroksiomeprazolo, bromciklopropilpiridinių, 3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (orelanino) ir terpiridino darinių sinteze suformulavome šiuos darbo tikslus ir uždavinius:

Pagrindinis darbo tikslas:

Sukurti naujus arba patobulinti žinomus 5-hidroksiomeprazolo, bromciklopropilpiridinių, orelanino ir terpiridino darinių sintezės metodus.

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti galimus (4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolio sintezės būdus.
2. Susintetinti (4-metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolį (5-hidroksiomeprazolą).
3. Susintetinti seriją aminociklopropilpiridinių ir ištirti aminociklopropilpiridinių Sandmeyer reakcijos galimybes bevandenėmis sąlygomis.
4. Ištirti galimus 3,4-dimetoksipiridino sintezės būdus panaudojant nesprogius ir aplinkai mažai kenksmingas medžiagas.
5. Sukurti 3,4-dimetoksipiridino homo-jungimo būdą nenaudojant pereinamųjų metalų katalizatorių ir susintetinti 3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksidą (orelaniną).
6. Ištirti 6,6''-bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridino sintezės galimybes.
7. Ištirti 4'-brom-6,6''-bis(brommetil)-2,2':6',2''-terpiridino sintezės galimybes.

Darbo mokslinis naujumas ir praktinė nauda:

1. Sukurtas (4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolio sintezės būdas, kuris sėkmingai pritaikytas didelės apimties sintezėje.
2. Sukurtas naujas (4-metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolio (5-hidroksiomeprazolo) cheminis sintezės būdas.
3. Sukurtas ir optimizuotas bromciklopropilpiridinų sintezės būdas, kuris gali būti pritaikytas ir kitų halogenciklopropilpiridinų sintezėje. Susintetinti nauji 2-brom- ir 4-brom-3-ciklopropilpiridinai.
4. Sukurtas ne mažiau efektyvus, nei literatūroje aprašyti, 3,4-dimetoksipiridino sintezės metodas naudojant mažiau pavojingus reagentus, o pati reakcija atliekama švelnesnėmis reakcijos sąlygomis.
5. Sukurtas 3,3',4,4'-tetrametoksihidroksi-2,2'-bipiridino sintezės būdas nenaudojant pereinamųjų metalų katalizatorių.
6. Pagerinta bendra 3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (orelanino) sintezės išeiga nuo literatūroje aprašytos 3,7 % (9 stadijos) iki 16 % (6 stadijos).
7. Sukurtas ir optimizuotas 6,6''-bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridino sintezės būdas.

Pagrindiniai disertacijos ginamieji teiginiai:

1. (4-Metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolis (5-hidroksiomeprazolas) gali būti susintetintas iš etil-2-hidroksi-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilato, keliu, analogišku omeprazolo sintezei.
2. Aminopiridinų reakcija su vario(II) bromidu ir alkilnitritais vyksta tiek katijoniniu, tiek radikaliniu keliu.
3. 3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridinas gali būti susintetintas nenaudojant pereinamųjų metalų katalizatorių.
4. 6,6''-Bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridiną geriausia sintetinti modifikuotu Kröhnke piridinų sintezės būdu.

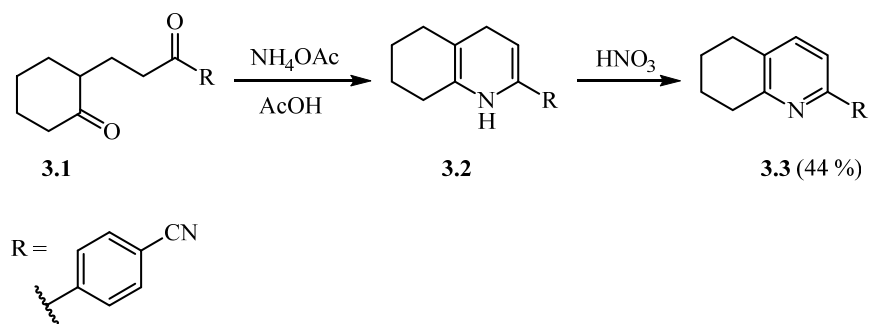
3. Literatūros apžvalga

3.1 Piridinių sintezės metodai

Piridino žiedo formavimas yra labai kompleksiškas ir plačiai taikomas junginių, turinčių šio heterociklo fragmentą, sintezės būdas. Juo galima sintetinti tokius paprastus junginius, kaip pats piridinas ir tokius sudėtingus junginius, kur piridino žiedas tėra mažas fragmentas; formuojant piridino žiedą sintetinami ir mono-, ir pentapakeisti piridiniai. Piridino žiedo formavimo metodai dažniausiai charakterizuojami pagal ciklizacijoje dalyvaujančių fragmentų atomų skaičių, ir tokių komponentų gali būti net keturi. Todėl teisingas ir išvalgus pradinių junginių parinkimas yra kertinis sėkmingos piridino darinių sintezės žingsnis.

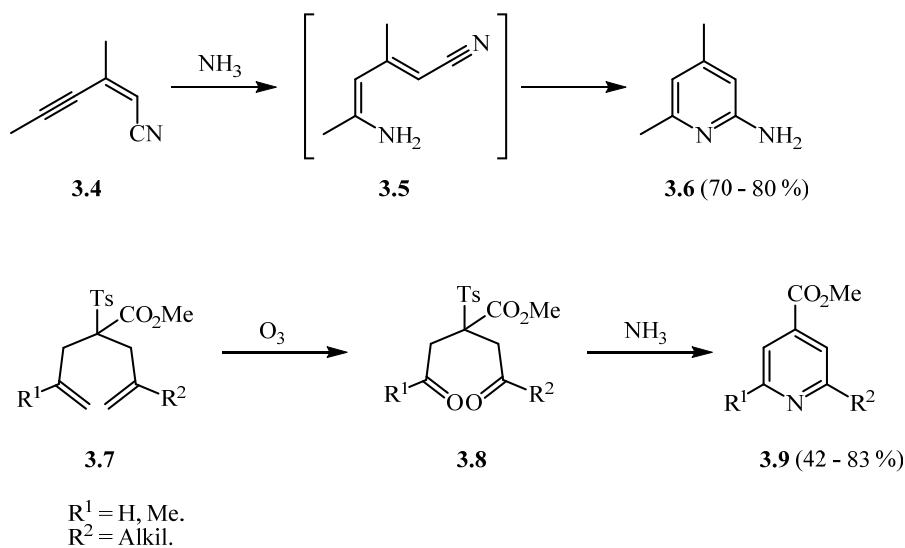
3.1.1 [5+1] Ciklizacija

Tipinis 1,4-dihidropiridino sintezės [5+1] ciklizacijos būdu pavyzdys yra 1,5-diketono **3.1** reakcija su amonio acetatu, susidarant 1,4-dihidroksipiridinui **3.2**. 1,4-Dihidroksipiridinas lengvai oksiduojamas azoto rūgštimi iki piridino **3.3** (Schema 3.1.1-1) [11].



Schema 3.1.1-1. [5+1] ciklizacija.

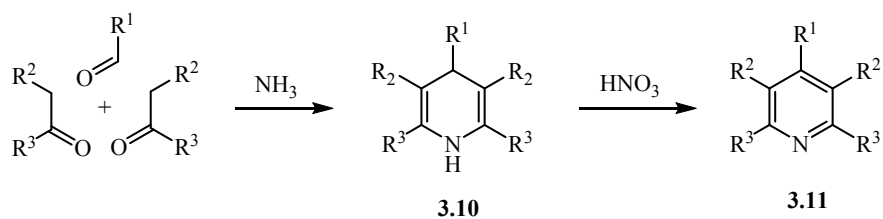
[5+1] Ciklizacijos, kurios metu gaunamas ne 1,4-dihidropiridinas, o piridinas, pavyzdžių taip pat yra nemažai. Pavyzdžiui, Perveev ir Koshmina susintetino 2-aminopiridiną **3.6**, panaudodami tarpinį nitrilą **3.5**, susidariusį po amoniako 1,6-prijungimo prie nesotaus nitrilo **3.4** (Schema 3.1.1-2 **A**) [12]. Craig ir Henry 2005 metais pasiūlė naują 1,5-dikarbonilinių junginių kondensacijos su amoniaku [5+1] ciklizacijos metodą. Tiek 2,4-dipakeisti, tiek 2,4,6-tripakeisti piridiniai **3.9** su alkil- ir aril- pakaitais sintetinami kondensuojant amoniaką su 1,5-dikarboniliniais junginiais **3.8**, kurie susidaro 1,6-dienų **3.7** ozonolizės metu. Šiuos virsmus galima atlikti neišskiriant tarpinių junginių (Schema 3.1.1-2 **B**) [13].



Schema 3.1.1-2. [5+1] ciklizacija.

3.1.2 [2+2+1+1] Ciklizacija

Simetriniai piridiniai dažniausiai sintetinami klasikiniu Hantzsch piridinu sintezės [2+2+1+1] ciklizacijos metodu, sąveikaujant amoniakui, aldehidui ir dviems ekvivalentams 1,3-dikarbonilinio junginio, o susidarę 1,4-dihidropiridiniai **3.10** oksiduojami azoto rūgštimi iki piridinų **3.11** (Schema 3.1.2-1).



$\text{R}^1 = \text{H, Aril.}$
 $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R, COR, CN (R - alkil, aril).}$
 $\text{R}^3 = \text{NH}_2, \text{OR, Alkil, Aril}$

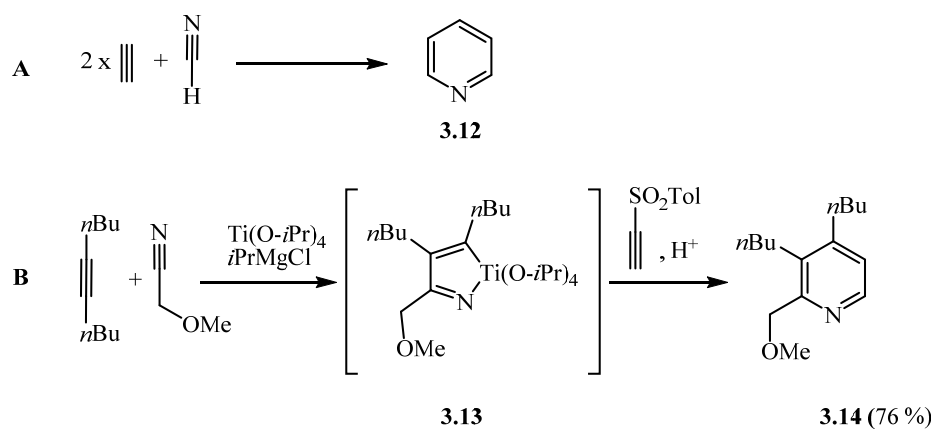
Schema 3.1.2-1. [2+2+1+1] ciklizacija.

Hantzsch piridinių sintezės būdas yra labai svarbus 2,3,4,5,6-pentapakeistų piridinių sintezėje, tačiau šiuo metodu įmanomų susintetinti junginių įvairovė gerokai apribota. Kaip taisyklė produktai 3-ojoje ir 5-ojoje padėtyse turi elektronų akceptorines grupes, tokias kaip karboksigrupės [14; 15], karbonilgrupės [16], nitrilgrupės [17; 18], 4-ojoje padėtyje – alkil- arba arilpakaitą, o 2- ojoje ir 6-ojoje padėtyse gali turėti amino, alkoksi-, alkil-, arilgrupes.

3.1.3 [2+2+2] Ciklizacija

Piridinas (**3.12**) pirmą kartą susintetintas 1876 metais. Ramsay atliko acetileno ir vandenilio cianido [2+2+2] ciklizaciją, praleisdamas juos per iki raudonumo įkaitintą kvarcinį vamzdį (Schema 3.1.3-1 **A**) [19]. Vėliau šis procesas buvo modifikuotas ir dabar šiai ciklizacijai atlikti dažniausiai naudojami kobalto [20-22] arba nikelio [23; 24] katalizatoriai. Pagrindinis tokios [2+2+2] ciklizacijos privalumas yra piridino žiedo formavimas sujungiant tris lengvai prieinamus ir nesudėtingus fragmentus. Tai yra vienas efektyviausių metodų sintetinti piridinių mišinius, kuriuose piridinai turi tuos pačius pakaitus įvairiose padėtyse. Kita vertus, naudojant [2+2+2] ciklizaciją galima sintetinti ne tik neapibrėžtos sudėties mišinius, bet ir vienareikšmiškai susintetinti sudėtingos struktūros junginius, kaip tai padarė Suzuki per tarpinius

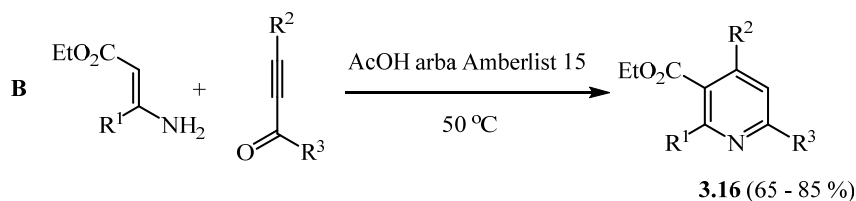
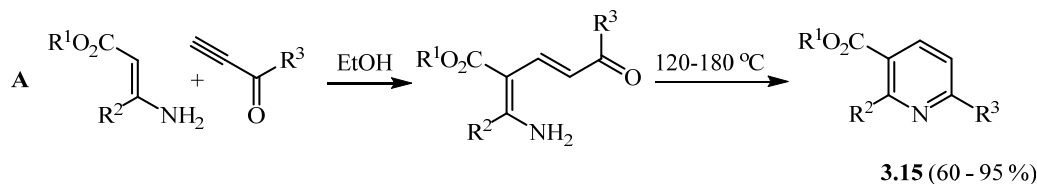
titano organinius darinius **3.13** (Schema 3.1.3-1 **B**), gera išeiga susintetindamas 2,3,4,5-tetrapakeistus ir 2,3,4-tripakeistus piridinus **3.14** [25].



Schema 3.1.3-1. [2+2+2] ciklizacija.

3.1.4 [3+3] Ciklizacija

1,3-Dikarbonilinių junginių [3+3] ciklizacija su 3-aminoenonais arba nitrilais yra vienas universaliausių ir efektyviausių metodų nesimetrinių 2,3,6-tripakeistų ir 2,3,4,6-tetrapakeistų pirdinų sintezėje [26-28]. Šis metodas leidžia sintetinti piridinus, 3-ojoje padėtyje turinčius karboksidarinius, o 2,4,6-osiose padėtyse turinčius alkil-, aril-, heteroarilgrupes. Šį metodą pirmą kartą aprašė Bohlmann-Rahtz, 1957 metais susintetindamai piridinus **3.15** iš β -aminokrotonatų ir inonų (Schema 3.1.4-1 **A**) [29]. Vėliau Bagley su grupe aprašė vienos stadijos [3+3] ciklizaciją švelnesnėmis sąlygomis. Ciklizacijai palengvinti galima naudoti acto rūgštį arba amberlist 15 jonitinę dervą (Schema 3.1.4-1 **B**) [30].

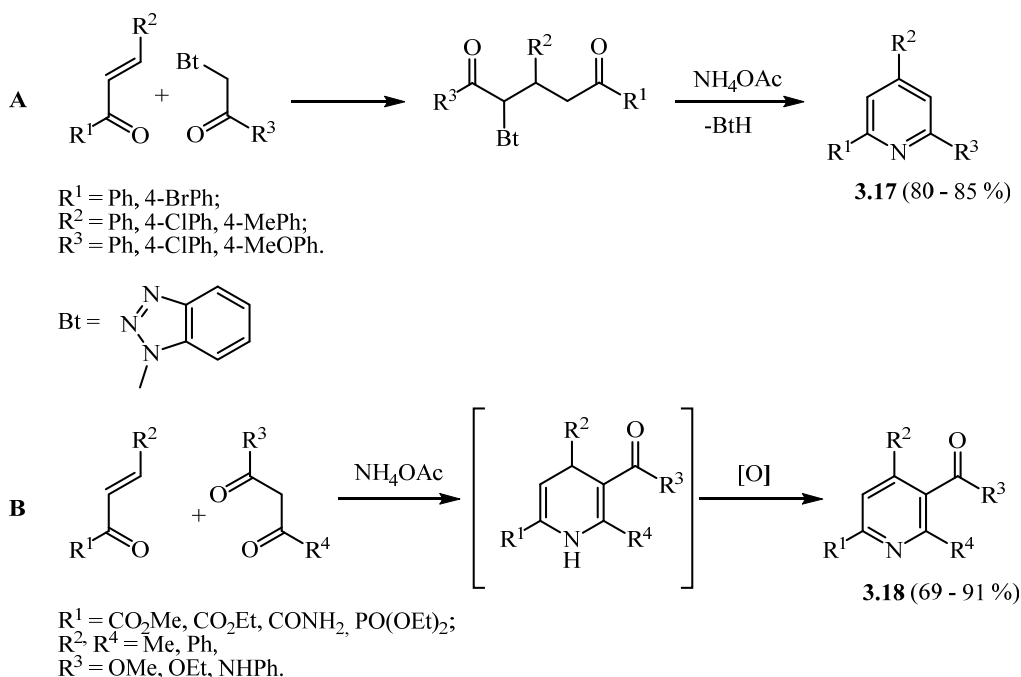


$R^1, R^2, R^3 =$ Alkil, Aril, Heteroaril.

Schema 3.1.4-1. [3+3] ciklizacija.

3.1.5 [3+2+1] Ciklizacija

2,4,6-Tripakeistų ir 2,3,4,6-tetrapakeistų piridinų sintezei taip pat naudojami [3+2+1] ciklizacijos metodai. Šie metodai dažniausiai remiasi α -pakeistų ketonų Michael prijungimu prie α,β -nesočių junginių, susidarant tarpiniams 1,5-dikarboniliniams junginiams. Metodų efektyvumas priklauso nuo nueinančios grupės savybių. Katritzky aprašė efektyvią 2,4,6-tripakeistų arilpiridinų **3.17**, tiek su elektronais praturtintais, tiek su elektronų deficitiniais pakaitais, sintezę iš α,β -nesočių ketonų, pastaruosius šildant su amonio acetatu acto rūgštyje (Schema 3.1.5-1 **A**) [14; 31]. Rodriguez pasiūlė regioselektyvią daugiakomponentę 1,3-dikarbonilinių junginių, β,γ -nesočių- α -ketoesterių ir amonio acetato [3+2+1] ciklizaciją, susidarnat 2,3,4,6-tetrapakeistiems piridinams **3.18** (Schema 3.1.5-1 **B**) [32].

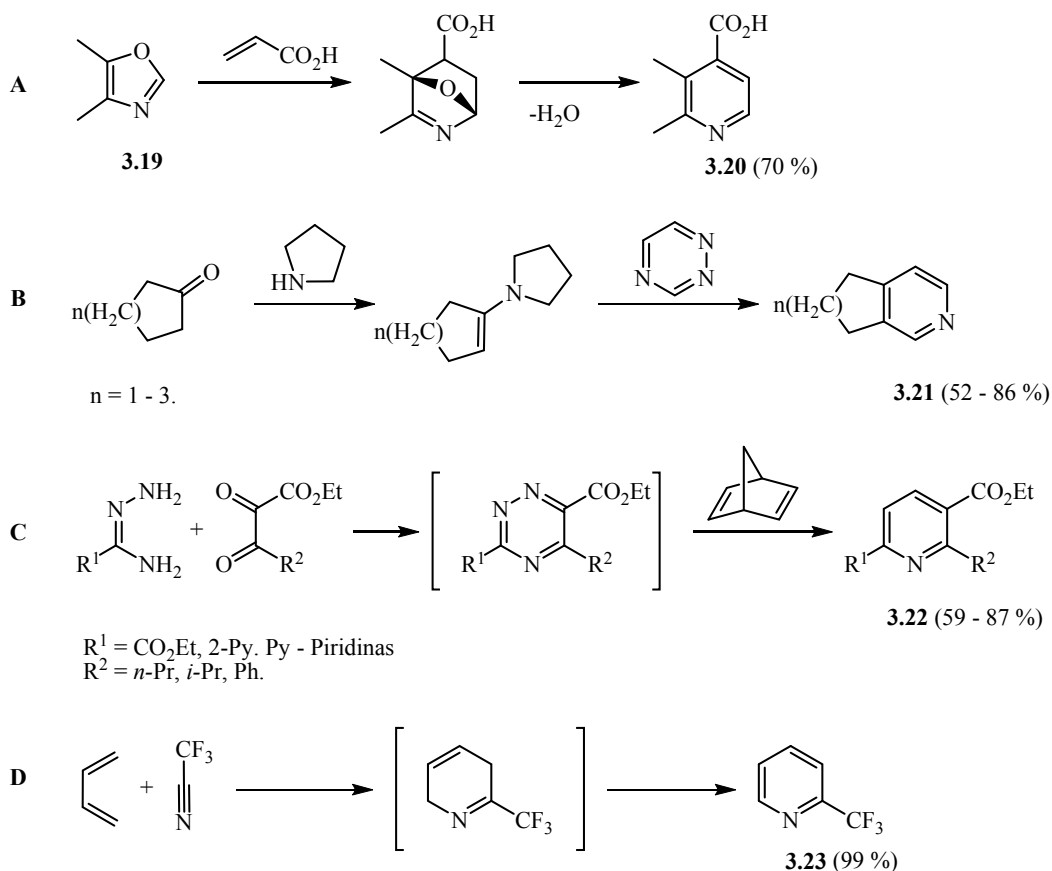


Schema 3.1.5-1. [3+2+1] ciklizacija.

3.1.6 [4+2] Ciklizacija

[4+2] ciklizacija yra bene labiausiai paplitusi piridino žiedo formavimo strategija. Ji apima dvi dideles reakcijų grupes – (aza)-Diels-Alder reakciją ir pereinamųjų metalų katalizuojamas reakcijas.

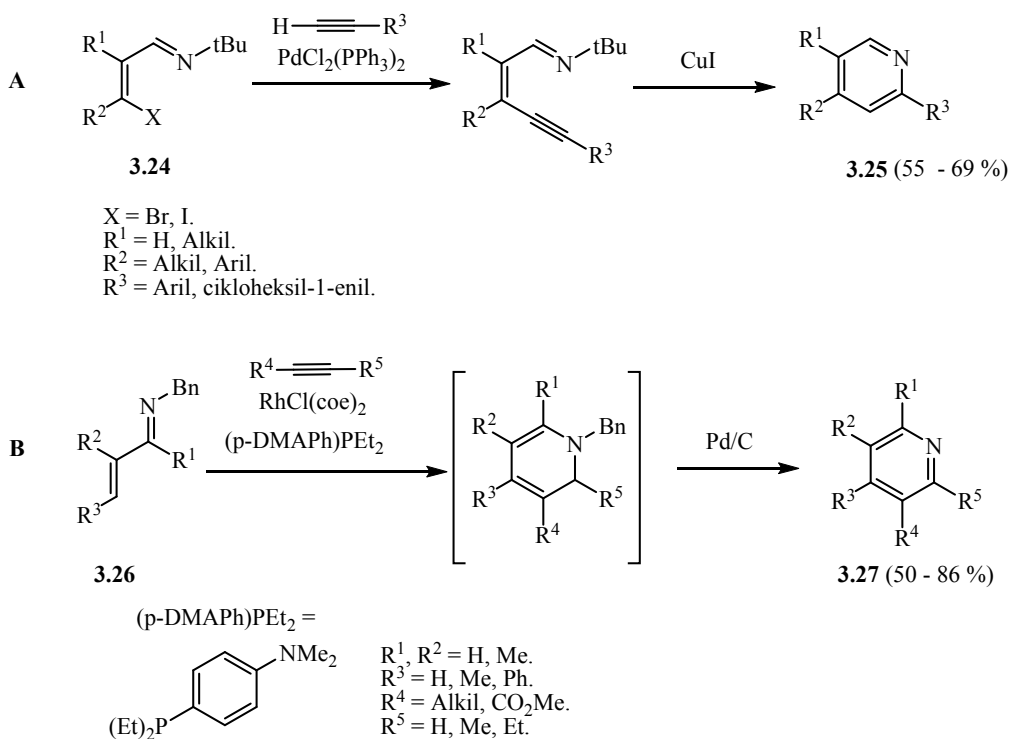
(Aza)-Diels-Alder reakcijos metu dienofilas dažniausiai įveda C=C fragmentą. akrilo rūgščiai jungiantis prie oksazolo **3.19**, Kodrat'eva ir Huan susintetino izonikotino rūgšties darinį **3.20** 70 % išeiga (Schema 3.1.6-1 **A**) [33]. Dienofilams junginatis prie kito populiarus dieno – 1,2,4-triazino galima geromis išeigomis sintetinti 3,4-dipakeistus piridinus **3.21** (Schema 3.1.6-1 **B**) [34] ir 2,3,6-tripakeistus piridinus **3.22** (Schema 3.1.6-1 **C**) [35]. Išimtiniais atvejais dienofilas gali įvesti ir C=N fragmentą, pavyzdžiui, Janz ir Monaghan atlikto dienų ir aktyvių nitrilų cikloprisijungimo susidarant piridinui **3.23** metu, (Schema 3.1.6-1 **D**), tačiau šioms reakcijoms atlikti gali prireikti itin griežtų sąlygų, pavyzdžiui 400 °C temperatūros [36].



Schema 3.1.6-1. aza-Diels-Alder tipo [4+2] ciklizacija.

Kiti [4+2] ciklizacijos metodai remiasi pereinamųjų metalų katalize [37-42].

Larock su grupe išvystė pereinamaisiais metalais katalizuojamą [4+2] dviejų pakopų ciklizaciją, kurios metu susidaro 2,4-dipakeisti arba 2,4,5-tripakeisti piridinai (Schema 3.1.6-2 A) [37]. Pirmoji pakopa atliekama paladžiu katalizuojama vinilimino **3.24** kryžminio prisijungimo prie terminalinių alkinų reakcija, po jos seka vario(I) jodidu katalizuojama ciklizacija. Šiuo metodu galima efektyviai sintetinti aril-, vinil- ir alkilpakeistus piridinus **3.25**.



Schema 3.1.6-2. Pereinamaisiai metalais katalizuojama [4+2] ciklizacija.

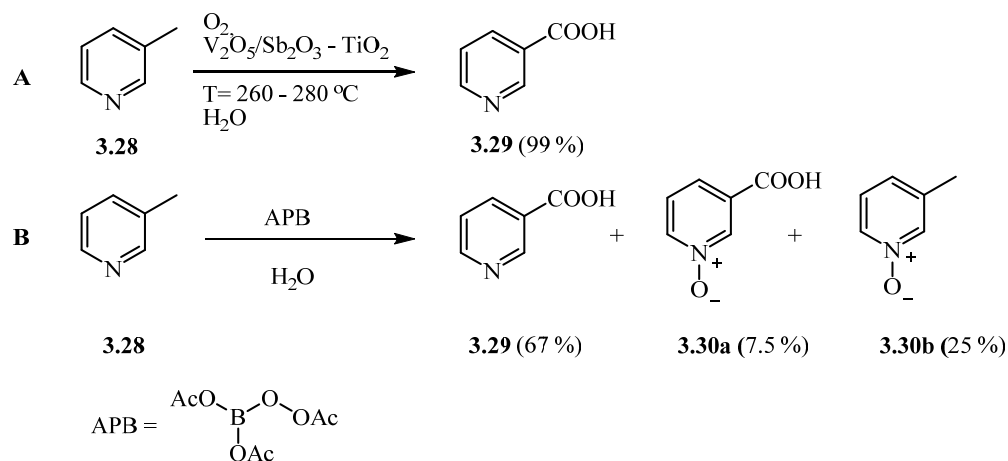
Ellman aprašė pereinamaisiais metalais katalizuojamą [4+2] vienos stadijos ciklizaciją [42]. Šiuo metodu iš α,β -nesočių iminų **3.26** ir alkinų galima susintetinti di-, tri-, tetra- ir pentapakeistus piridinus **3.27** (Schema 3.1.6-2 **B**). Panašiai kaip ir aukščiau aprašytu atveju, pirma atliekama rodžiu katalizuojamas C-H alkenilimas, po kurio seka 6π -elektrociklizacija. Atlikus tarpinių dihidropiridinių paladžiu katalizuojamą aromatizaciją, susidaro atitinkami piridiniai **3.27**.

3.2 Piridino darinių sintezė

Pakaitų įvedimas į piridino žiedą yra gerai išstudijuotas ir plačiai aprašytas [43; 44]. Todėl šioje literatūros apžvalgos dalyje plačiau panagrinėsiu tik šiam darbui aktualių pakaitų įvedimo būdus t. y. hidroksimetilgrupės įvedimas į piridino žiedo 3-ąją arba 5-ąją padėtį, aminogrupės įvedimas į 2-ąją piridino žiedo padėtį, halogeno įvedimą į piridino žiedą ir piridino darinių kryžminio ir homo jungimo reakcijas.

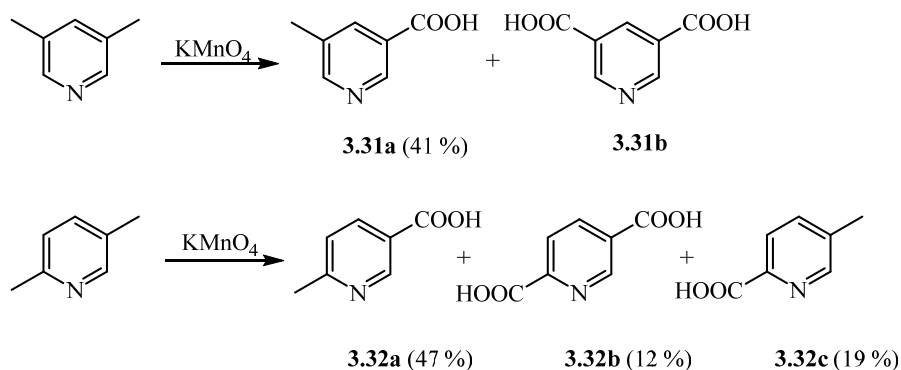
3.2.1 Hidroksimetilgrupės įvedimas į piridino žiedo 3-ąją arba 5-ąją padėtį

Piridino žiede hidroksimetilgrupė dažniausiai formuojama iš karboksirūgšties ar jos darinių (pvz. esterių). Savo ruožtu karboksigrupę galima įvesti oksiduojant alkil- [45-50], karbonil- [51; 52], fenilgrupes [53], pakeičiant halogenus [54-56] arba formuojant piridino žiedą [29; 32; 35; 42]. Pavyzdžiui, nikotino rūgšties (**3.29**) gamyba oksiduojant 3-metilpiridiną (**3.28**) yra plačiai taikoma pramonėje [47; 50]. Oksidacija vykdoma deguonimi aukštoje temperatūroje, reakcija dažniausiai katalizuojama vanadžio, stibio ir titano oksidų mišiniu (Schema 3.2-1 **A**). Laboratorinėmis sąlygomis šią oksidaciją galima atlikti švelnesnėmis reakcijos sąlygomis, oksidatoriumi naudojant acetilperoksiborata (Schema 3.2-1 **B**) [48].



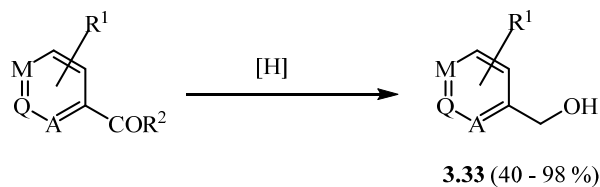
Schema 3.2-1. Nikotino rūgšties sintezės pramoninis **A** ir laboratorinis **B** pavyzdžiai.

Jau šiuo atveju kyla regioselektyvumo problemų, nes reakcijos metu susidaro žymus šalutinių produktų – piridino N-oksidų **3.30a-b** – kiekis. Piridino žiede esant dviem arba daugiau metilgrupių, oksidacija vyksta dar nevienareikšmiškiau, susidaro piridino rūgščių mišiniai **3.31a-b** ir **3.32a-c** (Schema 3.2-2) [45; 46; 49]. Todėl sudėtingų piridino darinių, turinčių karboksirūgšties grupę 3-ojoje ar 5-ojoje padėtyje sintezė oksidacijos būdu taikoma labai retai, dažniausiai pasirenkami alternatyvūs sintezės keliai, kuomet šios funkcinės grupės įvedamos žiedo formavimo metu.



Schema 3.2-2. Dvi metilgrupės turinčių piridinių oksidacija.

Tolimesnė redukcija iki norimų hidroksimetilpiridinų **3.33** atliekama kompleksiniais metalų hidridais (Schema 3.2-3). Šiam virsmui dažniausiai naudojama 1,3 – 1,6 ekvivalento ličio aliuminio hidrido verdančiame dietileteryje [57]. Ši redukcinė sistema vienodai gerai redukuoja esterius, amidus ar net nitrilus [58; 59]. Schnermann piridinokarboksirūgščių esterių redukciją atliko panaudodamas diizobutilaliuminio hidridą toluene, tikslinius produktą gaudamas didesne nei 90 % išeiga. Darbui su diizobutilaliuminio hidridu reikalinga inertinių dujų atmosfera bei žema temperatūra (iki -78 °C) [60]. Naudojant natrio borohidrido – metanolio redukcines sistemas, galima selektyviai redukuoti esterinę grupę, nepaliečiant amidinių arba ciangrupių. Boechat heteroaromatinių karboksirūgščių esterių redukcijai panaudojo natrio borohidrido – metanolio kompleksą verdančiame tetrahidrofurane. Hidroksimetilpiridinai šiuo metodu gaunami 80 – 95 % išeigomis [61].



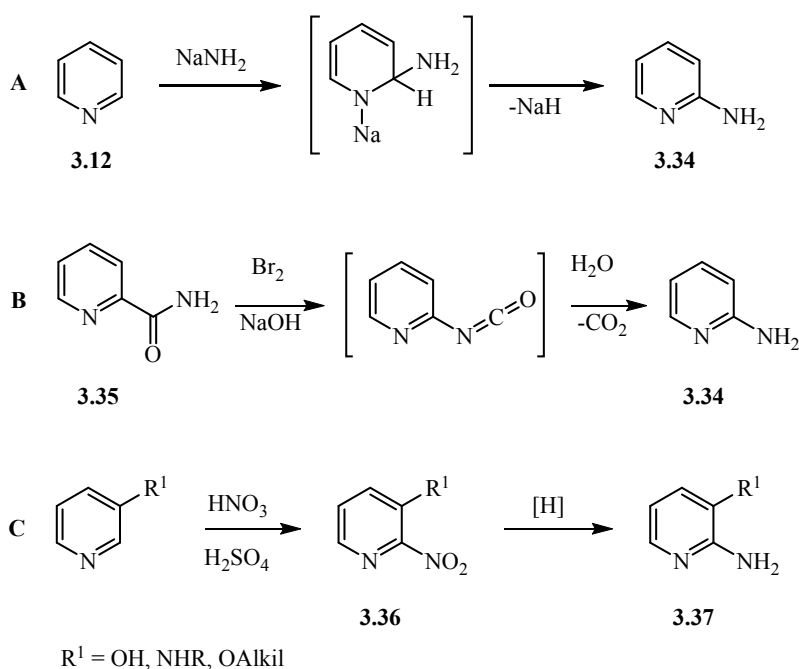
A, Q, M = N, C.
R¹ = Hal, OAlkil, OAril, Alkil, Aril, Okso.
R² = OAlkil, NH₂.
[H] = LiAlH₄, DIBAL-H, NaBH₄ - MeOH.

Schema 3.2-3. Piridino karboksirūgščių darinių redukcija.

3.2.2 Aminogrupės įvedimas į 2-ąją piridino žiedo padėtį

Organinėje sintezėje ir naujų vaistų paieškoje 2-aminopiridinais yra svarbi junginių grupė. SAR tyrimams dažnai reikalingi sudėtingų 2-nepakeisto piridino fragmentą turinčių molekulių 2-amino analogai, tačiau jų sintezė yra daugiapakopė ir neefektyvi [62; 63].

Tiesioginis aminogrupės įvedimas Chichibabin 2-aminopiridino (**3.34**) sintezės būdu, besiremiančiu elektronų deficitinėmis piridino žiedo savybėmis (Schema 3.2.2-1 **A**) [64; 65], yra labai ribotas dėl stipriai bazinių reakcijos sąlygų ir aukštos temperatūros [66; 67]. Piridin-2-karboksamidų **3.35** Hofmann persigrupavimas gali būti atliekamas gana švelniomis sąlygomis (Schema 3.2.2-1 **B**) [68; 69], tačiau šis metodas turi didelių apribojimų dėl anksčiau aptarto tiesioginio karbonilinio fragmento įvedimo į piridino žiedą sudėtingumo.



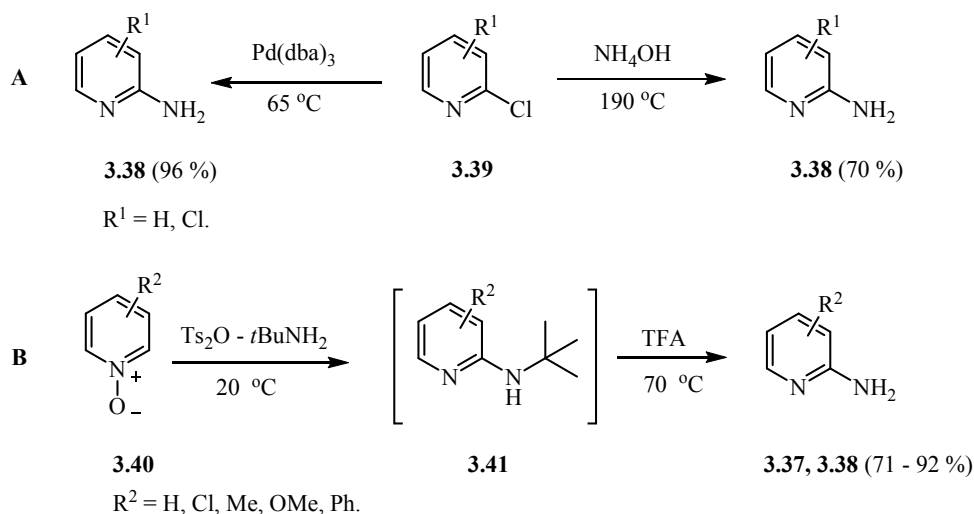
Schema 3.2.2-1. Aminogrupės įvedimas.

Nors 2-nitropiridinių **3.36** redukciją galima atlikti labai įvairiomis redukuojančiomis sistemomis [70-73], tačiau pačių 2-nitropiridinių sintezė yra labai sudėtinga, ribojama stipriai elektronų donorinių grupių buvimu 3-ojoje piridino žiedo padėtyje (Schema 3.2.2-1 **C**) [74-76].

Vienas plačiau naudojamų 2-aminopiridinių **3.38** sintezės metodų yra 2-halogenpiridinių **3.39** amininimas naudojant amoniaką aukštoje temperatūroje

(150 – 250 °C) ir slėgyje arba katalizuojant pereinamųjų metalų katalizatoriais (Schema 3.2.2-2 A) [77-79]. Šis metodas patogus tuo, kad galima tiesiogiai įvesti halogeno atomą į 2-ąją piridino žiedo padėtį.

Kitas patogus 2-aminopiridinų sintezės būdas yra piridino *N*-oksidų **3.40** pergrupavimas pirminiuose alkilaminuose, reakciją katalizuojant sulforūgščių anhidridais (Schema 3.2.2-2 B) [80-82]. Tarpinius junginius **3.41** hidrolizuoiant trifluoroacto rūgštimi, susidaro 2-aminopiridinai **3.37** ir **3.38**. Šiuo metodu efektyviai galima susintetinti halogen-, alkil-, alkoksi- ir arilpakeistus 2-aminopiridinus.



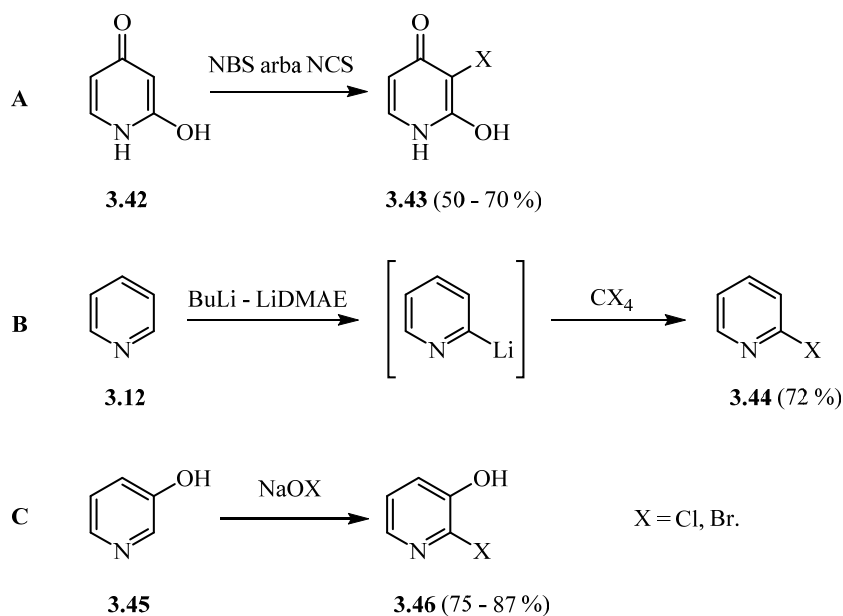
Schema 3.2.2-2. Halogeno atomo amininimas **A** ir *N*-oksidų pergrupavimas pirminiuose alkilaminuose **B**.

3.2.3 Halogeno atomo įvedimas į piridino žiedą

Halogeno atomą įvairiose padėtyse turintys piridinai turi plačias modifikavimo galimybes, todėl naudojami įvairių sudėtingos struktūros piridino fragmentą turinčių medžiagų sintezėje. Tiesioginis piridino junginių halogeninimas yra neefektyvus, nes susidarančių 3- ir 5-halogenpiridinų išeigos retai siekia 30%. Tačiau, jei piridino žiede yra elektronų donorinių

pakaitų, halogeno įvedimas vyksta žymiai lengviau ir reakcijos išeigos žymiai geresnės. Pavyzdžiui, piridoną **3.42** veikiant *N*-halogensukcinimidais verdančioje acto rūgštyje geromis išeigomis galima susintetinti 3-halogenpiridonus **3.43** (Schema 3.2.3-1 A) [83].

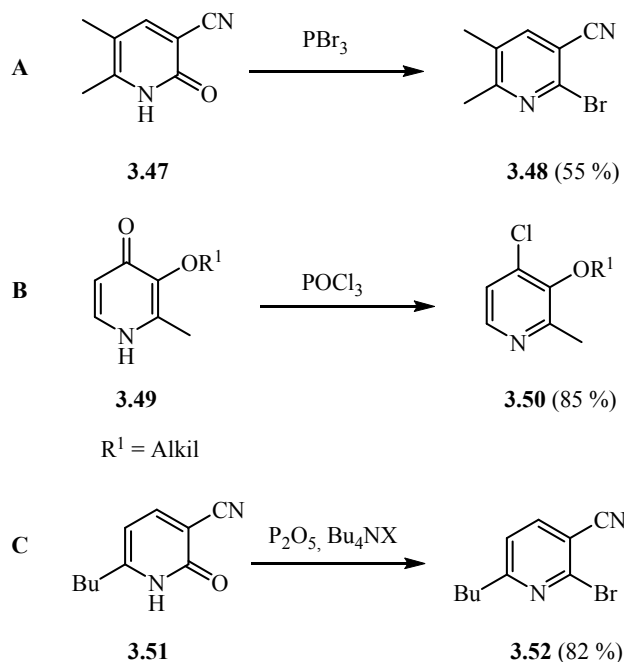
Į piridino **3.12** žiedo 2-ąją ir 6-tąją padėtis paprasčiausia halogeno atomą įvesti per tarpinius piridiniličio junginius, halogeno šaltiniu naudojant tetrahalogenmetaną (Schema 3.2.3-1 B) [84]. Natrio hipohalogenidais šarminėje terpėje galima efektyviai įvesti halogeno atomą į 3-hidroksipiridino (**3.45**) 2-ąją padėtį ir tokiu būdu sintetinti 2-halogen-3-hidroksipiridinus **3.46** (Schema 3.2.3-1 C) [85].



Schema 3.2.3-1. Halogenais pakeistų piridinių sintezės būdai.

Halogeno atomą į piridino žiedą galima įvesti ir pakeičiant 2- ir 4-piridonų **3.47** ir **3.49** karbonilinės grupės deguonį, šildant juos su fosforo(III), fosforo(V) halogenidais (Schema 3.2.3-2 A) [86; 87] arba fosforo oksihalogenidais (Schema 3.2.3-2 B) [88]. Kato su grupe aprašė efektyvią halogenpiridinių sintezę iš elektronų akceptorines grupes turinčių piridonų,

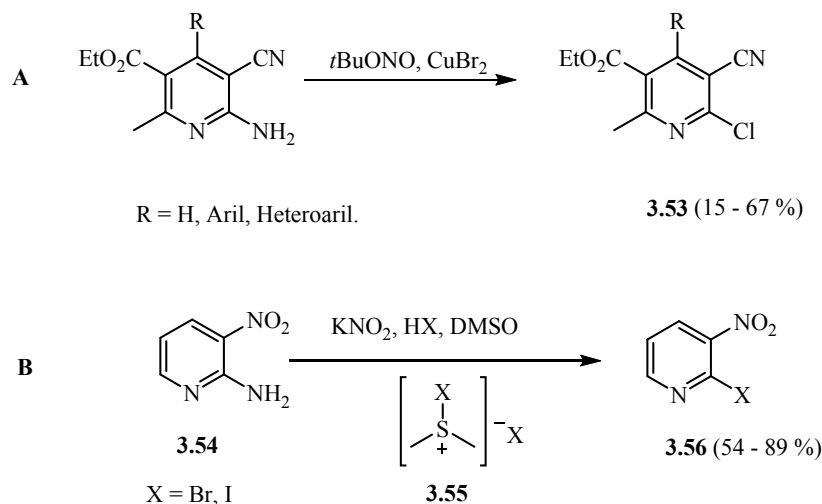
halogeno šaltiniu naudodami ketvirtinės amonio druskos ir fosforo oksido mišinį [89]. Šį metodą jie pritaikė sintetindami 2-brom-6-butil-3-cianopiridiną (**3.51**) (Schema 3.2.3-2 C), kuris yra svarbus tarpinis junginys sintetinant endotelinų receptorių antagonistus [90].



Schema 3.2.3-2. Halogenpiridinų sintezė iš piridonų.

Sandmeyer reakcija taip pat plačiai taikoma halogenpiridinų sintezėje. Halogenpiridiniai sintetunami per tarpines piridildiazonio druskas, gaunamas iš aminopiridinų. 3-Aminopiridinų diazonio druskos yra stabilios, lengvai dalyvauja Sandmeyer reakcijoje ir susidaro 3-halogenpiridiniai. Tuo tarpu 2- ir 4-aminopiridiniai praskiestose mineralinėse rūgštyse nelinkę dalyvauti diazotavimo reakcijose [91; 92]. Remdamasis Doyle darbais apie arilhalogenidų sintezę iš atitinkamų arilaminų panaudojant alkilnitritus ir bevandenius vario(II) halogenidus [93; 94], da Silva susintetino 5,6-dipakeistus ir 4,5,6-tripakeistus 3-cian-2-chlorpiridinus (**3.53**), turinčius alkil-, aril-, heteroaril- ir esterines grupes (Schema 3.2.3-3 A) [95]. Dimetilsulfoksida

veikiant vandenilio jodidu, vandenilio bromidu arba vandenilio chloridu, susidaro halogendimetilsulfonio druska **3.55**, kuri reaguoja su 2-amino-3-nitropiridino (**3.54**) diazonio druskomis ir susidaro atitinkamas 2-halogen-3-nitropiridinas **3.56** (Schema 3.2.3-3 **B**) [96].

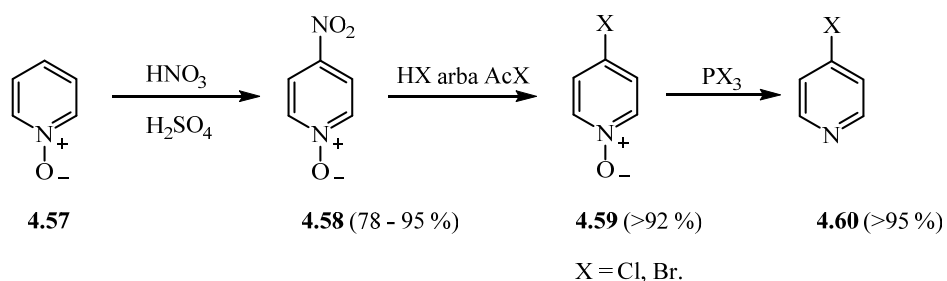


Schema 3.2.3-3. 2-Aminopiridinių Sandmeyer reakcijos pavyzdžiai.

4-Halogenpiridinus **4.60** galima efektyviai sintetinti iš atitinkamų 4-nitropiridino *N*-oksidų **4.58**, vėliau nuredukuojant *N*-O grupę. Šiuo metodu sintetinamų 4-chlor- ir 4-brompiridino *N*-oksidų **4.59** išeigos siekia 92 %. Nitrogrupės pakeitimui naudojami acetilhalogenidai arba koncentruotos mineralinės rūgštys (Schema 3.2.3-4) [97-99].

Piridino *N*-oksiduose dėl tautomerijos stipriai aktyvuojasi 4-oji piridino žiedo padėtis [100]. Dėl šios priežasties piridino *N*-oksidai (**4.57**) nitrinasi pakankamai lengvai ir susidaro 4-nitropiridino *N*-oksidai (**4.58**). Šiai reakcijai atlikti dažniausiai naudojamas azoto ir sieros rūgščių mišinys, o 4-nitropiridino *N*-oksido (**4.58**) išeiga dažnai viršija 78 % (Schema 3.2.3-4) [101-103]. 4-Halogenpiridino *N*-oksidų **3.59** redukciją iki atitinkamų 4-halogenpiridinių **4.60** galima atlikti fosforo(III) halogenidais verdančiame dichlormetane (Schema 3.2-5 **B**) [104; 105]. Tai labai efektyvus metodas, nes reakcija vyksta

nesusidarant šalutiniais produktais, o tikslinių 4-halogenpiridinių **4.60** išeigos siekia 98 %.



Schema 3.2.3-4. 4-Halogenpiridinių sintezė iš piridino *N*-oksido.

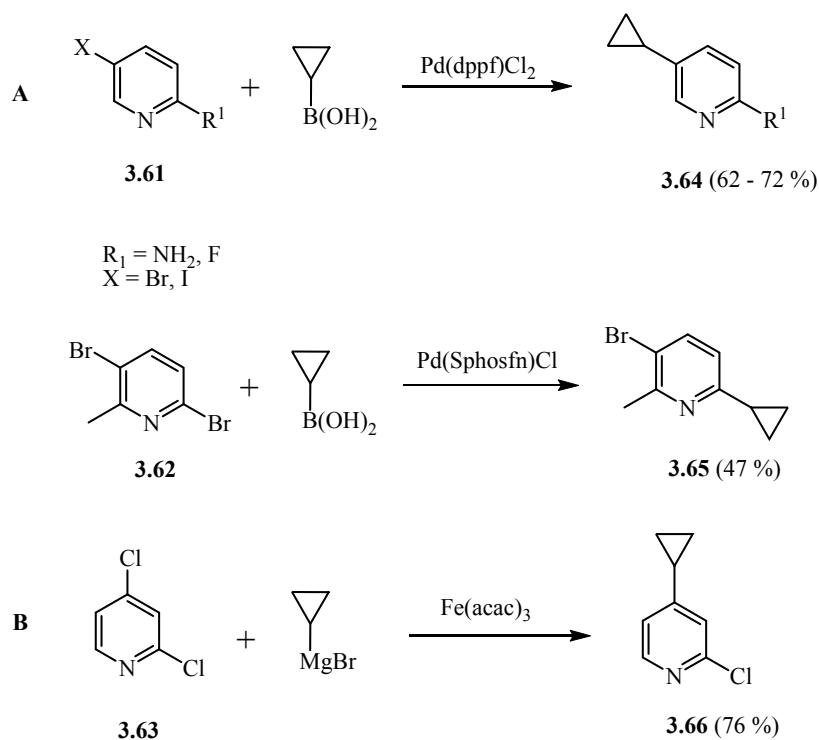
3.2.4 Pereinamaisiais metalais kataliuojama piridino darinių sintezė

Pereinamųjų metalų katalizuojamas C-H ir C-Hal ryšio funkcionalizavimas, susidarant C-C ryšiui, tapo vienu iš perspektyviausių ir dažnai taikomų metodų organinių junginių sintezėje. Greitai tobulėjantis ir šiuo metu populiarūs homo-jungimo ir kryžminio jungimo metodai dažnai taikomi ir piridino žiedo modifikacijai [43; 44; 106; 107]. Šiems jungimams atlikti dažniausiai naudojamos Ullmann [108], Suzuki–Miyaura [109], Stille–Migita [110], Negishi [111; 112], Mizoroki–Heck [113; 114], Sonogashira [115], Hiyama [116], Kumada–Corriu–Tamao [117; 118] tipo reakcijos. Šioje dalyje apžvelgsiu homo ir kryžminio jungimo reakcijų taikymą tik mus dominančių ciklopropilpiridinių ir simetrinių 2,2'-bipiridinių sintezėje.

3.2.4.1 Ciklopropilpiridinių sintezė

Ciklopropilpiridino fragmentas plačiai naudojamas naujų biologiškai aktyvių junginių sintezei [119; 120]. Ciklopropilo fragmentą į piridino žiedą galima įvesti dviem būdais: formuojant ciklopropilo žiedą arba kryžminio jungimo reakcijų pagalba. Deja, piridino žiede esančios 3-hidroksipropilgrupės ciklizacija [121] ir kiti ciklopropilo žiedo formavimo metodai [122; 123] nėra

efektyvūs ir produktai susidaro mažomis išeišomis arba tokie metodai nėra tinkami monopakeistų ciklopropanų sintezėje. Todėl ciklopropilpiridinai **3.64** – **3.66** dažniausiai sintetinami iš halogenpiridinų **3.61** – **3.63** ir ciklopropilboronio rūgšties (Schema 3.2-10 **A**) [124; 125] arba ciklopropilmagnio bromido [126] (Schema 3.2-10 **B**) atliekant Suzuki arba Kumada kryžminio jungimo reakcijas.



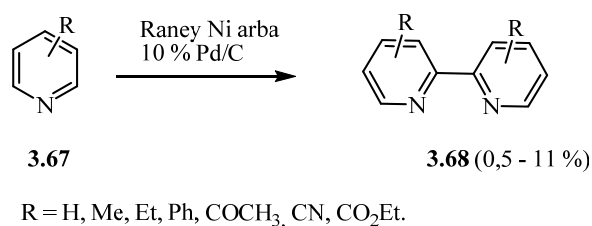
Schema 3.2.4-1. Ciklopropilgrupės įvedimas.

3.2.4.2 2,2'-Bipiridino darinių sintezė

Pereinamaisiais metalais katalizuojamus simetrinių 2,2'-bipiridino darinių sintezės metodus galima suskirstyti į dvi grupes: sintezę iš 2-nepakeistų piridinų ir sintezę iš 2-halogenpiridinų.

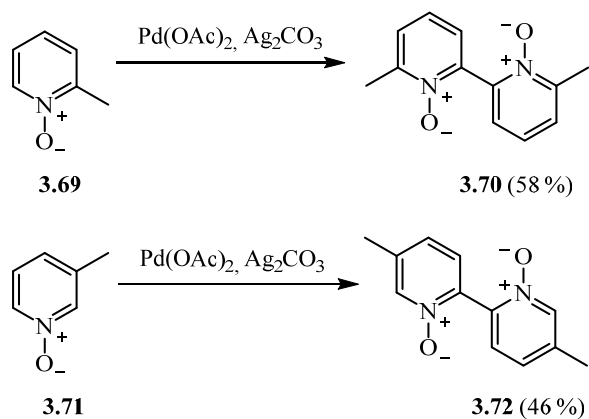
Tarp visų simetrinių bipiridinų sintezės metodų [127] iš 2-nepakeistų piridinų **3.67** labiausiai verti paminėti Badger ir Sasse darbai [128-130],

kuriuose autoriai simetrinių 2,2'-bipiridinių **3.68** sintezei panaudojo Raney nikelio katalizatorių (Schema 3.2.4-2). Pagrindiniai šio metodo privalumai yra tai, kad reakcija atliekama labai paprastai – virinant pradinis junginys esant katalizatoriaus ir tai, kad nesureagavę pradiniai junginiai gali būti lengvai regeneruojami ir panaudojami dar kartą. Pagrindinis metodo trūkumas – nedidelė reakcijos konversija. Simetriniai 2,2'-bipiridiniai **3.68** šiuo metodu susidaro tik 0,5 – 11 % išeiga. Panašiose temperatūrose galima naudoti ir 10 % Pd/C, tačiau šis katalizatorius yra dar mažiau efektyvus, nei Raney nikelis, o Rh/C visai nekatalizuoja 2,2'-bipiridinių susidarymo [131]. Ir tik išimtiniais atvejais (pavyzdžiui nikotino rūgšties etilo esteris) 10 % Pd/C naudojimas yra efektyvesnis nei Raney nikelis, o reakcijos išeiga siekia 35 % [132].



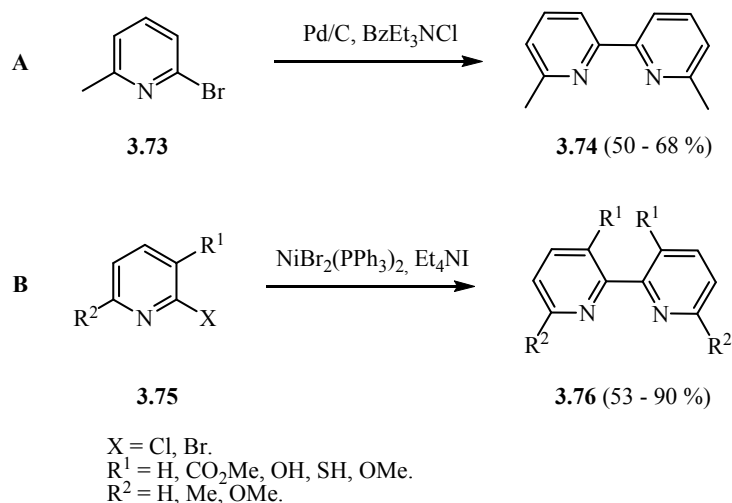
Schema 3.2.4-2. 2,2'-Bipiridino sintezė.

Simetrinių 2,2'-bipiridinių sintezę galima atlikti iš 2-nepakestų piridino *N*-oksidų. Fagnou 2005 metais aprašė paladžiu katalizuojamą kryžminio jungimo reakciją tarp piridino *N*-oksidų ir arilbromidų. Reakcija vyksta selektyviai 2-ojoje piridino žiedo padėtyje, susidarant 2-arilpiridino *N*-oksidams [133; 134]. 2-Metil- ir 3-metilpiridinių *N*-oksidai **3.69** ir **3.71** dalyvauja savaiminio jungimosi reakcijose, susidarant bipiridino *N,N'*-dioksidams **3.70** ir **3.72** (Schema 3.2.4-3), tačiau piridino, 4-metilpiridino, 4-nitropiridino, 2-fenilpiridino *N*-oksidai savaiminio jungimo reakcijoje nedalyvavo [135].



Schema 3.2.4-3. Piridino *N*-oksidų homo-jungimo reakcija.

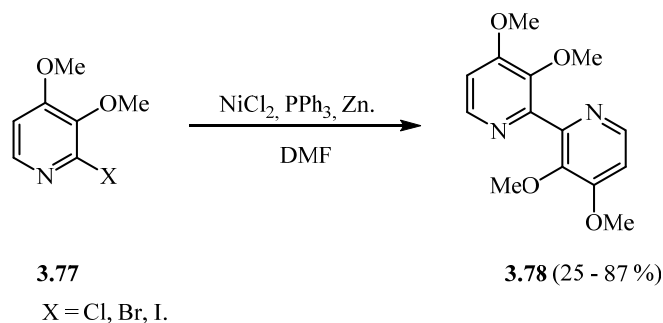
Sintezė iš 2-halogenpiridinių šiuo metu yra pagrindinis ir efektyvus būdas sintetinant simetrinius 2,2'-bipiridinus. Klasikinė Ullmann reakcija [108; 136] remiasi metalinio vario katalize, tačiau dėl drastiškų reakcijos sąlygų (reakcija atliekama aukštos virimo temperatūros tirpikliuose pvz.: *p*-kumene; virimo t. 177 °C) ir dažnai mažų konversijų nėra plačiai naudojama. Ullmann tipo reakcijai naudojami ir nikelio bei paladžio ar jų kompleksų katalizatoriai. Papildomai pridėjus ketvirtinių amonio druskų, reakciją galima atlikti daug švelnesnėmis sąlygomis, pavyzdžiui šildant 2-brom-6-metilpiridiną (**3.73**) su 5% Pd/C ir benzil(trietil)amonio chloridu 100 °C temperatūroje, 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridino išeiga siekia 50 – 68 % (**3.74**) (Schema 3.2.4-4 A) [137-139]. Dėl švelnesnių, nei klasikinių Ullmann reakcijos sąlygų, šias 2-halogenpiridinių homo-jungimo reakcijas daugelis funkcinių grupių atlaiko be pakitimų [140-150].



Schema 3.2.4-4. Ullmann tipo reakcija.

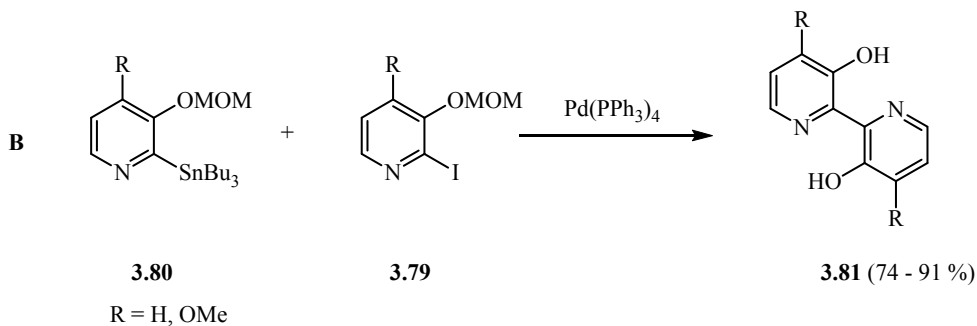
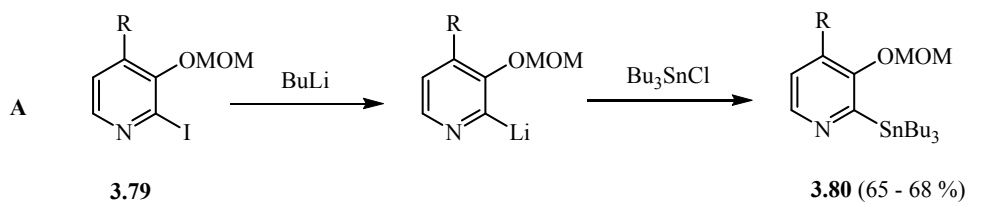
Tiecco 2-halogenpiridinių homo-jungimo reakcijoms naudojo *in situ* pasiruoštą nikelio(0) trifenilfosfino kompleksą dimetilformamide, o 2,2'-bipiridinai susidaro 68 – 86 % išeigomis [140]. Iyoda su grupe patobulino šį metodą, pridėdami į reakciją tetraetilamonio jodido [141], ir tai leido nikeliumu katalizuojamas reakcijas atlikti tetrahydrofurane, acetonitrile ar acetone. Nustatyta, kad jodido jonai pagreitina nikeliumu katalizuojamas jungimo reakcijas [151]. Panaudojus ekvivalentinį tetraetilamonio jodido kiekį, iš 2-brom- ir 2-chlorpiridinių susidarė 2,2'-bipiridinai atitinkamai 72 % ir 60 % išeigomis, o naudojant 10 % tetraetilamonio jodido, reakcijų išeigos tesiekė vos 3 %. Nors naudojant nikelio bei paladžio kompleksus galima pakankamai efektyviai sintetinti simetrinius 2,2'-bipiridinus **3.76** (schema 3.2.4-4 **B**), tačiau dažnu atveju reikia panaudoti ekvivalentinį kiekį katalizatoriaus. Pavyzdžiui, tetrametilorelino (3,3',4,4'-tetrametoksi-2,2'-bipiridino) sintezėje aprašytoje Dehmlow ir Schulz [152; 153], Tiecco [154], Hasseberg ir Gerlach [155], ir Trecourt [156], 2,2'-bipiridino **3.78** fragmentas susidaro 2-halogen-3,4-dimetoksipiridinių **3.77** homo-jungimo metu. Sintezę atliekant iš 2-chlor-3,4-dimetoksipiridino, reakcijos išeiga siekia tik 25 %. Ir nors 2-brom(jod)-3,4-dimetoksipiridinai reaguoja su 75 – 87 % išeiga, visais atvejais reikia

panaudoti vieną ar daugiau ekvivalentų nikelio(0) trifenilfosfino komplekso (Schema 3.2.4-5).



Schema 3.2.4-5. Tetrametilorelino sintezė.

Simetrinių 2,2'-bipiridinių sintezę galima atlikti ir naudojant pereinamaisiais metalais katalizuojamas kryžminio jungimo reakcijas [157-160]. Pagrindinis kryžminio jungimo reakcijos pranašumas prieš homo-jungimo reakciją yra tai, kad skirtingai nei homo-jungimo reakcijose, kryžminio jungimo reakcijoms galima naudoti mažiau katalizatoriaus. Tiesa, 2,2'-bipiridinus sintetinant šiuo būdu, tenka atlikti papildomą reakciją – susintetinti aktyvuotus piridino junginius. Pavyzdžiui Mongin ir Trecourt aprašė tiek simetrinių, tiek ir nesimetrinių 2,2'-bipiridinių **3.81** sintezę, kurioje pritaikė Kumada arba Stille kryžminio jungimo reakcijų metodus. Iš 2-jodpiridinių **3.79** susintetintus alavo piridino darinius **3.80** (Schema 3.2.4-6 **A**) jungiant su 2-jodpiridiniais **3.79**, užtenka panaudoti katalitinius (nuo 5 mol% iki 10 mol%) paladžio(0) trifenilfosfino kiekius (Schema 3.2.4-6 **B**) [161].



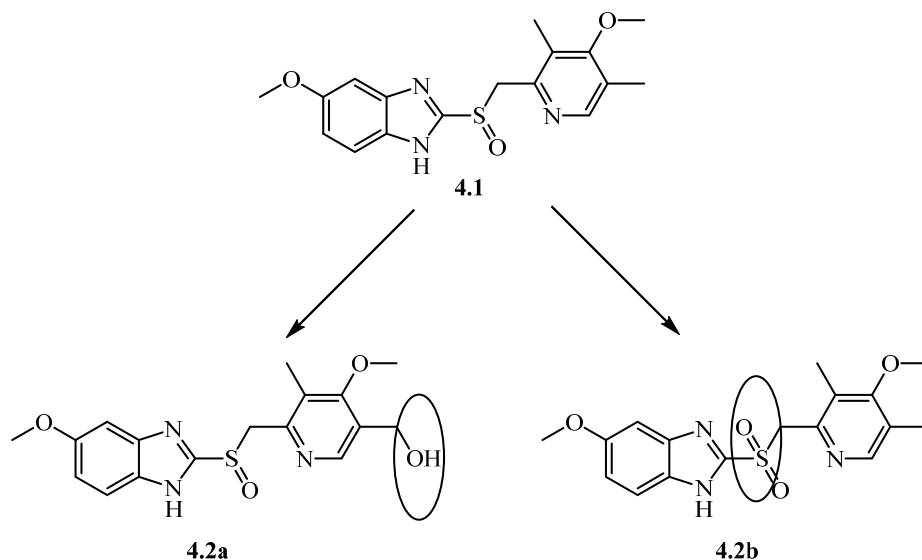
Schema 3.2.4-6. Kryžminio jungimo reakcijos pavyzdys.

Nors pereinamųjų metalų katalizuojamos kryžminio jungimo reakcijos sėkmingai panaudojamos daugelio halogenidų ir metaloorganinių junginių susijungimui [162], 2-piridilmetalorganinių junginių panaudojimas iki šiol sukelia sintetinių iššūkių dėl sudėtingos sintezės ir prasto stabilumo. Pavyzdžiui, 2-halogenopiridinų ir arilboronio rūgščių kryžminio jungimo reakcijos vyksta gerai [163], bet dėl 2-piridilboronio rūgščių nestabilumo kryžminio jungimo reakcija su šiuo reagentu naudojama retai [164], dažniausiai nesimetrinių bipiridinų sintezėje.

4. Rezultatų aptarimas

4.1 5-Hidroksiomeprazolo sintezė

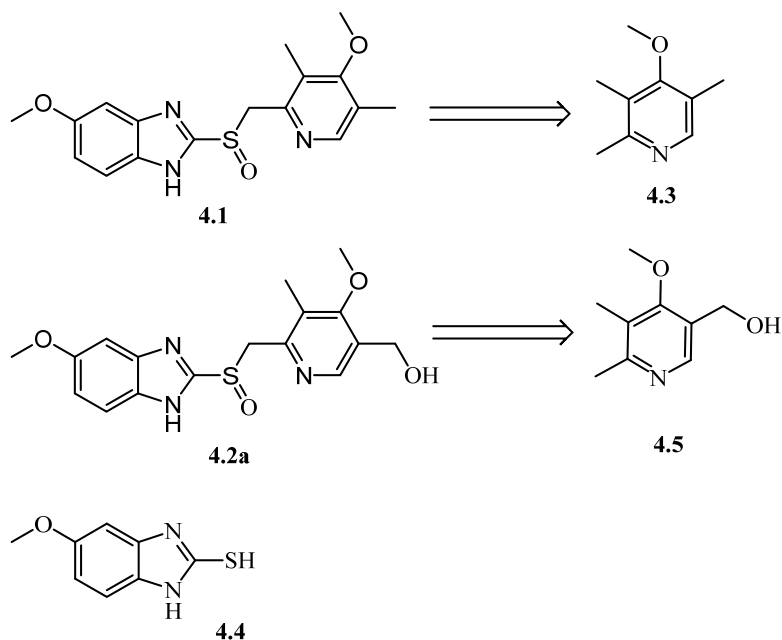
Omeprazolas **4.1** ir jo analogai veikia kaip protonų siurblio slopikliai (PSS) ir, sąveikaudami su (H^+/K^+) -ATPaze, reguliuoja rūgšties išsiskyrimą skrandyje [165]. Omeprazolas **4.1** buvo pirmasis kliniškai panaudotas šios klasės junginys. Šiuo metu PSS klasės junginiai naudojami dispepsijos, skrandžio opos, ryklės ir skrandžio bei laringitininio balso stygų refleksų gydymui [166; 167]. Omeprazolas **4.1** metabolizuojasi kepenyse dalyvaujant Citochromui P-450 (CYP) į du pagrindinius oksidacijos produktus – 5-hidroksiomeprazolą **4.2a** ir omeprazolo sulfoną **4.2b** (Schema 4.1-1) [168].



Schema 4.1-1. Pagrindiniai omeprazolo **4.1** metabolitai.

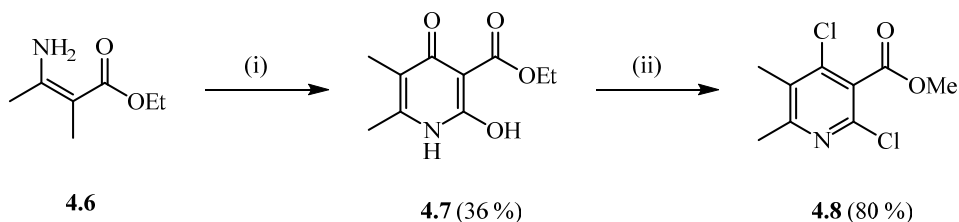
Pastaruoju metu omeprazolo **4.1** ir jo metabolitų panaudojimo ieškoma specifiniuose metabolizmo [169], farmokinetikos [170] ir fermentinės katalizės tyrimuose [171; 172]. Nors omeprazolo **4.1** ir jo analogų sintezė yra gerai žinoma [88; 173-176], peržiūrėjus prieinamą literatūrą nepavyko surasti

hidroksiomeprazolo **4.2a** sintezės būdų. Hidroksiomeprazolas **4.2a** savo struktūra nuo omeprazolo **4.1** skiriasi tik oksiduota metilgrupe, esančia piridino **4.3** žiedo 5-tojoje padėtyje, todėl nuspręsta naudoti tą pačią sintezės strategiją, kuri remiasi piridino **4.5** žiedo 2-metilgrupės konversija į 2-chlormetilgrupę ir gauto tarpinio piridino sujungimu su 2-tio-5-metoksi-1*H*-benzimidazolu (**4.4**) (Schema 4.1-2).



Schema 4.1-2. Omeprazolo (**4.1**) ir Hidroksiomeprazolo (**4.2a**) sintezės strategijos.

Literatūros analizė parodė, kad piridonas **4.7** gali būti panaudotas, kaip (4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolio (**4.5**) pirmtakas. Savo ruožtu piridonas **4.7** gaunamas reaguojant β -aminokrotonatui **4.6** su 1,3-dietilmalonatu bazinėmis sąlygomis (Schema 4.1-3).



Schema 4.1-3. (i): NaOi-Pr, 1,3-dietilmalonatas, toluenas, 2-propanolis, Ar, Δ . (ii): 1. POCl₃, 60 °C; 2. MeOH, 0 °C.

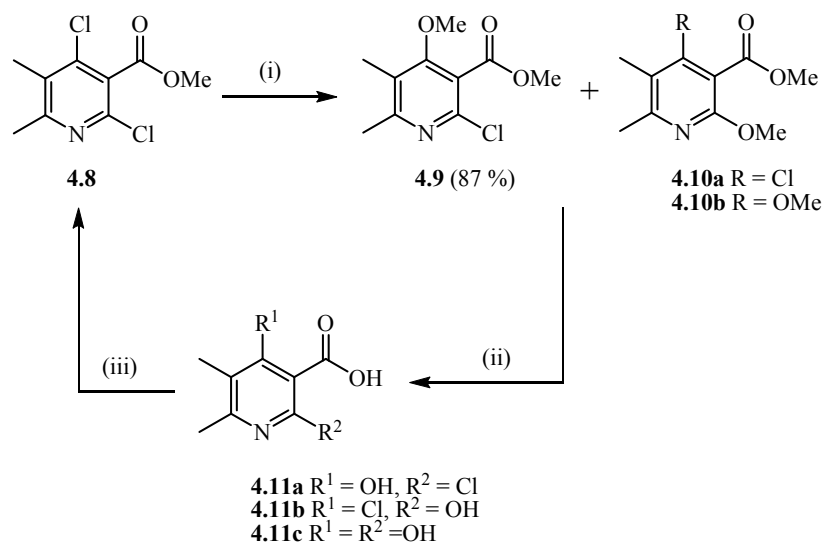
Dažniausiai reakcija atliekama absoliučiam etanolyje, užlydytame vamzdyje 150 °C temperatūroje [177]. Reakciją atliekant atmosferiniame slėgyje išbandytos kelios reakcijos sąlygos. Geriausi rezultatai gauti reakciją atliekant verdančiame toluene, baze pasirenkant natrio 2-propanoatą (Lentelė 4.1-1).

Lentelė 4.1-1. Kondensacijos reakcijos sąlygos.

Tirpiklis	Bazė	Išeiga, %
Toluenas	NaOi-Pr	36
Toluenas	NaOMe	30
Toluenas	NaH	15
Metanolis	NaOMe	-
2-Propanolis	NaOi-Pr	30

2,4-Dichlor-5,6-dimetilnikotininėsrūgšties metilesterio (**4.8**) sintezė buvo atlikta pritaikius modifikuotas Seeman reakcijos sąlygas [86]. Chlorpiridinių sintezė iš piridonų atliekama šiems reaguojant su fosforo oksichloridu aukštose temperatūrose užlydytame vamzdyje, o tai apriboja sintezės mastelį ir sukelia sprogimo pavojų. Tačiau piridiną **4.8** galima susintetinti 80 % išeiga, piridoną **4.7** atmosferiniame slėgyje šildant su fosforo oksichloridu 60 °C temperatūroje (Schema 4.1-3). Metoksipiridinas **4.9** susintetintas gera 87 % išeiga. Chloro pakeitimas piridino **4.8** 4-ojoje padėtyje į metoksigrupę atliktas panaudojant 2 ekvivalentus natrio metoksido, 30 °C temperatūroje, sausame metanolyje.

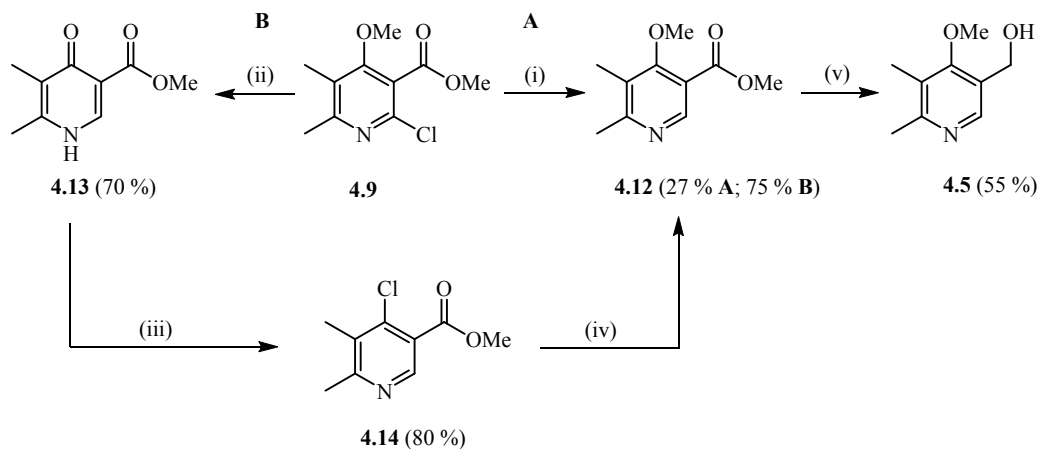
Reakcijos metu susidaro nedideli kiekiai izomero **4.10a** (10 %) ir dimetoksipiridino **4.10b** (3 %) (Schema 4.1-4). Leidžiant reakcijos mišiniui pasiekti virimo temperatūrą (~65 °C), reakcijos produktų **4.9**, **4.10a**, **4.10b** santykis pasikeičia į 28 %, 5,5 % ir 65 % atitinkamai. Atliekant didelio mastelio (500 – 1000 g) sintezę kontroliuojamomis reakcijos sąlygomis (20 – 30 °C) piridino **4.9** išeiga siekia 80 %. Po metoksipiridino **4.9** perkristalinimo filtrate likusį reakcijos produktų **4.9**, **4.10a**, **4.10b** mišinį per dvi stadijas galima regeneruoti atgal į 2,4-dichlor-5,6-dimetilnikotininės rūgšties metilesterį (**4.8**). Pirma, junginių **4.9**, **4.10a**, **4.10b** mišinys hidrolizuojamas virinant koncentruotame HBr vandeniniame tirpale ir susidaro nikotininės rūgščių **4.11a**, **4.11b**, **4.11c** mišinys, kuris veikiamas paeiliui fosforo oksichloridu ir metanoliumi ir susidaro chlorpiridinas **4.8** (60 % išeiga nuo bendros junginių **4.9**, **4.10a**, **4.10b** masės) (Schema 4.1-4).



Schema 4.1-4. (i): NaOMe, MeOH, 20 – 30 °C. (ii): konc. HBr, Δ. (iii): 1. POCl₃, 60 °C; 2. MeOH, 0 – 20 °C.

Junginio **4.9** hidrodėhalogeninimas bandymas remiantis literatūroje aprašytu metodu, t. y. naudojant metalinį cinką ledinėje acto rūgštyje [87], buvo nesėkmingas. Piridiną **4.12** pavyko susintetinti hidrodėhalogeninimo

reakcijai panaudojus 10% Pd/C – H₂ sistemą atmosferiniame slėgyje, tačiau išeiga tesiekė 27 % (Schema 4.1-5, **A** kelias).

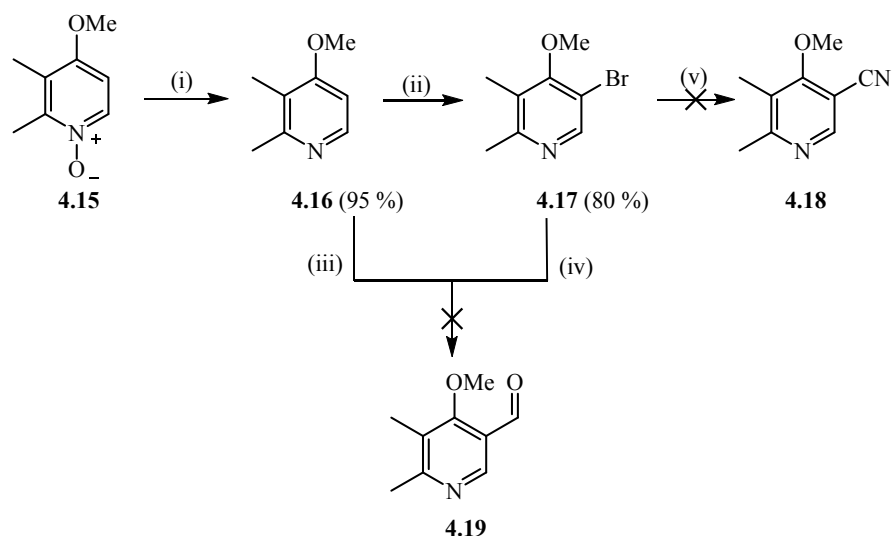


Schema 4.1-5. (i): Pd/C, H₂, MeOH, 1 atm, 20 °C. (ii): Pd/C, H₂, MeOH, 80 atm, 20 °C. (iii): 1. POCl₃, 60 °C; 2. MeOH, 0 – 20 °C. (iv): NaOMe, MeOH, 20 °C iki Δ. (v): NaBH₄–MeOH, THF, Δ.

Reakciją atliekant padidintame slėgyje (80 atm) susidarė piridonas **4.13**. Greičiausiai vyko ne tik chloro atomo hidrodehalogeninimas, bet ir piridino **4.9** 4-ojoje padėtyje esančios metoksigrupės hidrolizė dėl reakcijos metu išsiskiriančio vandenilio chlorido. Nepaisant to, reikiamą piridiną **4.12** galima susintetinti gera išeiga (60 % per dvi stadijas) šildant piridoną **4.13** su fosforo oksichloridu ir gautą 4-chlorpiridiną **4.14** veikiant natrio metoksidu sausame metanolyje (Schema 4.1-5, **B** kelias). Piridino **4.12** redukcija ličio aluminio hidridu standartinėmis sąlygomis [57] vyko nevienareikšmiškai, susidarė neatskiriamas junginių mišinys. Redukcijai panaudojus natrio boro hidrido – metanolio redukcinę sistemą tetrahidrofurane, tolimesnei sintezei būtinas hidroksimetilpiridinas **4.5** susintetintas 55 % išeiga.

Ilgas sintezės kelias (8 stadijos) ir maža bendra išeiga (3,2 %) paskatino ieškoti kitų piridino **4.5** sintezės būdų. 2,3-Dimetil-4-metoksipiridino

N-oksidas (**4.15**) (Schema 4.1-6) buvo pasirinktas kaip pradinis junginys alternatyvioje sintezės strategijoje.

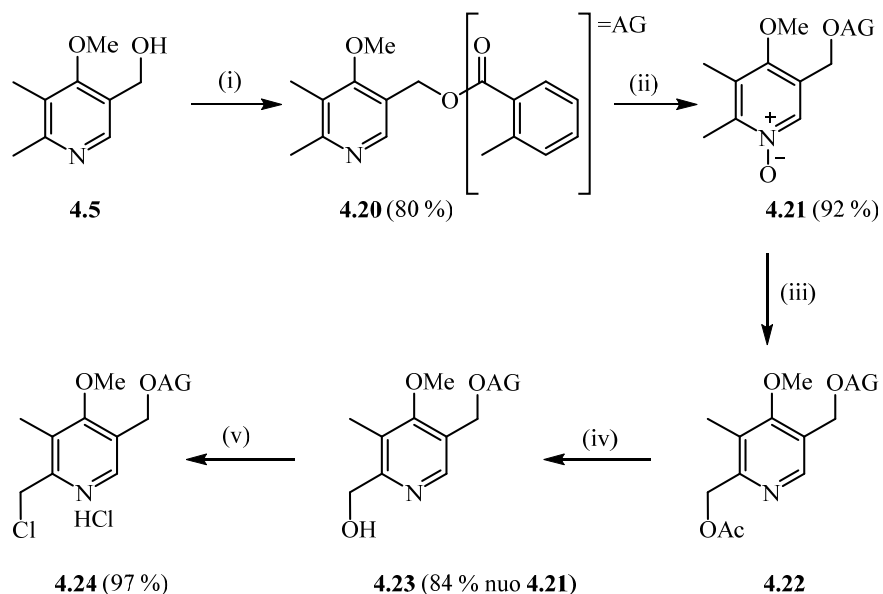


Schema 4.1-6. (i): PCl_3 , DCM, 40 °C. (ii): NBS, H_2SO_4 , 60 °C.
 (iii): 1. LDA arba LTMP, -78 °C; 2. DMF, -78 – 20 °C.
 (iv): 1. *i*-PrMgBr, 0 °C; 2. DMF. (v): CuCN, DMF, Δ .

Savo ruožtu, piridino *N*-oksidas **4.15** buvo susintetintas per dvi stadijas iš 2,3-dimetilpiridino *N*-oksido remiantis Kuhler aprašytu metodu [88]. Piridino *N*-oksidą **4.15** veikiant fosforo trichloridu buvo susintetintas piridinas **4.16** puikia 95 % išeiga. Kadangi bandymai atlikti vandenilio, esančio 5-ojoje piridino **4.16** padėtyje, orto-litinimo reakciją buvo nesėkmingi naudojant tiek ličio diizopropilamidą, tiek ličio 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamidą, nutarta susintetinti 5-brom-2,3-dimetil-4-metoksipiridiną (**4.17**) (Schema 4.1-6). Stebėtina, tačiau bromo pakeitimas į cianogrupę naudojant vario(I) cianidą nevyko (Schema 4.1-6), o po reakcijos išskirtas tik pradinis brompiridinas **4.17**. Bandymai susintetinti formilpiridiną **4.19**, naudojant Grignard reakciją, išbandžius kelias reakcijos sąlygas taip pat pasirodė nesėkmingi, o reakcijos metu per tarpinį Grignard reagentą vyko bromo redukcija susidarant piridinui

4.16 (Schema 4.1-6). Deja, per 2,3-dimetil-4-metoksipiridiną (**4.16**) susintetinti tikslinio (4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolio (**4.5**) nepavyko.

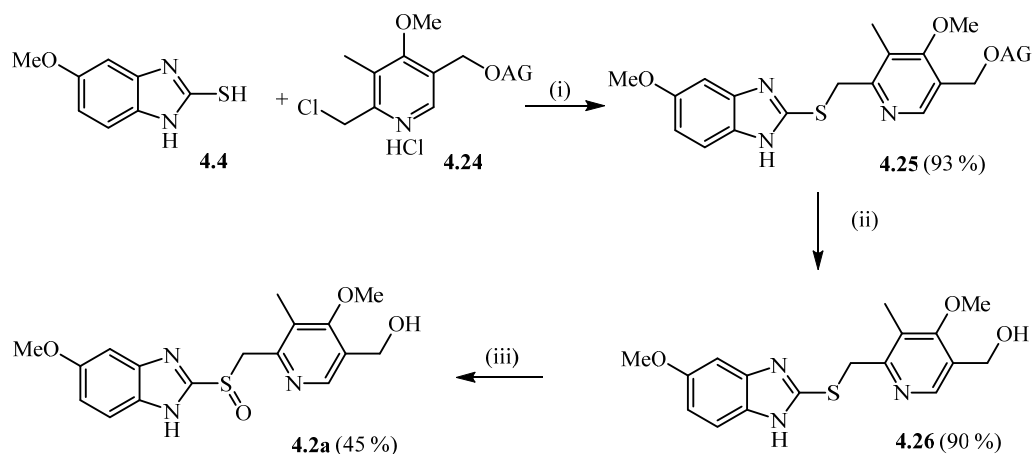
Tęsiant 5-hidroksiomeprazolo (**4.2a**) sintezę, piridino **4.5** hidroksigrupė buvo apsaugota naudojant 2-metilbenzoilchloridą. Susidaręs esteris **4.20** oksiduotas *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštimi iki *N*-oksido **4.21**, o piridinas **4.22** gautas po Boekelheide persigrupavimo, veikiant piridino *N*-oksidą **4.21** acto anhidridu. Po acetoksimetildarinio **4.22** hidrolizės natrio šarmo vandeniniu tirpalu gautas hidroksimetildarinys **4.23**, kuriam reaguojant su sulfino chloridu susidarė chloridas **4.24** puikia 97% išeiga. Bendra penkių stadijų išeiga siekė 55 % (Schema 4.1-7).



Schema 4.1-7. (i): 2-metilbenzenkarboksi rūgšties chloranhidridas, TEA, DCM, -5 – 20 °C. (ii): *m*-CPBR, CHCl₃, 5 – 25 °C. (iii): Ac₂O, 20 – 100 °C. (iv): NaOH, H₂O, THF, 20 °C. (v): SOCl₂, DCM, 0 – 2 °C.

Sulfidas **4.25** susintetintas remiantis reakcijos sąlygomis, kurias Kuhler panaudojo omeprazolo (**4.1**) ir jo analogų sintezei [88]. 2-Tio-5-metoksi-1*H*-benzimidazolo (**4.4**) alkilimo metu naudojant du ekvivalentus natrio

hidroksido, kartu vyko 2-metilbenzoil esterio hidrolizė, todėl susidarė junginių **4.25** ir **4.26** mišinys.



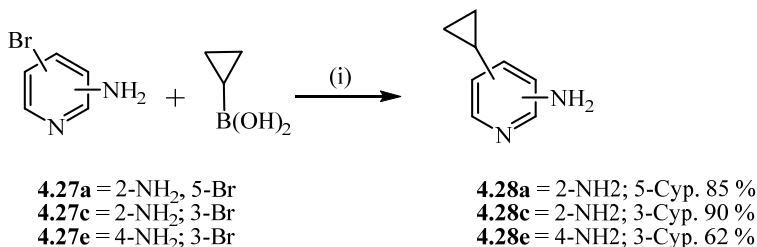
Schema 4.1-8. (i): NaOH, MeOH/H₂O, 20 °C. (ii): NaOH, MeOH/H₂O, 20 °C. (iii): *m*-CPBR, NaHCO₃, DCM, H₂O, 2 – 3 °C.

Išsiaiškinta, kad sulfido **4.25** susidarymui pakanka panaudoti vieną natrio hidroksido ekvivalentą, neiššaukiant apsauginės 2-metilbenzoilgrupės hidrolizės. Vėlesnė apsauginės grupės hidrolizė susidarant sulfidui **4.26** atlikta naudojant natrio hidroksidą vandens ir metanolio mišinyje puikia 90 % išeiga. Žinant, kad omeprazolas (**4.1**) ir jo analogai yra nestabilūs rūgštinėmis sąlygomis, sulfidas **4.26** oksiduotas metodu aprašytu Kuhler [88], naudojant *m*-chlorperbenzenkarboksirūgštį esant natrio hidrokarbonatui dichlormetane (Schema 4.1-8). 5-Hidroksiomeprazolas (**4.2b**) susintetintas 45 % išeiga.

4.2 Bromciklopropilpiridinu sintezė

2-Halogen-5-ciklopropilpiridinu sintezė panaudojant Suzuki reakciją iki šiol apsiribojo tik 2-fluor- ir 2-chlor- dariniais, o 2,5-dibrompiridino kryžminio jungimosi su ciklopropilboronio rūgštimi Kumada reakcijos metu susidaro izomerinis 5-brom-2-ciklopropilpiridinas. Šie negausūs literatūros duomenys paskatino ištirti galimybę sintetinti bromciklopropilpiridinus pritaikius alternatyvų sintezės būdą, t. y. pirma atlikti Suzuki kryžminio jungimosi reakciją, o tada Sandmeyer reakciją.

Aminociklopropilpiridiniai **4.28a**, **4.28c**, **4.28e** buvo susintetinti iš atitinkamų aminobrompiridinu **4.27a**, **4.27c**, **4.27e** ir ciklopropilboronio rūgšties standartinėmis Suzuki kryžminio jungimosi reakcijos sąlygomis (t. y., panaudojant paladžio diacetatą, tricikloheksilfosfiną, kalio fosfatą, tolueno-vandens tirpale) (Schema 4.2-1).

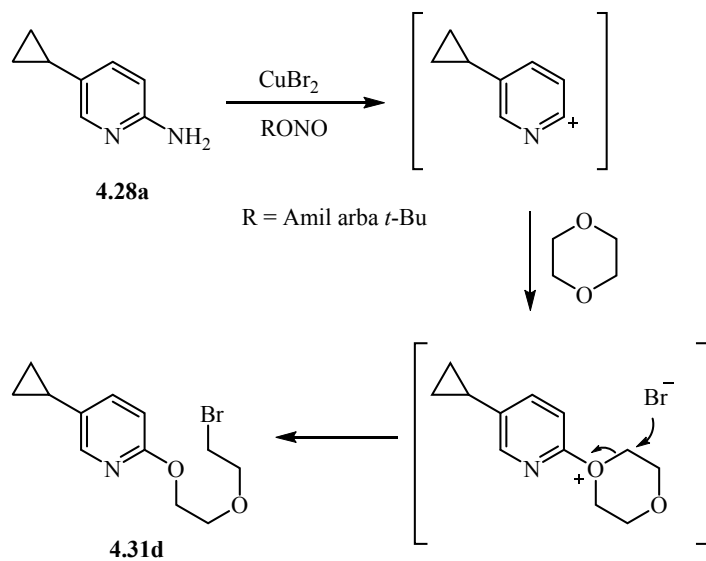


Schema 4.2-1. (i): K₃PO₄, Pd(OAc)₂, P(Cy)₃, toluenas, H₂O, Δ.

Bandant pritaikyti Doyle [93] aprašytas reakcijos sąlygas 2-brom-5-ciklopropilpiridino (**4.29a**) sintezėje (Schema 4.2-2), panaudojus vario(II) bromidą ir amilnitritą acetonitrile 65 °C temperatūroje, dėl aminopiridino **4.28a** reakcijos su tirpikliu kaip pagrindinis reakcijos produktas susidarė (pirid-2-il)acetamidas **4.31a** (Lentelė 4.2-1, eilės Nr. 1). Reakcijos temperatūros sumažinimas iki 25 °C nepadarė žymios įtakos reakcijos

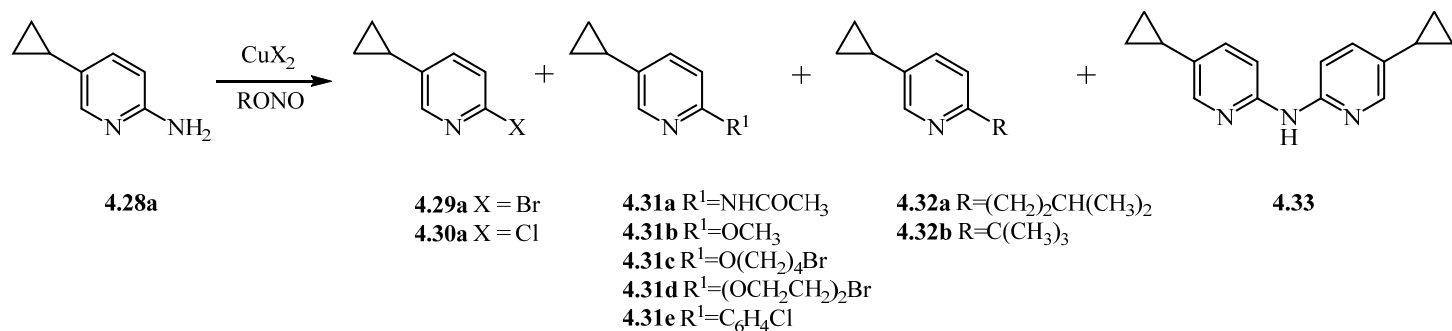
chemoselektīvumui ir produktu santykiui (Lentelē 4.2-1, eilēs Nr. 2). Reakciju atliekāt kituose tirpiklīuose, tokiuose kaip metanolis, tetrahidrofuranas ir dioksanas, taip pat susidarē žymūs amino grupēs pakeitimo tirpiklio molekule produktu **4.31b** – **4.31d** kiekiai (Lentelē 4.2-1, eilēs Nr. 3 – 6).

Reakciju atliekāt be vario(II) bromido, nei vienas iš šių tirpiklių nereagavo su 2-amino-5-ciklopropilpiridinu (**4.28a**), o kontrolinio eksperimento metu su vario(II) bromidu, bet be amilnitrito acetonitrile, acetamidas **4.31a** taip pat nesusidarē. Visuotinai priimta, kad Sandmeyer reakcija yra radikalinio tipo reakcija katalizuojama vario(I) halogenidais, kuomet diazonio druska vienelektroninės pernašos būdu yra redukuojama iki diazonio radikalo, kuris greitai praranda azoto molekulę ir virsta arilradikalu. Galiausiai, įvykus ligando pernašai nuo vario(II) druskos, katalitinis ciklas užsibaigia ir regeneruojamas vario(I) darinys. Nepaisant to, piridin-2-ildiazonio druska susidariusi iš piridino **4.28a** matomai yra nestabili poliniuose tirpiklīuose (Lentelē 4.2-1, eilēs nr. 1 – 6) ir įvyksta heterolitinis skilimas [178]. Tokiu būdu gautas aktyvus katijonas reaguoja su bet kuriuo esamu nukleofilu. Ciklinių eterių atvejais (Lentelē 4.2-1, eilēs nr. 5 – 6), reakcija galimai vyksta per tarpinį oksonio darinį ir po nukleofilo atakos, atsidarius žiedui, susidaro eteriai **4.31c** ir **4.31d** (Schema 4.2-3).



Schema 4.2-3. Galimas reakcijos mechanizmas

Kaip jau buvo parodyta, aplinkai saugesnių nehalogenintų tirpiklių naudojimas šioje Sandmeyer tipo reakcijoje lemia aminogrupės pakeitimą tirpiklio molekule (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 1 – 6). Siekiant patikrinti ar papildomo bromo šaltinio pridėjimas pakeis produktų susidarymo santykį tikslinio produkto naudai, buvo atliktas eksperimentas, kuriame 2-amino-5-ciklopropilpiridinas (**4.28a**) veikiamas 1,2 ekv. vario(II) bromido, 1,2 ekv. amilnitrito ir 1 ekv. tetra-butilamonio bromido metanolyje (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 4). Deja, tikslinio reakcijos produkto **4.29a** kiekio šio būdu padidinti nepavyko.



Schema 4.2-2. 2-Amino-5-ciklopropilpiridino (**4.28a**) Sandmeyer reakcijos produktai

Lentelė 4.2-1. 2-Amino-5-ciklopropilpiridino (**4.28a**) Sandmeyer reakcijos sąlygų optimizavimas^a

Nr.	CuX ₂ (ekv.)	RONO (ekv.)	Tirpiklis	Laikas (h)	Produktų pasiskirstymas, % ^b				
					4.28a	4.29a, 4.30a	4.31a-4.31e	4.32a-4.32b	4.33
1 ^c	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	MeCN	72	3	4.29a , 21	4.31a , 58	4.32a , 1	0
2	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	MeCN	72	9	4.29a , 26	4.31a , 57 (52) ^d	4.32a , 1	0
3	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	MeOH	16	1	4.29a , 17	4.31b , 80	0	0
4 ^e	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	MeOH	24	1	4.29a , 14	4.31b , 84	0	0
5	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	THF	3	2	4.29a , 45	4.31c , 49	4.32a , 1	2

6	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	Dioksanas	16	1	4.29a , 42	4.31d , 55 (21) ^d	4.32a , 1	1
7	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	C ₆ H ₅ Cl	72	1	4.29a , 75	4.31e , 17	4.32a , 2	2
8	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	CH ₂ Cl ₂	6	0	4.29a , 60; 4.30a , 36	0	4.32a , 1	1
9	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	C ₂ H ₅ Br	72	1	4.29a , 80	0	4.32a , 15	4
10	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	1,2-C ₂ H ₄ Br	72	1	4.29a , 86	0	4.32a , 8	5
11	CuBr ₂ (1,2)	<i>t</i> -BuONO (1,2)	1,2-C ₂ H ₄ Br	72	1	4.29a , 95	0	4.32a , 2	2
12	CuBr ₂ (1,2)	AmilONO (1,2)	CH ₂ Br ₂	16	0	4.29a , 94	0	4.32a , 3	3
13	CuBr ₂ (0,5)	AmilONO (1,1)	CH ₂ Br ₂	24	0	4.29a , 93 (76) ^d	0	4.32a , 4	3
14 ^c	CuBr ₂ (0,5)	AmilONO (1,1)	CH ₂ Br ₂	1	0	4.29a , 80	0	4.32a , 7	9
15	CuBr ₂ (0,5)	<i>t</i> -BuONO (1,1)	CH ₂ Br ₂	24	0	4.29a , 90	0	4.32b , 5	4
16	CuBr ₂ (0,1)	AmilONO (1,1)	CH ₂ Br ₂	120	2	4.29a , 81 (51) ^d	0	4.32a , 8	2
17	CuBr ₂ (0,05)	AmilONO (1,1)	CH ₂ Br ₂	170	8	4.29a , 79	0	4.32a , 10	1
18	CuCl ₂ (0,5)	AmilONO (1,1)	CH ₂ Cl ₂	24	0	4.29a , 95 (74) ^d	0	4.32a , 3	1

^a Visos reakcijos atliktos 1 mmol skalėje nurodytame tirpiklyje (6 mL) ir 25 °C temperatūroje, nebent nurodyta kitaip.

^b Dujų chromatografijos duomenimis.

^c Reakcija atlikta 65 °C temperatūroje.

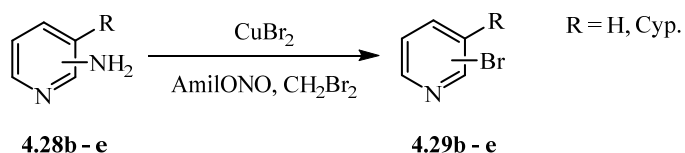
^d Išskirta junginio išeiga.

^e Papildomai įdėta 1 ekv. (*n*-Bu)₄NBr.

Radikalinio reakcijos mechanizmo taip pat negalima atmesti, nes atliekant amino **4.28a** Sandmeyer reakciją chlorbenzene susidarė reikšmingas kiekis arilintų piridinių **4.31e** mišinio, susidedančio iš dviejų izomerų (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 7). Be to, reakciją atliekant dichlormetane, susidaro žymus kiekis chlorpiridino **4.30a** (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 8). Šiems virsmams labiau tikėtinas radikalinis, o ne katijoninis reakcijos mechanizmas. Pastarieji rezultatai paskatino atlikti piridinio **4.28a** Sandmeyer reakciją bromintuose alkanuose, kurie galėtų pasitarnauti kaip nenukleofilinė reakcijos terpė ir tuo pačiu metu būtų bromo šaltinis. Ir iš tiesų, brometane ir 1,2-dibrometane naudojant amil- ir *tert*-butilnitritus, pasiekama pilna 2-amino-5-ciklopropilpiridino (**4.28a**) konversija susidarant 2-brom-5-ciklopropilpiridinui (**4.29a**), tačiau reakcija vyksta gana vangiai (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 9 – 11). Geriausi rezultatai gauti naudojant dibrommetaną (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 12). Optimaliomis reakcijos sąlygomis, naudojant 0,5 ekv. vario(II) bromido ir 1,1 ekv. amilnitrito 25 °C temperatūroje, 2-brom-5-ciklopropilpiridinas (**4.29a**) susintetintas 76 % išeiga (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 13). Žemesnė temperatūra (25 °C) reakcijai yra palankesnė, nes aukštesnėje temperatūroje (65 °C) susidaro daugiau priemaišų (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 14), o *tert*-butilnitrito panaudojimas diazonio druskai sudaryti reakcijos eigai ir produktų pasiskirstymui ženklios įtakos neturi (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 15). Be to nustatyta, kad, vario(II) bromido kiekis reikalingas gerai konversijai pasiekti, gali būti sumažintas iki 10 mol% ar net 5 mol%, tačiau tais atvejais nukenčia reakcijos greitis, ko pasekoje susidaro daugiau šalutinio reakcijos produkto **4.32a** (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 16 – 17). Vario(II) chlorido naudojimas dichlormetane pasirodė toks pat efektyvus, kaip ir vario(II) bromido naudojimas dibrommetane bromintų junginių sintezėje, o chlorpiridinas **4.30a** susintetintas 74 % išeiga (Lentelė 4.2-1, eilės nr. 18).

Surasto metodo pritaikomumas buvo patikrintas su keliais aminociklopropilpiridiniais ir aminopiridiniais **4.28b – e** (Schema 4.2-4, lentelė 4.2-2). Brompiridiniai **4.29b – e** susintetinti kiek mažesnėmis 41 – 57 % išeigomis (Lentelė 4.2-2). Lyginant 2-aminopiridinus **4.28a – c** ir

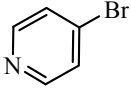
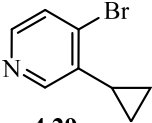
4-aminopiridinus **4.28d – e**, pastarieji pasižymi mažesniu reakingumu, todėl Sandmeyer reakciją reikia atlikti aukštesnėje temperatūroje (Lentelė 4.2-2, eilės nr. 3-5). 4-Aminopiridinų **4.28d – e** Sandmeyer reakcijos metu beveik nesusidaro amileteriui **4.32a** analogiškų šalutinių reakcijos produktų (Lentelė 4.2-1), bet stebimas kitų šalutinių reakcijos produktų – piridino ir 3-ciklopropilpiridino susidarymas (iki 5 %). Savo ruožtu, šie redukcinio deaminavimo produktai nesusidaro 2-aminopiridinų **4.28a – c** Sandmeyer reakcijos metu. Pirminiai duomenys rodo, kad šis metodas gali būti taikomas ir aril-, bei kitiems alkilhalogenpiridinų sintezėje.



Schema 4.2-4. Bendra bevandenės Sandmeyer reakcijos schema.

Lentelė 4.2-2. Brompiridinų **4.29b – e** sintezė.^a

Nr.	Produktas	Laikas, h	DC-MS (išskirta), %
1	4.29b	16	83 (41)
2	4.29c	24	96 (51)
3	4.29d	24	0

4 ^b	 4.29d	1	95 (55)
5 ^b	 4.29e	4	94 (57)

^a Visos reakcijos atliktos 1 mmol skalėje nurodytame tirpiklyje (6 mL) ir 25 °C temperatūroje, nebent nurodyta kitaip.

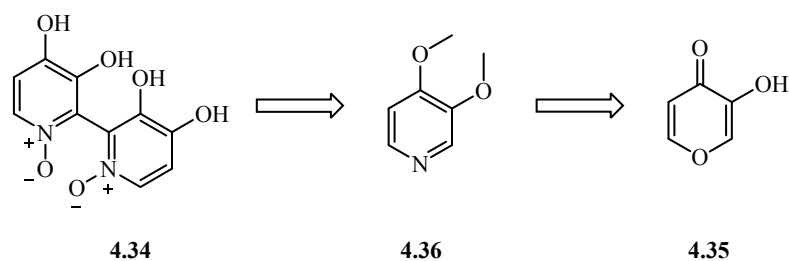
^b Reakcija atlikta 65 °C temperatūroje.

Nereikia nuvertinti ir pirminio tyrimo metu gautų rezultatų. Tai yra unikalus ω -halogenalkoksipiridinių sintezės metodas. Ateityje tikimasi tiek išvystyti šį metodą, kad jį galima būtų sėkmingai taikyti ω -halogenalkoksipiridinių, kaip tikslinių junginių, sintezėje.

4.3 Alternatyvi Orelanino sintezė

Idėja susintetinti 2,2'-bipiridino fragmentą nenaudojant pereinamųjų metalų katalizės iškilo po kelių Uchida straipsnių analizės [179-181]. Autoriai pastebėjo, kad daugelio ketvirtinių heteroarilfosfinų, ketvirtinių heteroarilfosfinų oksidų ir heteroarilsulfoksidų reakcijos metu su organiniais ličio dariniais įvyksta ligandų pernaša ir ištyrė heteroarilličio darinių reakciją su fosforo trichloridu, fosforo oksichloridu bei sulfinilo chloridu. Šis metodas iki šiol nebuvo toliau vystytas ar pritaikytas heterociklinių biarilų, įskaitant ir 2,2'-bipiridino sintezėje.

Pasirinkta Orelanino (3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido) (4.34) sintezės strategija remiasi kritiškai svarbaus tarpinio 3,4-dimetoksipiridino (4.36) sinteze iš komerciškai prieinamo 3-hidroksipiran-4-ono (3.35) (Schema 4.3-1).

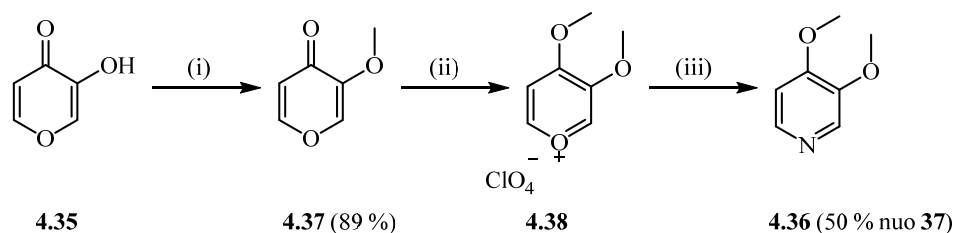


Schema 4.3-1. Orelanino (4.34) sintezės strategija.

Literatūroje aprašyti keli 3,4-dimetoksipiridino (4.36) sintezės būdai [152-156; 161; 182; 183]. Efektyviausias 3,4-dimetoksipiridino (4.36) sintezės metodas [156] remiasi 3-hidroksi-4-metoksipiridino *O*-metiliniu naudojant diazometaną, o 3-hidroksi-4-metoksipiridinas gautas orto-litinant, vėliau veikiant trimetoksiboratu ir oksiduojant peracto rūgštimi 4-metoksipiridiną. Didžiausias šios sintezės trūkumas – alkilinimas diazometanu, kuris yra itin

pavojingas naudoti didelės apimties sintezėje. Todėl mes paruošėme alternatyvų, saugesnį 3,4-dimetoksipiridino (**4.36**) sintezės metodą.

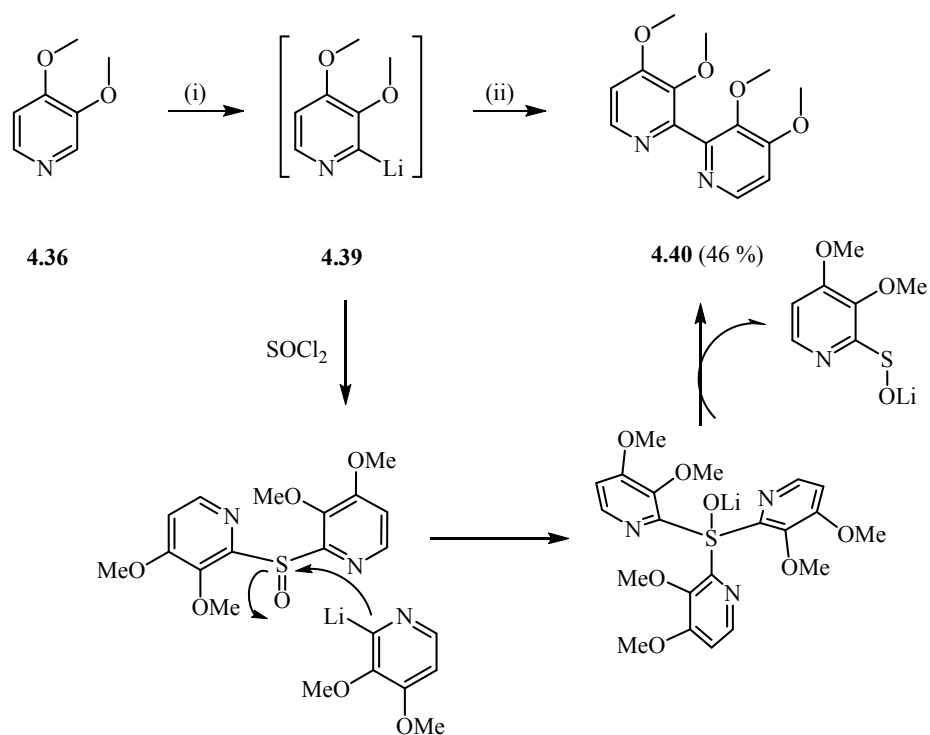
3,4-Dimetoksipiridino (**4.36**) sintezė pradėta nuo komerciškai prieinamo 3-hidroksipiran-4-ono (**4.35**) *O*-metilinimo bazinėmis sąlygomis iki metileterio **4.37** gera 89 % išeiga. 3,4-Dimetoksipiridinas (**4.36**) susintetintas per taripinį perchloratą **4.38** pritaikius Campbell [184] aprašytas sintezės sąlygas (Schema 4.3-2). 3,4-Dimetoksipiridino (**4.36**) bendra išeiga siekia 45 % ir surta alternatyvi 3-jų stadijų sintezė yra tokia pat efektyvi, kaip aprašyta Trecourt [156], tačiau naudojami daug saugesni reagentai, taip pat nebereikia ekstremalių reakcijos sąlygų (-78 °C).



Schema 4.3-2. (i): Me_2SO_4 , NaOH , MeOH , H_2O , 25 °C. (ii): 1. Me_2SO_4 , 50 °C; 2. 20 % HClO_4 , 0 °C. (iii): 10 % $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 0 °C.

Tetrametilorelinas (3,3',4,4'-tetrametoksi-2,2'-bipiridinas) (**4.40**) susintetintas atlikus 3,4-dimetoksipiridino (**4.36**) homo-jungimosi reakciją (Schema 4.3-3). Piridino **4.36** orto-litinimo reakcijai buvo išmėgintas ličio 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamidas, tačiau naudojant 2,2 ekv. šio amido, orto-litinimo reakcija nevyko ir, po sujungimo reakcijos bandymo užgesinus reakciją vandeniu, išskirtas tik pradinis piridinas **4.36**. Piridino **4.36** orto-litinimą atliekant su 2,2 ekvivalento *n*-butilličio tetrahidrofurane, susegimas vyksta susidarant tiksliniam bipiridinui **4.40**. Tokie skirtumai tarp dviejų litinimo reagentų atsiranda greičiausiai dėl to, kad ličio 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamidas ($\text{pK}_a = 37$) šiuo atveju yra per silpna bazė, tuo tarpu *n*-butilličio bazingumas yra pakankamas ($\text{pK}_a = 50$). Didelis (2,2 ekv.)

n-butilličio perteklius orto-litinimui atlikti yra būtinas, matomai, dėl galimybės susidaryti kompleksui tarp dviejų piridino **4.36** metoksigrupių ir *n*-butilličio.

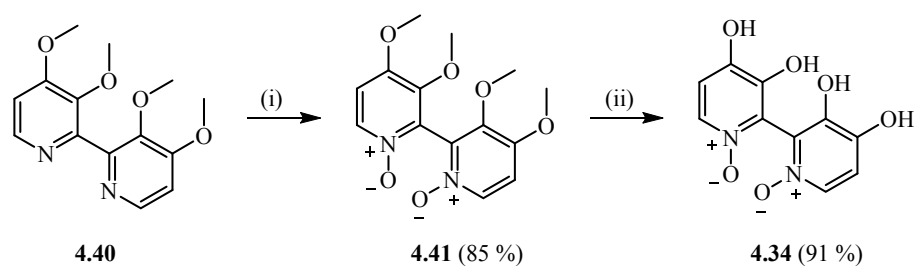


Schema 4.3-3. (i): *n*-BuLi, THF, -70 °C. (ii): SOCl₂, THF, -40 °C.

Susidaręs 2-piridinilličio darinys **4.39** buvo veikiamas sulfinilo chloridu. Po reakcijos užgesinimo 2,2'-bipiridinas **4.40** susidaro 46 % išeiga pagal panaudotą sulfinilo chloridą arba net 88 % išeiga pagal sureagavusį pradinį junginį **4.39**. Nustatyta, kad geriausia reakciją atlikti -40 °C temperatūroje. Reakciją atliekant žemesnėje (-60 °C) temperatūroje 2-piridinilličio **4.39** reakcija su sulfinilo chloridu nevyksta ir po reakcijos mišinio gesinimo vandeniu pilnai išskiriamas 3,4-dimetoksipiridinas (**4.36**). Tuo tarpu aukštesnėje (-20 °C) temperatūroje reakcija vyksta kitu keliu, tikslinio susidariusio produkto aptikti nepavyksta, o išskirti susidariusių junginių taip pat nepavyksta. Taip yra greičiausiai dėl to, kad aukštesnėje temperatūroje vyksta demetilinis, kurio produktai yra gerai tirpūs vandenyje, o bandytais organiniais tirpikliais nesiekstrahuoja. Atlikus reakciją -40 °C temperatūroje

išskirtas reakcijos mišinys susideda tik iš produkto **4.40** ir pradinio piridino **4.36**, kuris nesunkiai regeneruojamas chromatografiškai arba distiliuojant ir gali būti panaudotas dar kartą. Menamas reakcijos ligandų sujungimo mechanizmas pateiktas schemoje 4.3-3 yra analogiškas pasiūlytam Furukawa [185-186], Uchida ir Oae [181] (Schema 4.3-3.).

Gautas tetrametilorelinas (**4.40**) oksiduojamas iki atitinkamo *N,N'*-dioksido **4.41** naudojant *m*-chlorperbenzkarboksi rūgštį standartinėmis sąlygomis (Schema 4.3-4).



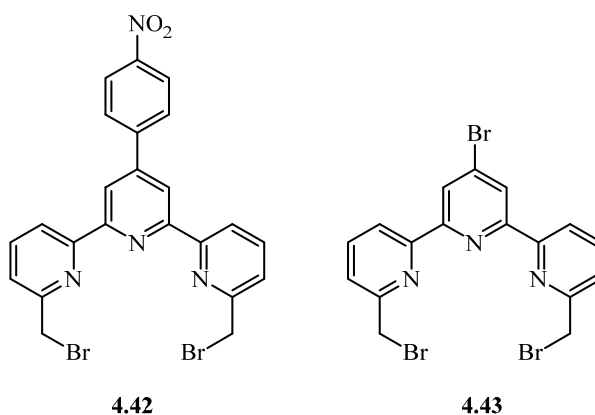
Schema 4.3-4. (i): *m*-CPBR, DCM, 25 °C. (ii): konc. HBr, Δ.

Orelaninas (**4.34**) gautas virinant *N,N'*-dioksidą **4.41** 48 % vandenilio bromido vandeniniame tirpale 5 valandas. Orelaninas (**4.34**) susintetintas puikia 91 % išeiga.

Orelanino (**4.34**) šešių stadijų sintezės iš 3-hidroksipiran-4-ono (**4.35**) bendra išeiga siekia 16 % ir yra kelis kartus geresnė, nei Dehmlow ir Schulz [152-153] 0,4 – 1,4 % (7 – 9 stadijos) ar Tiecco [154] 3,7 % (9 stadijos), be to, sintezė atlikta nenaudojant pereinamųjų metalų katalizatorių, o tai suteikia šiam metodui pranašumo gaminant junginius medicininiams tyrimams.

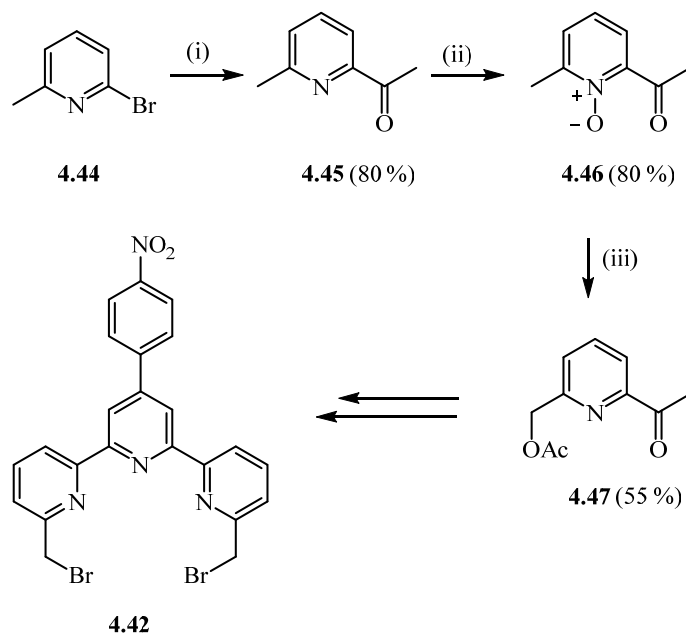
4.4 Terpiridinių sintezė

Terpiridinai traukia didelį mokslininkų dėmesį dėl jų plačių panaudojimo galimybių asimetrinėje katalizėje [5] ir chemoterapijoje [6; 7]. Vykstančių mokslinių tyrimų dalis susijusų su terpiridinių panaudojimu fluorometrijoje paskatino patyrinėti tokių junginių sintezės galimybes. Pasirinkti terpiridinai **4.42** ir **4.43** (Schema 4.4-1), turintys lengvai modifikuojamus brommetilpakaitus 6- ir 6"-osiose padėtyse, *p*-nitrofenigrupę **4.42** junginio 4'-ojoje padėtyje ir bromo atomą **4.43** junginio 4'-ojoje padėtyje. Terpiridino **4.43** 4'-osios padėties bromo atomas skirtas modifikavimui kryžminio jungimo reakcijose, junginyje **4.42** esanti nitrogrupė gali būti nesunkiai suredukuojama iki amino grupės ir toliau modifikuojama.



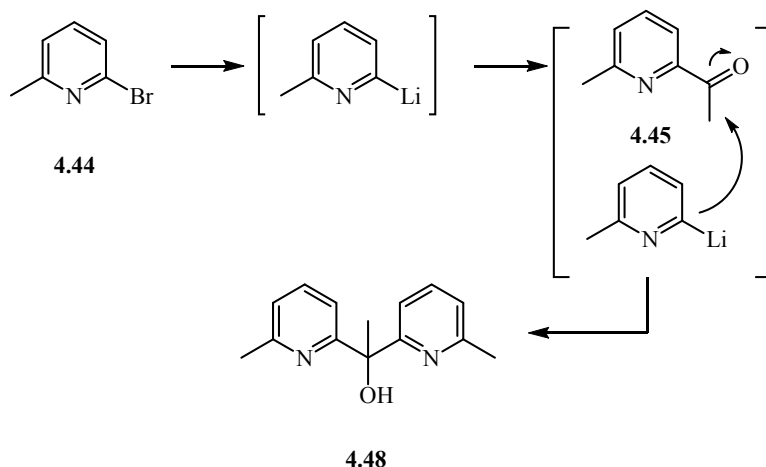
Schema 4.4-1. Tiksliniai terpiridinais.

Terpiridino **4.42** sintezė buvo pradėta nuo piridino **4.47** sintezės (Schema 4.4-5). Tokia strategija buvo pasirinkta, nes acetilpiridinas **4.47** gali būti panaudotas tarpinių junginių sintezei, kurie dalyvautų Kröhnke piridinių sintezėje [187].



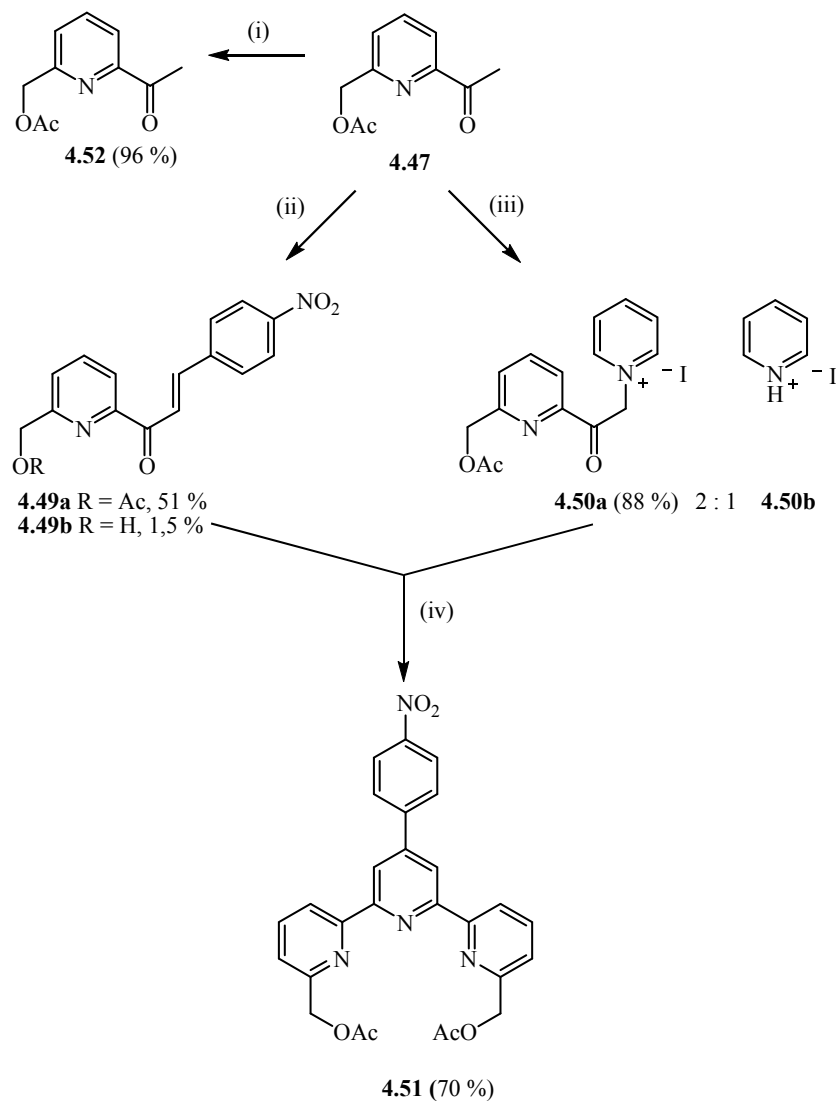
Schema 4.4-5. (i): 1. *n*-BuLi, THF, Ar, -78 °C;
 2. AcNMe₂, -78 °C. (ii): *m*-CPBR, DCM, 0 – 20 °C.
 (iii): Ac₂O, 90 – 120 °C.

Siekiant susintetinti 2-acetilpiridinaž 4.45 iš 2-brompiridino 4.44, tarpinis piridin-2-illičio darinys buvo veikiamas įvairiais elektrofilais – acetonitrilu, acto anhidridu arba dimetilacetamidu. Reakcijos su acetonitrilu metu susidarė neatskiriamų produktų mišinys, o reakcijos su acto anhidridu metu pagrindiniu reakcijos produktu susidarė junginys, kurio nepavyko iki galo identifikuoti, tačiau analizuojant reakcijos mišinį DC-MS galima daryti prielaidą, kad susidaręs acetilpiridinas 4.45 buvo atakuojamas kitos piridin-2-illičio molekulės susidarant junginiui 4.48 (Schema 4.4-6).



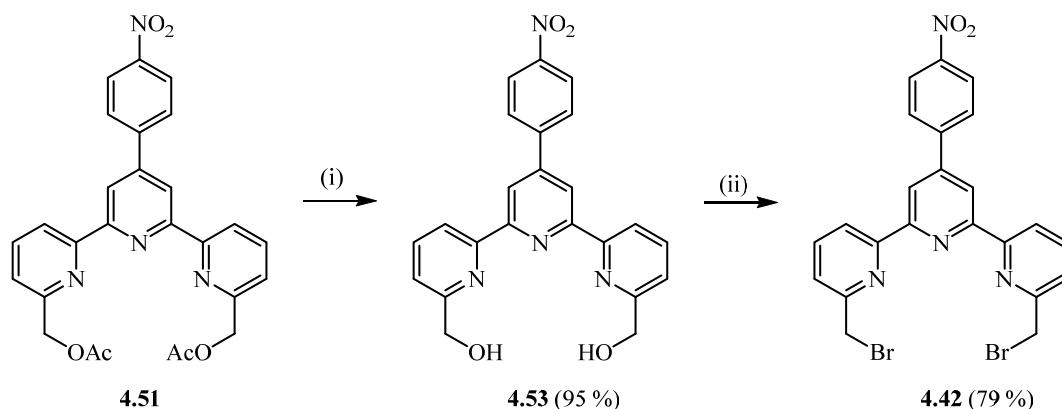
Schema 4.4-6. Piridino **4.44** reakcijos su acto anhidridu kelias.

2-Acetil-6-metilpiridinas (**4.45**) susintetintas tarpinį piridin-2-iličio darinį veikiant *N,N*-dimetilacetamidu 80 % išeiga. Gautas acetilpiridinas **4.45** buvo oksiduojamas naudojant *m*-chlorperbenzkarboksi rūgštį standartinėmis sąlygomis susidarant *N*-oksidui **4.46** 80 % išeiga. Piridinas **4.47** susintetintas po Boekelheide persigrupavimo, piridino *N*-oksidą **4.46** veikiant acto anhidridu (Schema 4.4-5). Iš piridino **4.47** buvo susintetinti du tarpiniai junginiai, reikalingi tolimesnei terpiridino **4.42** sintezei (Schema 4.4-7). Pirmą buvo susintetintas propen-2-onas **4.49a**, kuris susidarė acetilpiridino **4.47** ir 4-nitrobenzaldehido Claisen-Schmidt [188] kondensacijos reakcijos metu. Šios reakcijos metu vyksta ir dalinė acetilgrupės hidrolizė susidarant propen-2-onui **4.49b**. Piridinio jodido druska **4.50a** susintetinta acetilpiridiną **4.47** veikiant jodu verdančiame piridine. Pastarosios reakcijos metu be reakcijos produkto **4.50a** susidaro ir piridinio jodidas (**4.50b**) santykiu 2:1. Nepaisant to, tolimesnės reakcijos eigai, sintetinant terpiridiną **4.51**, piridinio jodidas (**4.50b**) įtakos neturi. Taip pat iš piridino **4.47** rūgštinės hidrolizės metu, panaudojant 10 % druskos rūgštį, sėkmingai susintetintas hidrosimetilpiridinas **4.52** puikia 96 % išeiga.



Schema 4.4-7. (i): 10 % HCl vand., 20 °C.
(ii): 4-nitrobenzaldehydas, KOH, MeOH, H₂O 0 – 2 °C.
(iii): I₂, Piridinas, Δ. (iv): NH₄OAc, MeOH, Ar. Δ.

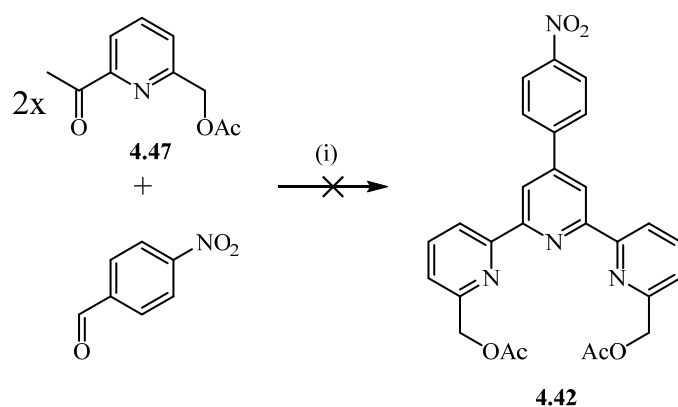
Pasinaudojant Kröhnke piridinų sintezės sąlygomis [187], buvo susintetintas terpiridinas **4.51** sujungiant propen-2-oną **4.49a** su piridinio jodido druska **4.50a**, kaip amoniako šaltinį panaudojant amonio acetatą, o reakciją atliekant metanolyje 70 % išeiga (Schema 4.4-7).



Schema 4.4-8. (i): 1 N NaOH, MeOH, 20 °C. (ii): PBr₃, DMF, 20 – 60 °C.

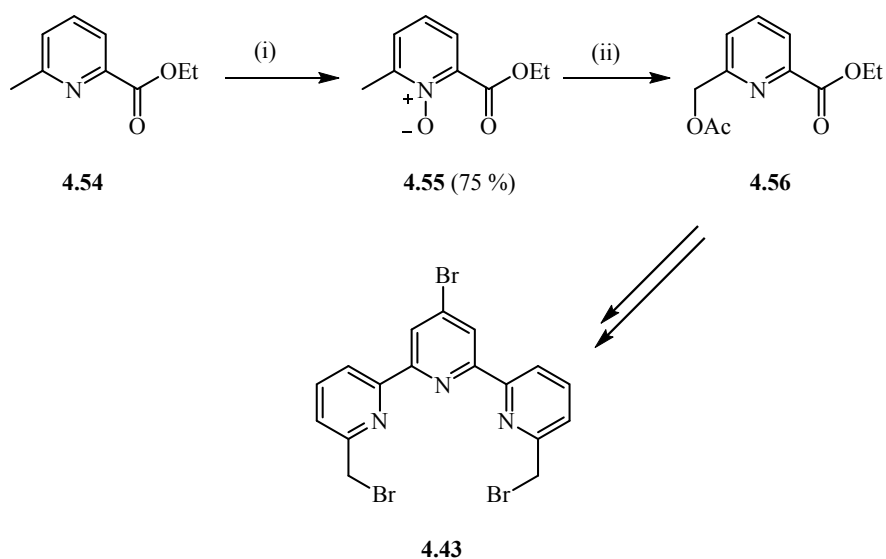
Remiantis puikiais acetoksimetilpiridino **4.47** rūgštinės hidrolizės iki hidroksimetilpiridino **4.52** rezultatais (Schema 4.4-7), buvo atlikta ir terpiridino **4.51** rūgštinė hidrolizė iki terpiridino **4.53** (Schema 4.4-8). Tačiau, terpiridino **4.51** hidrolizė naudojant 10 % druskos rūgštį vyko nevienareikšmiškai ir terpiridino **4.53** išeiga siekė vos 36 %. Siekiant geresnių rezultatų, terpiridinas **4.51** buvo hidrolizuojamas panaudojant 1 N natrio hidroksido vandeninį tirpalą metanolyje. Terpiridinas **4.53** šiomis reakcijos sąlygomis hidrolizuojasi lengvai ir buvo susintetintas puikia 95 % išeiga (Schema 4.4-8). Gautas terpiridinas **4.53** buvo veikiamas fosforo tribromidu reakciją atliekant *N,N*-dimetilformamide 60 °C temperatūroje (Schema 4.4-8). Tikslinis terpiridinas **4.42** susintetintas 79 % išeiga. Bendra terpiridino **4.42** aštuonių stadijų sintezės išeiga siekia 8,2 %.

Siekiant sutrumpinti terpiridino **4.42** sintezę ir išvengti mažesnes išeigas turinčias propen-2-ono **4.49a** ir piridinio jodido druskos **4.50a** sintezės stadijas (Schema 4.4-7), buvo bandoma terpiridiną **4.51** susintetinti tiesiogiai iš acetilpiridino **4.47** (Schema 4.4-9) [189], tačiau Claisen-Schmidt kondensacijos metu iš dviejų ekvivalentų acetilpiridino **4.47** ir vieno ekvivalento 4-nitrobenzaldehido, terpiridinas **4.51** nesusidarė (Schema 4.4-9).



Schema 4.4-9. (i): 1. NaOH, NH₄OH, Ar, Δ.

Antrojo reikalingo terpiridino **4.43** (Schema 4.4-1) sintezė pradėta nuo piridino **4.56** sintezės (Schema 4.4-10).



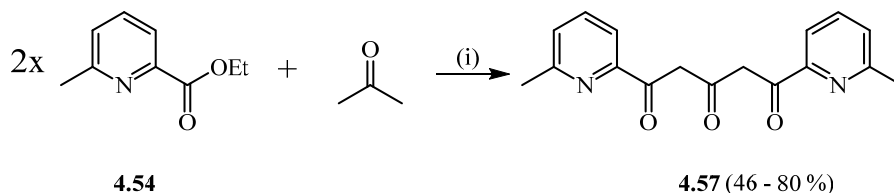
Schema 4.4-10. (i): *m*-CPBR, DCM, 20 °C. (ii): Ac₂O, 60 – 120 °C.

Piridinas **4.54** buvo oksiduojamas naudojant *m*-chlorperbenzkarboksirūgštį standartinėmis sąlygomis susidarant *N*-oksidui **4.55** gera 75 % išeiga (Schema 4.4-10). Atliekant piridino *N*-oksido **4.55** reakciją su acto anhidridu, be Boekelheide persigrupavimo vyksta ir daug šalutinių reakcijų. Nors įvyksta

pilna *N*-oksido **4.55** konversija, suminė reakcijos produktų išeiga tesiekia 40 %. Reakcijos produktų mišinyje piridinas **4.56** sudaro 65 %, tačiau jo išgryninti nepavyko ne tik dėl sunkiai atskiriamų šalutinių produktų, bet ir dėl piridino **4.56** skilimo gryninimo metu.

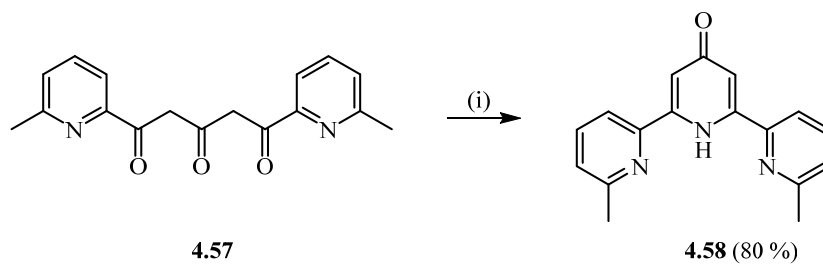
Nepavykus susintetinti piridino **4.56**, buvo pasirinkta kita sintezės strategija, paremta literatūros duomenimis apie tai, kad veikiant terpiridinus *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštimi, oksiduojasi tik pirmojo ir trečiojo piridino žiedų azoto atomai, o antrojo piridino azoto atomas lieka neoksiduotas [190]. Savo ruožtu terpiridino *N,N'*-dioksidai taip pat dalyvauja Boekelheide persigrupavime iki atitinkamų acetoksimetilterpiridinių [191].

Pirma, kondensuojant piridiną **4.54** su acetonu buvo susintetintas trionas **4.57** (Schema 4.4-11). Deja, nepavyko pasiekti reakcijos atsikartojamumo ir triono **4.57** išeigos kinta 46 – 80 % ribose.



Schema 4.4-11. (i): NaH, THF, Ar, Δ.

Standartinėmis tokių junginių sintezės sąlygomis t. y. trionui **4.57** reaguojant su amonio acetato pertekliumi verdančiame metanolyje susidarė terpiridinas **4.58** (Schema 4.4-12), tačiau reakcijos išeiga tesiekė 32 %. Metanolį pakeitus 2-propanoliu terpiridino **4.58** susidarymo iš triono **4.57** išeigą pavyko padidinti iki 80 %.



Schema 4.4-12. (i): NH_4OAc , 2-propanolis, Ar, Δ .

5. Darbo rezultatai ir išvados

1. Nustatyta, kad metil-2,4-dichlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatui reaguojant su dviem ekvivalentais natrio metoksido, produktų pasiskirstymas priklauso nuo reakcijos temperatūros. Reakciją atliekant 20 – 30 °C temperatūroje, pagrindinis reakcijos produktas yra metil-2-chlor-5,6-dimetil-4-metoksipiridin-3-karboksilatas, o 65 °C temperatūroje pagrindiniu reakcijos produktu tampa 5,6-dimetil-2,4-dimetoksipiridin-3-karboksilatas.
2. Nustatyta, kad atliekant 2-chlor-5,6-dimetil-4-metoksipiridin-3-karboksilato hidrohalegeninimo reakciją 80 atmosferų slėgyje, reakcijos metu vyksta ir 4-osios padėties metoksigrupės hidrolizė.
3. Sukurtas (4-metoksi-6-(((5-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolio (5-hidroksiomeprazolo) cheminės sintezės metodas. 5-Hidroksiomeprazolas šiuo metodu gali būti susintetintas per 14 stadijų bendra 1,3 % išeiga.
4. Aminociklopropilpiridinų Sandmeyer reakcija su vario(II) halogenidais ir alkilnitritais vyksta tiek katijoniniu, tiek radikaliniu reakcijos mechanizmu.
5. Surastos optimalios brom(chlor)ciklopropilpiridinų sintezės sąlygos. Tokiomis sąlygomis brom(chlor)ciklopropilpiridinų sintezės išeigos yra 41 – 76 %.
6. Pastebėtas naujas ω -halogenalkoksipiridinų susidarymo būdas.
7. Sukurtas efektyvus 3,4-dimetoksipiridino sintezės būdas vandeninėje terpėje, naudojant mažiau pavojingus reagentus nei ankščiau aprašytuose metoduose. 3,4-Dimetoksipiridino 3-jų stadijų sintezės bendra išeiga sudaro 45 %. Sukurtas 3,4-dimetoksipiridino C-C homo-

jungimo sintezēs būdas nenaudojant pereinamųjų metalų katalizatoriu.

3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridino išeiga yra 46 %.

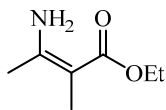
8. Sukurtas naujas 3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (orelanino) sintezēs būdas. Orelaninas šiuo būdu gali būti susintetintas per 6-ias stadijas bendra 16 % išeiga.
9. Surastas 6,6''-bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridino sintezēs būdas. 6,6''-bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridinas šiuo būdu gali būti susintetintas per 8-ias stadijas bendra 8,2 % išeiga.

6. Eksperimentinė dalis

Susintetintų junginių lydymosi temperatūros nustatytos atvirose kapiliaruose Mel-Temp 1202D prietaisu ir yra nekoreguotos. ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Varian Unity Inova 300 (300 ir 75 MHz atitinkamai) arba Bruker Ascend 400 (400 ir 100 MHz atitinkamai) spektrometrais vidiniu standartu naudojant likutinius CDCl_3 arba DMSO-D_6 tirpiklių signalus. Signalų cheminiai poslinkiai pateikti δ (TMS) skalėje (m. d.). Masių spektrai (MS) užrašyti naudojantis dujų chromatografu su masių spektrometru (DC-MS) Shimadzu GCMS-QP2010Ultra Plus (Kyoto, Japan) su automatinio įleidimo sistema Shimadzu Auto Injector AOC-20i, naudojant Restec Rxi®-5 ms kolonėlę (30 m, 0.25 mm ID, 0.25 μm sluoksnio storis). Nešančiosiomis dujomis naudotas helis pastovaus linijinio dujų srauto metodu (40 cm/sec). Temperatūros kėlimo programa – 50 °C (1 min), 50 °C \rightarrow 320 °C (25 °C/min), 320 °C \rightarrow 330 °C (50 °C/min), 330 °C (3.7 min), bendras analizės laikas 15 min. Injektoriaus (INJ), sąsajos (IF) ir jonų šaltinio (IS) temperatūros nustatytos 250 °C, 330 °C ir 250 °C, atitinkamai. Susintetintų medžiagų grynumas ir reakcijų eiga stebėta plonasluoksnės chromatografijos (TLC) metodu, naudojant TLC silica gel 60 F254 plokšteles (Merck). Medžiagos grynintos naudojant silica gel 60 (0.040-0.063 mm) (Roth). Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje naudojantis rotaciniu garintuvu.

6.1 5-Hidroksiomeprazolo sintezė

Etil-3-amino-2-metilbut-2-enoatas (4.6)



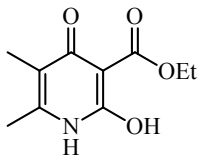
Etil-2-metil-3-oksobutanoatas (30 g, 0,21 mol) supilamas į vandeninį amoniako tirpalą (50 mL) ir reakcijos mišinys maišomas 72 valandas 20 °C temperatūroje. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos lediniu vandeniu (5 × 15 mL) ir džiovinamos ore kambario temperatūroje. Nuosėdos perkristalinamas iš heksano. Etil-3-amino-2-metilbut-2-enoato (4.6) išeiga 12,5 g (42 %). Lyd. t. 47 – 48 °C (Lit. [190]: lyd. t. 46 – 47 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₇H₁₃NO₂): C (58,72 %), H (9,15 %), N (9,78 %). Rasta: C (58,70 %), H (9,14 %), N (9,75 %).

¹H BMR (300MHz, CDCl₃): 6,32 (platus s, 2H), 4,16 (k, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,97 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,30 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 171,1, 156,5, 89,2, 59,2, 21,5, 14,9, 12,7.

Etil-2-hidroksi-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilat (4.7)



Natris (32,8 g, 1,43 mol) ištirpinamas 2-propanolio (460 mL) ir tolueno (100 mL) mišinyje argono atmosferoje. Tada 30 minučių bėgyje sulašinamas 1,3-dietilmalono rūgšties esteris (222 g, 212 mL, 1,39 mol) 50 °C temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas tokioje temperatūroje 30 minučių

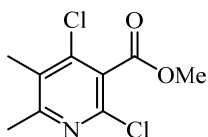
ir po to per 20 minučių sulašinamas etil-3-amino-2-metilbut-2-enoato (**4.6**) (199 g, 1,39 mol) tirpalas toluene (300 mL), gautas reakcijos mišinys virinamas 6 valandas. Reakcijai pasibaigus, 2-propanolis nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis plaunamas vandeniu (3×200 mL). Vandeninės fazės sujungiamos, ekstrahuojamos dietileteriu (3×100 mL) ir parūgštinamos iki $\text{pH} = 6,5 - 7$. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos lediniu vandeniu (5×15 mL) ir džiovinamos ore 80°C temperatūroje. Etil-2-hidroksi-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridino-3-karboksilato (**4.7**) išeiga 105 g (36 %). Lyd. t. $220 - 221^\circ\text{C}$ (skyla) (Lit. [191]: lyd. t. $216 - 221^\circ\text{C}$).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$): C (56,86 %), H (6,2 %), N (6,63 %). Rasta: C (56,84 %), H (6,10 %), N (6,60 %).

^1H BMR (300 MHz, DMSO-D_6): 13,66 (platus s, 1H), 11,29 (platus s, 1H), 4,16 (k, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,19 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO-D_6): 173,9, 173,1, 159,9, 150,6, 103,6, 96,0, 52,5, 17,5, 9,5.

Metil-2,4-dichlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (**4.8**)



Etil-2-hidroksi-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridino-3-karboksilatas (**4.7**) (67,5 g, 0,32 mol) suspenduojamas fosforo oksichloride (150 mL) ir reakcijos mišinys virinamas 3 valandas. Fosforo oksichlorido perteklius nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis atvėsinaamas iki 0°C temperatūros ir sulašinamas metanolis (350 mL) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 20°C . Reakcijos mišinys maišomas tokioje temperatūroje 1 valandą. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, likutis užpilamas vandeniu (200 mL), pridedama kalio karbonato iki $\text{pH} = 7,5 - 8$ ir

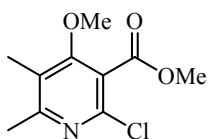
ekstrahuojama dichlormetanu (3×100 ml). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš 2-propanolio. Metil-2,4-dichlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (**4.8**) išeiga 60 g (80 %). Lyd. t. 89 – 90 °C (Lit. [86]: lyd. t. 87 – 88 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($C_9H_9Cl_2NO_2$): C (46,18 %), H (3,88 %), N (5,98 %). Rasta: C (46,15 %), H (3,84 %), N (5,95 %).

1H BMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, $CDCl_3$): 164,6, 159,7, 148,9, 142,7, 129,6, 127,8, 53,5, 25,6, 23,8.

Metil-2-chlor-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (**4.9**)



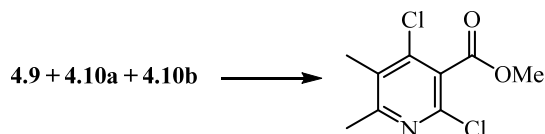
Natris (3,9 g, 0,171 mol) ištirpinamas sausame metanolyje (200 mL) ir reakcijos mišinys atvėsina iki 20 °C temperatūros. Tada metil-2,4-dichlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (**4.8**) (20 g, 0,085 mol) suberiamas porcijomis tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra neviršytų 20 °C. Reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 14 valandų, po to nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis ištirpinamas vandenyje (300 mL) ir ekstrahuojama dichlormetanu (3×100 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinama iš 2-propanolio. Metil-2-chlor-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (**4.9**) išeiga 17 g (87 %). Lyd. t. 52 – 53 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($C_{10}H_{12}ClNO_3$): C (52,30 %), H (5,27 %), N (6,10 %). Rasta: C (52,25 %), H (5,23 %), N (6,07 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

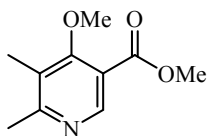
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 164,0, 161,0, 149,2, 143,0, 129,6, 127,8, 62,0, 53,7, 25,3, 24,0.

Filtratų perdīrbimo procedūra:



Junginių **4.9**, **4.10a**, **4.10b** mišinys (50 g) ištirpinamas 48 % HBr vandeniniame tirpale (200 mL) ir reakcijos mišinys virinamas 12 valandų, tada atvėsinaamas iki 20 °C temperatūros ir maišomas per naktį. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos lediniu vandeniu (3 × 100 mL) ir džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. Likutis (40 g) suspenduojamas fosforo oksichloride (150 ml) ir gautas reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 3 valandas. Fosforo oksichlorido perteklius nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis atvėsinaamas iki 0 °C temperatūros ir sulašinaamas metanolis (350 mL) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 20 °C. Reakcijos mišinys maišomas tokioje temperatūroje 30 minučių. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas vandenyje (200 mL). Tada pridedama kalio karbonato iki pH = 8 – 8,5 ir ekstrahuojama dichlormetanu (3 × 100 ml). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš 2-propanolio. Metil-2,4-dichlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (**4.8**) išeiga 30 g (60 % nuo bendros junginių **4.9**, **4.10a** ir **4.10b** mišinio masės). Analizės duomenys sutampa su susintetintu iš etil-2-hidroksi-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilato (**4.7**).

Metil-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (4.12)



Metodas A: Metil-2-chlor-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (4.9) (15 g, 0,065 mol) ištirpinamas metanolyje (150 mL) argono atmosferoje. Reakcijos mišinys ir aparatūra degazuojamas prapučiant argono dujomis tada suberiama 0,42 g 10 % Pd/C. Prie reakcijos indo prijungiamos vandenilio dujos ir reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 12 valandų (sunaudota 1,5 L vandenilio dujų). Reakcijos mišinys nufiltruojamas, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas dichlormetane (300 mL) ir plaunamas 2 M natrio hidroksido tirpalu (3 × 100 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas: etilacetatas-heksanas nuo 1:2 iki 1:1). Metil-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (4.12) išeiga 3,5 g (27 %).

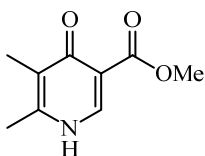
Metodas B: Natris (2,8 g, 0,12 mol) ištirpinamas metanolyje (150 mL) reakcijos mišinys atvėsina iki 20 °C temperatūros. Tada porcijomis po 5 – 6 g 30 min bėgyje į reakcijos mišinį suberiama 21,5 g (0,11 mol) metil-4-chlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (4.14) ir reakcijos mišinys virinamas 5 valandas. Reakcijai pasibaigus tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, likutis ištirpinamas vandenyje (100 mL) ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. Metil 4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (4.12) išeiga 15,4 g (75 %). Vir. t. 112 °C (1 Torr).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₃NO₃): C (61,53 %), H (6,71 %), N (7,18 %). Rasta: C (61,49 %), H (6,71 %), N (7,21 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 8,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 165,8, 165,1, 163,3, 157,3, 125,9, 117,9, 61,9, 52,6, 23,6, 11,7.

Metil-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilatas (4.13)



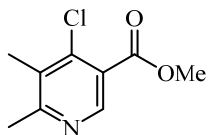
Metil-2-chlor-4-metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (**4.9**) (45,9 g, 0,2 mol) ištirpinamas metanolyje (300 mL) argono atmosferoje ir tirpalas perkeliamas į plieninį slėginį indą. Reakcijos mišinys ir aparatūra degazuojami prapučiant argono dujomis ir suberiama 0,5 g 10 % Pd/C. Prie reakcijos indo prijungiamos vandenilio dujos ir slėgis pakeliamas iki 80 atm. Reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 12 valandų. Reakcijai pasibaigus katalizatorius nufiltruojamas, plaunamas šaltu metanoliu (2 × 50 mL). Metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas vandenyje (300 mL) ir neutralizuojamas 2 M natrio hidroksido tirpalu (pH = 6,5 – 7). Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos lediniu vandeniu ir džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. Metil-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilato (**4.13**) išeiga 25,3 g (70 %). Lyd. t. 231 °C (skyla).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$): C (59,66 %), H (6,12 %), N (7,73 %). Rasta: C (59,69 %), H (6,16 %), N (7,70 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 12,15 (platus s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 179,0, 165,1, 148,6, 125,9, 117,9, 109,4, 52,6, 18,8, 11,7.

Metil-4-chlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilatas (4.14)



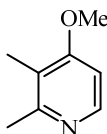
Metil-5,6-dimetil-4-okso-1,4-dihidropiridin-3-karboksilatas (**4.13**) (24,5 g, 0,135 mol) suspenduojamas fosforo oksichloride (50 mL) ir reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 4 valandas. Reakcijai pasibaigus fosforo oksichlorido perteklius nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis atvėsinamas iki 0 °C temperatūros ir sulašinamas metanolis (50 mL) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 20 °C. Reakcijos mišinys maišomas tokioje temperatūroje 4 valandas. Po to tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, likutis tirpinamas vandenyje (100 mL), pridedama kalio karbonato iki $\text{pH} = 8 - 9$ ir ekstrahuojama dichlormetanu (3×50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Metil-4-chlor-5,6-dimetilpiridin-3-karboksilato (**4.14**) išeiga 21,5 g (80 %). Lyd. t. 40 – 41 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$): C (54,15 %), H (5,05 %), N (7,02 %). Rasta: C (54,10 %), H (5,01 %), N (7,05 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 8,65 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 165,4, 161,8, 148,2, 143,4, 131,4, 124,4, 52,8, 24,4, 16,1.

2,3-Dimetil-4-metoksipiridinas (4.16)



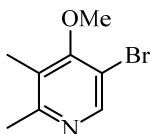
2,3-Dimetil-4-metoksipiridino *N*-oksidas (4.15) (36,7 g, 0,24 mol) ištirpinamas dichlormetane (200 mL) ir reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 0 °C temperatūros. Tada, į reakcijos mišinį sulašinamas fosforo trichloridas (25,1 mL, 0,29 mol) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinys pasiektų virimo temperatūrą, tada reakcijos mišinys virinamas dar 3 valandas. Reakcijai pasibaigus tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, likutis ištirpinamas vandenyje (100 mL), pridedama kalio karbonato iki pH = 9 – 10 ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje, o likutis gryninamas vakuuminės distiliacijos metodu. 2,3-Dimetil-4-metoksipiridino (4.16) išeiga 31,2 g (95 %). Vir. t. 75 – 76 °C (2 Torr).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₁₁NO): C (70,04 %), H (8,08 %), N (10,21 %). Rasta: C (70,70 %), H (8,14 %), N (10,75 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,08 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,58 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz), 8,18 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 11,9, 24,5, 55,7, 112,7, 121,9, 152,7, 157,4, 160,1.

5-Brom-2,3-dimetil-4-metoksipiridinas (4.17)



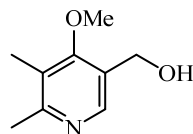
2,3-Dimetil-4-metoksipiridinas (**4.16**) (21 g, 0,15 mol) sulašinamas į iki 0 °C temperatūros atšaldytą sieros rūgštį (80 mL) ir reakcijos mišinio temperatūra pakeliama iki 60 °C. Tada į reakcijos mišinį suberiamas *N*-bromsukcinimidas (30 g, 0,17 mol) porcijomis po 5 g ir reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 2 valandas. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys išpilamas ant ledu (200 g), kuriems ištirpus priberama kalio karbonato iki pH = 9 – 10 ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. 5-Brom-2,3-dimetil-4-metoksipiridino (**4.17**) išeiga 26 g (80%).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₁₀BrNO): C (44,47 %), H (4,66 %), N (6,48 %). Rasta: C (44,62 %), H (4,81 %), N (6,34 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,39 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 159,1, 157,4, 155,7, 147,9, 111,7, 61,7, 24,1, 10,9.

(4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolis (4.5)



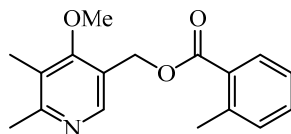
Metil-4-metoksi-5,6-dimetilpiridino-3-karboksilatas (4.12) (15 g, 0,077 mol) ir natrio boro hidridas (20,5 g, 0,54 mol) suberiami į tetrahidrofuraną (1,5 L) ir reakcijos mišinys virinamas 20 minučių. Tada į reakcijos mišinį, per 30 minučių, sulašinamas metanolis (60 mL, 0,27 mol) ir reakcijos mišinys virinamas 3 valandas. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 10 °C temperatūros ir sulašinamas sotus amonio chlorido (100 mL) vandeninis tirpalas tokiu greičiu, kad reakcijos temperatūra nepakiltų aukščiau 30 °C, po to reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 4 valandas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir plaunamos dichlormetanu (2 × 50 mL). Vandeniniai filtratai ekstrahuojami dichlormetanu (5 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje, likutis sumaišomas su vandeniu (50 mL) ir parūgštinamas konc. HCl (35 %) iki pH = 5 – 5,5. Vandenis tirpalas ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 25 mL), organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš tolueno. (4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolio (4.5) išeiga 7 g (55 %). Lyd. t. 87 – 89 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₃NO₂): C (64,65 %), H (7,84 %), N (8,38 %). Rasta: C (64,62 %), H (7,81 %), N (8,34 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,18 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (platus s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 163,9, 159,1, 147,4, 127,7, 124,9, 62,7, 58,7, 23,7, 21,9.

(4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metil 2-metilbenzoatas (4.20)



(4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metanolis (**4.5**) (65 g, 0,39 mol) ištirpinamas dichlormetano (750 mL) ir trietilamino (65,5 mL, 0,47 mol) mišinyje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros ir sulašinamas 2-metilbenzenkarboksi rūgšties chloranhidridas (61 mL, 0,47 mol) tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų aukščiau $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sulašinus visą 2-metilbenzenkarboksi rūgšties chloranhidridą, reakcijos mišinys maišomas $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 10 valandų, po to sukonzentruojamas sumažintame slėgyje iki 150 mL ir pridedama dietileterio (500 mL). Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir plaunamos dietileteriu ($2 \times 150\text{ mL}$). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu (eliuentas dichlormetanas-metanolis 40:1). (4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metil 2-metilbenzoato (**4.20**) išeiga 100 g (80 %).

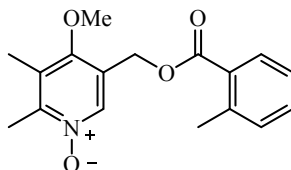
Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$): C (71,56 %), H (6,71 %), N (4,91 %). Rasta: C (71,52 %), H (6,69 %), N (4,88 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 8,41 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$, $J = 1,5\text{ Hz}$), 7,37 (td, 1H, $J = 7,7\text{ Hz}$, $J = 1,5\text{ Hz}$), 7,15 – 7,24 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 167,4, 164,5, 160,4, 148,7, 140,7, 132,4, 132,0, 130,9, 129,4, 125,9, 125,2, 122,9, 61,7, 60,2, 23,1, 22,1, 12,1.

4-Metoksi-2,3-dimetil-5-[(2-metilbenzoiloksi)metil]piridino *N*-oksidas

(4.21)



(4-Metoksi-5,6-dimetilpiridin-3-il)metil 2-metilbenzoatas (**4.20**) (85 g, 0,298 mol) ištirpinamas dichlormetane (550 ml) ir reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 5 °C temperatūros. Į reakcijos mišinį porcijomis po 10 – 12 g, per 40 minučių, suberiama *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštis (74 g, 0,3 mol, 70 – 75% suspensija vandenyje) ir reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 24 valandas. Reakcijos mišinys plaunamas sočiu natrio karbonato tirpalu (3 × 500 mL). Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (2 × 100 mL), organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. 4-Metoksi-2,3-dimetil-5-[(2-metilbenzoiloksi)metil]piridino *N*-oksido (**4.21**) išeiga 83 g (92 %). Lyd. t. 95 – 96 °C.

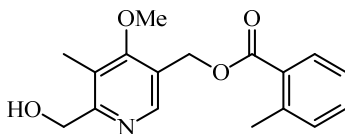
Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₉NO₄): C (67,76 %), H (6,36 %), N (4,65 %). Rasta: C (67,72 %), H (6,32 %), N (4,61 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,30 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,40 (td, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,18 – 7,28 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 166,8, 155,0, 150,1, 141,1, 132,8, 132,1, 131,0, 130,9, 128,7, 128,6, 126,1, 125,9, 62,0, 58,9, 22,1, 14,8, 12,9.

[6-(Hidroksimetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il]metil-2-metilbenzoatas

(4.23)



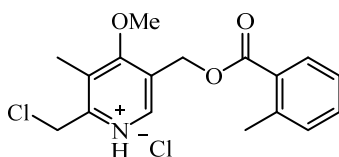
4-Metoksi-2,3-dimetil-5-[(2-metilbenzoiloksi)metil]piridino *N*-oksidas (4.21) (83 g, 0,276 mol) ištirpinamas acto rūgšties anhidride (170 mL) palaikant 20 °C temperatūrą. Tada reakcijos mišinys lėtai pašildomas iki 100 °C ir maišomas tokioje temperatūroje 2 valandas. Reakcijos mišinys nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas dietileteryje (300 mL). Organinė fazė plaunama sočiu natrio karbonato vandeniniu tirpalu (2 × 300 mL). Vandeningą fazę ekstrahuojama dietileteriu (2 × 300 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Boekelheide persigrupavimo produktas (6-(acetoksimetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il)metil-2-metilbenzoatas (4.22) (90 g, 0,262 mol) ištirpinamas (500 ml) ir vandeninio natrio hidroksido (11 g / 500 ml) tirpale kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 3 valandas, tada tetrahidrofuranas nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 200 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš tolueno. [6-(Hidroksimetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il]metil-2-metilbenzoato (4.23) išeiga 70 g (84 % nuo junginio 4.21). Lyd. t. 98 – 100 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₉NO₄): C (67,76 %), H (6,36 %), N (4,65 %). Rasta: C (67,76 %), H (6,33 %), N (4,64 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,39 (td, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz), 7,17 – 7,26 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 167,3, 164,8, 159,3, 147,6, 140,9, 132,5, 132,1, 130,9, 129,2, 126,1, 124,3, 123,1, 61,9, 61,8, 60,0, 22,1, 9,7.

**[6-(Chlormetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il]metil-2-metilbenzoato
hidrochloridas (4.24)**



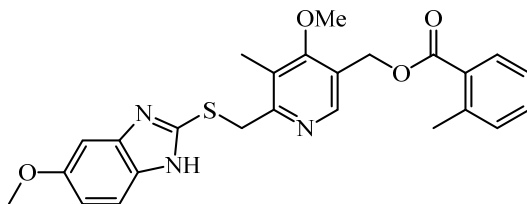
[6-(Hidroksimetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il]metil-2-metilbenzoatas (4.23) (5 g, 0,017 mol) ištirpinamas dichlormetane (20 ml) ir reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 0 °C temperatūros, tada sulašinamas sulfinilo chlorido tirpalas dichlormetane (2,14 g, 0,018 mol / 10 ml) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 2 °C. Sulašinus visa sulfinilo chloridą reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 30 minučių. Dichlormetanas nugarinams sumažintame slėgyje, o sulfinilo chlorido pėdsakai pašalinami nugarinant sumažintame slėgyje pridedėjus 3 x 100 ml dichlormetano. [6-(Chlormetil)-4-metoksi-5-metilpiridin-3-il]metil-2-metilbenzoato hidrochlorido (4.24) išeiga 5,4 g (89 %). Lyd. t. 148-155 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3$): C (57,32 %), H (5,38 %), N (3,93 %). Rasta: C (57,25 %), H (5,32 %), N (3,87 %).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 8,62 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,44 (td, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,20 – 7,30 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 167,7, 158,4, 157,9, 145,3, 140,0, 131,9, 131,7, 130,7, 130,1, 125,7, 122,9, 121,4, 66,0, 60,5, 41,1, 21,1, 10,9.

(4-Metoksi-6-{{(5-metoksi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)sulfanil]metil}}-5-metilpiridin-3-il)metil 2-metilbenzoatas (4.25)



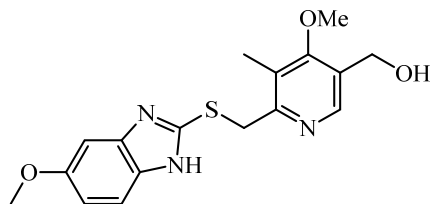
5-Metoksi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-tiolis (4.4) (0,59 g, 3,24 mmol) ištirpinamas metanolio (2 mL) ir vandeninio natrio hidroksido (0,13 g, 3,24 mmol / 1,62 mL) tirpale. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 minučių. Po to per 15 minučių, sulašinamas hidrochlorido 4.24 tirpalas metanolyje (1,05 g, 3 mmol / 2 mL) ir reakcijos mišinys virinamas 3 valandas. Metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas vandenyje (25 mL). Vandinė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 10 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. (4-Metoksi-6-{{(5-metoksi-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)sulfanil]metil}}-5-metilpiridin-3-il)metil 2-metilbenzoato (4.25) išeiga 1,3 g (93 %).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₅H₂₅N₃O₄S): C (64,78 %), H (5,44 %), N (9,06 %). Rasta: C (64,73 %), H (5,39 %), N (9,01 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,56 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,2 Hz), 7,17 – 7,26 (m, 2H), 7,35 – 7,43 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 6,81 (dd, 1H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,7 Hz), 5,38 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 167,7, 157,8, 157,2, 156,9, 149,3, 147,4, 140,2, 140,0, 134,1, 131,8, 131,7, 130,5, 130,1, 127,2, 125,7, 122,7, 115,6, 114,8, 98,6, 66,5, 60,5, 55,5, 25,2, 21,7, 11,8.

(4-Metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)tio)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolis (4.26)



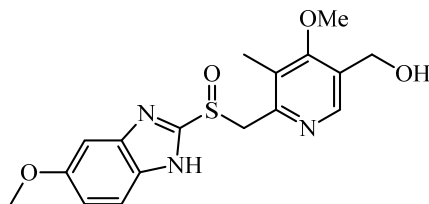
Junginys **4.25** (1,3 g, 2,81 mmol) ištirpinamas metanolio (5 ml) ir vandeniniame natrio hidroksido (0,14 g, 3,51 mmol / 1 ml) tirpale. Reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 24 valandas. Tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, o likutis ištirpinamas vandenyje (20 mL). Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 10 ml). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. (4-Metoksi-6-(((5-metoksi-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)tio)metil)-5-metilpiridin-3-il)metanolio (**4.26**) išeiga 0,87 g (90 %).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₉N₃O₃S): C (59,11 %), H (5,54 %), N (12,17 %). Rasta: C (59,07 %), H (5,51 %), N (12,15 %).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 8,40 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 6,76 (dd, 1H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,7 Hz), 4,74 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 165,0, 164,2, 157,8, 156,2, 150,4, 147,7, 147,4 131,2, 129,5, 125,9, 125,8, 111,6, 61,6, 58,7, 56,1, 35,4, 11,6.

(4-Metoksi-6-(((5-metoksi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)sulfinil)metil)-5-metilpyridin-3-il)metanolis (5-Hidroksiomeprazolas) (4.2a)



Junginys **4.26** (3 g, 0,87 mmol) ištirpinamas dichlormetano (65 mL) ir metanolio (15 mL) mišinyje argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį supilamas vandeninis natrio hidrokarbonato tirpalas (1,5 g / 25 mL) ir reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 2 °C temperatūros. Į reakcijos mišinį sulašinamas *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgšties tirpalas dichlormetane (2 g / 30 mL) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 3 °C. Reakcijos mišinys maišomas 2 °C temperatūroje 1 valandą ir supilamas vandeninis natrio hidroksido tirpalas (1,07 g / 70 mL). Reakcijos mišinys maišomas 15 minučių ir atskiriamas organinis sluoksnis. Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (2 × 50 mL). Į vandeninę fazę supilamas etilformiatas (3,30 g), atvėsinama iki 5 °C temperatūros ir maišoma 30 minučių. Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (6 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis sutrinamas acetonitrile (30 mL) ir atvėsinaamas iki 5 °C. Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir plaunamos lediniu acetonitrilu (10 mL). 5-Hidroksiomeprazolo (**4.2a**) išeiga 1,41 g (45 %). Lyd. t. 136 – 138 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₉N₃O₄S): C (56,50 %), H (5,30 %), N (11,63 %). Rasta: C (56,49 %), H (5,29 %), N (11,61 %).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-D₆): 8,35 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,12 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 6,95 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz), 5,29 (platus s, 1H), 4,63 (ABk, 2H, Δδ_{AB} = 0,075, *J*_{AB} = 15 Hz), 4,56 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

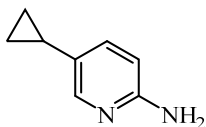
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 165,5, 163,2, 157,8, 156,2, 150,4, 147,7, 147,4, 131,2, 129,5, 125,9, 125,8 111,6, 61,6, 58,7, 56,1, 35,4, 11,6.

6.2 Bromciklopropilpiridinų sintezė

Brompiridinų 4.27a, 4.27c ir 4.27e Suzuki kryžminio jungimosi su ciklopropilboronio rūgštimis bendrinė sintezės procedūra

Reikiamas brompiridinas (1 mmol) ir ciklopropilboro rūgštis (1.3 mmol) ištirpinami toluene (10 mL) esant argono atmosferai. Tada į reakcijos mišinį suberiamas bevandenis kalio fosfatas (3 mmol), supilamas vanduo (1 mL) ir reakcijos mišinys maišomas 10 minučių argono atmosferoje. Tricikloheksilfosfinas (10 mol%) ir paladžio diacetatas (5 mol%) suberiami į reakcijos mišinį ir virinama 24 val. Reakcijos mišinys atvėsina iki kambario temperatūros ir filtruojamas per Celito 545 sluoksnį. Filtratas skiedžiamas etilacetatu (25 mL) ir plaunamas vandeniu (3×20 mL). Organinė fazė džiovinama bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinama sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu, eluentu panaudojant metanolio ir dichlormetano mišinius.

2-Amino-5-ciklopropilpiridinas (4.28a)



Išeiga 85 %. $R_f = 0,26$ (metanolis-dichlormetanas 1:19).

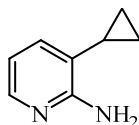
Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$): C (71,61 %), H (7,51 %), N (20,88 %). Rasta: C (71,72 %), H (7,68 %), N (20,71 %).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 0,93 – 0,81 (m, 2H), 0,62 – 0,51 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 156,4, 146,2, 135,6, 129,0, 108,4, 12,2, 7,5.

DC-MS: $t_{\text{R}} = 6,724$ min (m/z (rel. in.)) 134 (64,41 %).

2-Amino-3-ciklopropilpiridinas (4.28c)



Išėiga 90 %. $R_{\text{f}} = 0,32$ (metanolis-dichlormetanas 1:19).

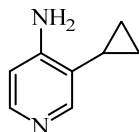
Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$): C (71,61 %), H (7,51 %), N (20,88 %). Rasta: C (71,58 %), H (7,63 %), N (21,07 %).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 7,2$, 5,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 1H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,64 – 0,52 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 158,5, 145,6, 135,8, 121,3, 113,9, 11,1, 4,9.

DC-MS: $t_{\text{R}} = 6,407$ min (m/z (rel. in.)) 134 (52,77 %).

4-Amino-3-ciklopropilpiridinas (4.28e)



Išėiga 62 %. Lyd. t. 67 – 69 °C. $R_{\text{f}} = 0,27$ (metanolis-dichlormetanas 1:1).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2$): C (71,61 %), H (7,51 %), N (20,88 %). Rasta: C (71,80 %), H (7,72 %), N (20,65 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 8,11 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,66 – 0,56 (m, 2H).

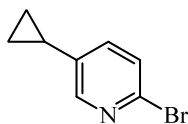
¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 152,6, 149,5, 148,1, 121,5, 108,5, 8,5, 4,4.

DC-MS: *t*_R = 7,273 min (m/z (rel. in.)) 134 (64,25%).

Halogenpiridinu 4.29a, 4.29c, 4.29e ir 4.30a bendrinė sintezės procedūra

Aminopiridinas (1 mmol) ir atitinkamas Cu(II) halogenidas (0,5 mmol) ištirpinami dibrom(chlor)metane (6 mL) 25 °C temperatūroje esant argono atmosferai. Tada 5 minučių bėgyje į reakcijos mišinį sulašinamas alkilnitritas (1,1 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas atitinkamoje temperatūroje (Lentelė 4.2-1 ir/arba Lentelė 4.2-2), kol reakcijos mišinio DC-MS analizė patvirtina pilną pradinių reagentų konversiją. Reakcijos mišinys išpilamas į 1 N natrio hidroksido vandeninį tirpalą (20 mL), maišomas 1 valandą ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 20 mL). Organinės fazės apjungiamos džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentu pasirenkant dichlormetaną.

2-Brom-5- ciklopropilpiridinas (4.29a)



Reakcija vykdoma 25 °C temperatūroje 24 valandas. Išeiga 0,150 g (76 %).
 $R_f = 0,49$.

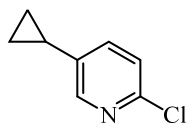
Elementinė sudėtis %: apsk. (C_8H_8BrN): C (48,51 %), H (4,07 %), N (7,07 %). Rasta: C (48,69 %), H (4,21 %), N (7,24 %).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,10 – 0,98 (m, 2H), 0,75 – 0,64 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, $CDCl_3$): 148,6, 138,8, 138,7, 135,4, 127,5, 12,5, 9,1.

DC-MS: $t_R = 7,031$ min (m/z (rel. in.)) 197 (43,52 %), 199 (41,85 %).

2-Chlor-5-ciklopropilpiridinas (4.30a)



Reakcija vykdoma 25 °C temperatūroje 24 valandas. Išeiga 0,113 g (74 %).
 $R_f = 0,44$.

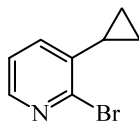
Elementinė sudėtis %: apsk. (C_8H_8ClN): C (62,55 %), H (5,25 %), N (9,12 %). Rasta: (62,48 %), H (5,31 %), N (9,28 %).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,10 – 0,98 (m, 2H), 0,75 – 0,64 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, $CDCl_3$): 148,4, 148,0, 138,4, 135,5, 123,7, 12,4, 9,1.

DC-MS: $t_R = 6,464$ min (m/z (rel. in.)) 153 (91,18 %), 155 (28,45 %).

2-Brom-3-ciklopropilpiridinas (4.29c)



Reakcija vykdoma 25 °C temperatūroje 24 valandas. Išeiga 0,101 g (51 %).
 $R_f = 0,37$.

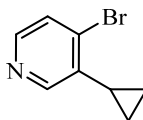
Elementinė sudėtis %: apsk. (C_8H_8BrN): C (48,51 %), H (4,07 %), N (7,07 %). Rasta: C (48,73 %), H (4,16 %), N (6,93 %).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,17 (dd, $J = 4,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,6, 4,6$ Hz, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,14 – 1,01 (m, 2H), 0,74 – 0,63 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, $CDCl_3$): 146,9, 145,7, 140,0, 134,4, 122,7, 15,3, 8,3.

DC-MS: $t_R = 6,840$ min (m/z (rel. in.)) 197 (17,57 %), 199 (16,59 %).

4-Brom-3-ciklopropilpiridinas (4.29e)



Reakcija vykdoma 65 °C temperatūroje 4 valandas. Išeiga 0,113 g (57 %).
 $R_f = 0,12$.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C_8H_8BrN): C (48,51 %), H (4,07 %), N (7,07 %). Rasta: C (48,69 %), H (4,29 %), N (7,17 %).

1H BMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,20 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,13 – 1,01 (m, 2H), 0,82 – 0,71 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, $CDCl_3$): 148,3, 147,6, 138,4, 136,4, 127,3, 14,1, 7,5.

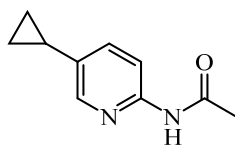
DC-MS: $t_R = 6,536$ min (m/z (rel. in.)) 197 (78,09 %), 199 (77,08 %).

Brompiridiniai **4.29b** [192] ir **4.29d** [193] yra jau aprašyti junginiai ir jų BMR duomenys sutapo su literatūroje nurodomais duomenimis.

Šalutiniai produktai (Lentelės 4.2-1, eilės nr. 2, 6)

Junginiai išskirti iš atitinkamų reakcijos mišinių gryninimo kolonėlinės chromatografijos metodu, eluentu pasirenkant dichlormetaną arba metanolio ir dichlormetano mišinį.

N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamidas (**4.31a**)



2-Amino-5-ciclopropilpiridinas **4.28a** (0,134 g, 1 mmol) ir Cu(II) bromidas (0,268 g, 1,2 mmol) ištirpinami acetonitrile (6 mL) 25 °C temperatūroje esant argono atmosferai. Tada 5 minučių bėgyje į reakcijos mišinį sulašinamas amidnitrilas (0,141 g, 0,160 mL, 1,2 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 72 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į 1 N natrio hidroksido vandeninį tirpalą (20 mL), maišomas 1 valandą ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 20 mL). Organinės fazės apjungiamos džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu, eluentu pasirenkant metanolio-dichlormetano 1:19 mišinį. N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido (**4.31a**) išeiga 0,92 g (52 %). $R_f = 0,39$ (metanolis-dichlormetanas 1:19). Lyd . t. 80 – 81 °C.

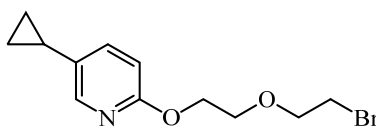
Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₂N₂O): C (68,16 %), H (6,86 %), N (15,90 %). Rasta: C (67,99 %), H (6,91 %), N (16,07 %).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 8,65 (s, 1H), 8,09 – 8,06 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 2H), 0,72 – 0,61 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 168,5, 149,4, 145,7, 135,3, 135,2, 113,8, 24,6, 12,5, 8,5.

DC-MS: $t_{\text{R}} = 8,306$ min (m/z (rel. in.)) 176 (21,00%).

2-(2-(2-brometoksi)etoksi)-5-ciklopropilpiridinas (4.31d)



2-Amino-5-ciklopropilpiridinas **4.28a** (0,134 g, 1 mmol) ir Cu(II) bromidas (0,268 g, 1,2 mmol) ištirpinami dioksane (6 mL) 25 °C temperatūroje esant argono atmosferai. Tada 5 minučių bėgyje į reakcijos mišinį sulašinamas amidnitrilas (0,141 g, 0,160 mL, 1,2 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 16 valandų. Reakcijos mišinys išpilamas į 1 N natrio hidroksido vandeninį tirpalą (20 mL), maišomas 1 valandą ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 20 mL). Organinės fazės apjungiamos džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentu pasirenkant dichlormetaną. 2-(2-(2-Brometoksi)etoksi)-5-ciklopropilpiridinas (**4.31d**) išeiga 0,06 g (21 %). $R_f = 0,17$ (dichlormetanas).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$): C (50,37 %), H (5,64 %), N (4,89 %). Rasta: C (50,51 %), H (5,72 %), N (5,08 %).

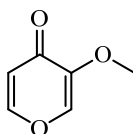
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,46 – 4,43 (m, 2H), 3,87 – 3,84 (m, 4H), 3,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,86 – 1,79 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 2H), 0,66 – 0,55 (m, 2H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 161,8, 144,6, 136,3, 131,9, 110,7, 71,2, 69,7, 64,9, 30,1, 12,2, 7,9.

DC-MS: $t_{\text{R}} = 9,585$ min (m/z (rel. in.)) 285 (0,54%), 287 (0,50%).

6.3 Orelanino sintezė

3-Metoksipiran-4-onas (4.37)



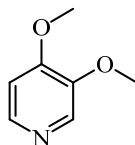
3-Hidroksipiran-4-onas (**4.35**) (1,12 g, 10 mmol) ištirpinamas natrio hidroksido (450 mg, 11 mmol) metanolio ir vandens (20 mL/2 mL) tirpale 25 °C temperatūroje. Tada į reakcijos mišinį 25 °C temperatūroje per 1 valandą sulašinamas dimetilsulfatas (1,05 mL, 11 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 1 valandą, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir metanolis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpinamas vandenyje (10 mL) ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, įberiama silikagelio (0,5 g) ir maišoma 25 °C temperatūroje 30 minučių. Silikagelis filtruojamas, o filtratai nugarinami sumažintame slėgyje. 3-Metoksipiran-4-ono (**4.37**) išeiga 1,12 g (89 %). Lyd. t. 93 – 94 °C (Lit. [194]: 94 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$): C (57,14 %), H (4,80 %). Rasta: C (56,94 %), H (4,98 %).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-D_6): 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO-D_6): 172,3, 155,7, 148,8, 139,8, 115,4, 56,1.

3,4-Dimetoksipiridinas (4.36)



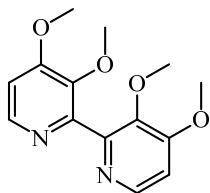
3-Metoksipiran-4-onas (**4.37**) (630 mg, 5 mmol) suberiamas į dimetilsulfatą (0,56 mL, 6 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 50 °C temperatūroje 2 valandas. Tada reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 0 °C temperatūros ir supilamas 21 % perchloro rūgšties vandeninis tirpalas (5 mL). Reakcijos mišinys maišomas 2 valandas, susidariusios perchlorato **4.38** nuosėdos filtruojamos ir porcijomis suberiamos į iki 0°C temperatūros atvėsintą 10% amonio karbonato vandeninį tirpalą (15 mL). Reakcijos mišinys pašildomas iki kambario temperatūros, maišomas tokioje temperatūroje 1 valandą ir ekstrahuojamas etilacetatu (5 × 15 mL). Organinės fazės džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentu pasirenkant metanolio – dichlormetano 1:19 mišinį. 3,4-Dimetoksipiridino (**4.36**) išeiga 345 mg (50% nuo 3-metoksipiran-4-ono **4.37**). BMR duomenys sutampa su literatūra [156].

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₇H₉NO₂): C (60,42 %), H (6,52 %), N (10,07 %). Rasta: C (60,64 %), H (6,39 %), N (9,88 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 8,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 155,1, 145,8, 144,3, 133,6, 106,4, 56,6, 55,7.

3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridinas (tetrametilorelinas) (4.40)



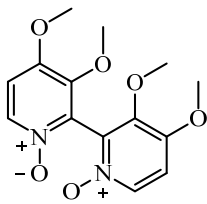
n-Butillitis (2,5 M tirpalas heksane) (1,76 mL, 4,4 mmol) sulašinamas į iki -70 °C temperatūros atvėsintą 3,4-dimetoksipiridino (**4.36**) (320 mg, 2 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (15 mL) argono atmosferoje. Po to, reakcijos mišinys maišomas -70 °C temperatūroje 1 valandą ir pašildomas iki -40 °C temperatūros. Tada 30 minučių bėgyje, palaikant -40 °C temperatūrą, į reakcijos mišinį sulašinamas sulfinlo chlorido tirpalas tetrahidrofurane (0,048 mL, 0,67 mmol / 1 mL). Reakcijos mišinys maišomas tokioje temperatūroje 2 valandas, pašildomas iki kambario temperatūros ir gesinamas vandeniu (10 mL). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (2 × 10 mL), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentu pasirenkant dichlormetaną, o po 3,4-dimetoksipiridino (**4.36**) frakcijos eliuentas pakeičiamas į metanolio – dichlormetano 1:9 mišinį. 3,4-Dimetoksipiridino (**4.36**) išeiga 223 mg, o 3,3',4,4'-tetrametoksi-2,2'-bipiridino (**4.40**) išeiga 85 mg (46 %). Lyd. t. 187 – 188 °C (Lit. [156]: 186 – 187 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₄H₁₆N₂O₄): C (60,86 %), H (5,84 %), N (10,14 %). Rasta: C (60,91 %), H (5,99 %), N (10,26 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,59 (s, 6H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 158,8, 151,4, 145,7, 143,7, 108,8, 60,9, 56,4.

3,3',4,4'-tetrametoksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksidas (4.41)



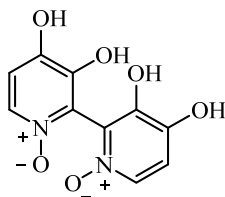
3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridinas (**4.40**) (276 mg, 1 mmol) ištirpinamas dichlormetane (5 ml) ir reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 5 °C temperatūros. Tada porcijomis po 100 mg per 40 minučių sudedama *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštis (504 mg, 2,05 mmol, 70 – 75 % suspensija vandenyje). Po to reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 24 valandas, filtruojamas, filtratas plaunamas sočiu natrio karbonato vandeniniu tirpalu (3 × 5 mL). Vandeninė fazė ekstrahuojama dichlormetanu (2 × 10 mL), organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. 3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (**4.41**) išeiga 262 mg (85%). Lyd. t. 243 – 244 °C skyla (Lit. [154]: 245 – 246 °C skyla).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₄H₁₆N₂O₆): C (54,54 %), H (5,23 %), N (9,09 %). Rasta: C (54,44 %), H (5,42 %), N (9,22 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,71 (s, 6H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 150,6, 145,8, 136,2, 135,5, 110,9, 61,3, 57,1.

3,3',4,4'-Tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksidas (Orelaninas) (4.34)



3,3',4,4'-Tetrametoksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksidas (**4.41**) (308 mg, 1 mmol) ištirpinamas 48 % HBr vandeniniame tirpale (10 mL). Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas. Reakcijai pasibaigus reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis užpilamas vandeniu (20 mL) ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Ši procedūra atliekama du kartus. Tada likutis užpilamas vandeniu (10 mL) ir pridedama natrio hidrokarbonato iki pH = 7 – 7,5. Nuosėdos filtruojamos ir plaunamos lediniu vandeniu (2x 5 mL). Nuosėdos džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. 3,3',4,4'-Tetrahidroksi-2,2'-bipiridino *N,N'*-dioksido (**4.34**) išeiga 229 mg (91 %). Lyd. t. >250 °C skyla (Lit. [154]: 270 – 280 °C skyla).

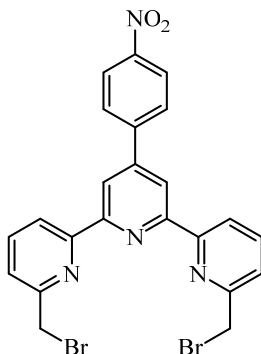
Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₈N₂O₆): C (47,63 %), H (3,20 %), N (11,11 %). Rasta: C (47,77 %), H (3,41 %), N (11,07 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (platus s, 4H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 155,5, 150,8, 132,5, 130,5, 110,7.

6.4 Terpiridinių sintezė

6,6''-Bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridinas (4.42)



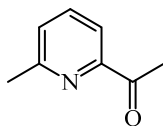
(4'-(4-Nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)dimetanolis (**4.53**) (10 g, 24 mmol) kambario temperatūroje ištirpinamas dimetilformamide (300 mL). Į reakcijos mišinį sulašinamas fosforo tribromidas (26 g, 9,1 mL, 96 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 60 °C temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, išpilamas į vandenį (1 L), pridedama natrio hidrokarbonato iki pH = 7 – 7,5 ir maišoma 1 valandą. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu vandeniu (3 × 50 mL) ir šaltu acetonitrilu (3 × 20 mL). Nuosėdos džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. 6,6''-Bis(brommetil)-4'-(4-nitrofenil)-2,2':6',2''-terpiridino (**4.42**) išeiga 10,2 g (79 %). Lyd. t. 213 – 215 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₃H₁₆Br₂N₄O₂): C (51,14 %), H (10,37 %) N (10,37 %). Rasta: C (50,96 %), H (10,52 %) N (10,27 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 8,77 (s, 2H), 8,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 156,5, 155,9, 155,4, 148,2, 148,0, 145,1, 138,0, 128,4, 124,3, 123,9, 120,6, 119,4, 34,0.

2-Acetil-6-metilpiridinas (4.45)



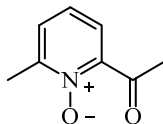
n-Butylličio 2,5 M tirpalas heksane (1 L, 2,5 mol) sulašinamas į iki -78 °C temperatūros atvėsintą 2-brom-6-metilpiridino (4.44) (391 g, 2,27 mol) tirpalą sausame tetrahidrofurane (5 L) argono atmosferoje tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau -70 °C. Reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje 1 valandą. Po to sulašinamas *N,N*-dimetilacetamido (297 g, 317 mL, 3,41 mol) tirpalas tetrahidrofurane (400 mL) tokiu greičiu, kad temperatūra nepakiltų aukščiau -70 °C. Reakcijos mišinys maišomas -70 – -78 °C temperatūroje dar 1 valandą, pašildomas iki -40 °C ir gesinamas lašinant vandenį (1 L), po to dar maišoma 20 °C temperatūroje 1 valandą. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu (2 × 1 L), džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis distiliuojamas vakuume. 2-Acetil-6-metilpiridino (4.45) išeiga 246 g (80 %). Vir. t.: 83 – 84 °C (10 Torr) (Lit [196]; vir. t. 82 – 83 °C (11 Torr).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₉NO): C (71,09 %), H (6,71 %), N (10,36 %). Rasta: C (70,14 %), H (6,86 %), N (10,48 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 200,6, 158,0, 153,2, 136,8, 126,6, 118,7, 25,7, 24,4.

2-Acetil-6-metilpiridino *N*-oksidas (4.46)



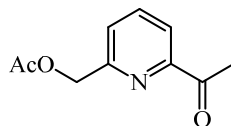
2-Acetil-6-metilpiridinas (4.45) (202,5 g, 1,5 mol) ištirpinamas dichlormetane (2,5 L) ir reakcijos mišinys atvėsinamas iki 0 °C temperatūros. Suberiama *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštis (371 g, 2,15 mol) ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 4 valandas, tada paliekamas maišytis per naktį kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos dichlormetanu (2 × 250 mL). Filtratas plaunamas 1 N natrio hidroksido tirpalu (4 × 500 mL). Vandeniai sluoksniai apjungiami, priberiama kalio karbonato (500 g), jam ištirpus ekstrahuojama dichlormetanu (15 × 300 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš etilacetato. 2-Acetil-6-metilpiridino *N*-oksido (4.46) išeiga 181 g (80 %). Lyd. t.: 54 – 55 °C (Lit. [197]: lyd. t. 54 – 56 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₉NO₂): C (63,56 %), H (6,00 %), N (9,27 %). Rasta: C (63,31 %), H (6,11 %), N (9,04 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,49 (dd, *J* = 2,1, 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 195,2, 149,6, 147,1, 127,8, 124,2, 123,8, 29,9, 17,1.

(6-Acetilpiridin-2-il)metil acetatas (4.47)



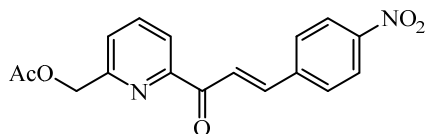
Į pašildyta iki 100 °C acto rūgšties anhidridą (650 mL) sulašinamas 2-acetil-6-metilpiridino *N*-oksido (4.46) (151 g, 1 mol) tirpalas acto rūgšties anhidride (200 mL) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 120 °C. Po to reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 4 valandas, tada paliekamas maišyti per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis supilamas į 2 L stiklinę ir skiedžiamas vandeniu iki 1 L. Priberama natrio hidrokarbonato iki pH = 8 ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 300 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis distiliuojamas vakuume. 6-Acetilpiridin-2-il)metil acetato (4.47) išeiga 127 g (55 %). Vir. t. 105 – 107 °C (3,5 mbar).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₁NO₃): C (62,17 %), H (5,74 %), N (7,25 %). Rasta: C (61,98 %), H (5,57 %), N (7,12 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 200,0, 170,6, 155,5, 153,2, 137,5, 124,8, 120,6, 66,5, 25,7, 20,9.

(*E/Z*)-(6-(3-(4-nitrofenil)akriloil)piridin-2-il)metilacetatas (4.49a)



Kalio hidroksidas (5,6 g, 0,1 mol) ištirpinamas metanolio – vandens (5:1) mišinyje (480 mL) ir tirpalas atvėsinamas iki 0 °C temperatūros. 4-Nitrobenzaldehydas (15,1 g, 0,1 mol) suberiamas į reakcijos mišinį porcijomis tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 2 °C. Kai visas 4-nitrobenzaldehydas ištirpsta, į reakcijos mišinį sulašinamas 6-acetilpiridin-2-il)metil acetatas (**4.47**) (19,3 g, 0,1 mol) tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 2 °C. Reakcijos mišinys maišomas 0 – 2 °C temperatūroje 3 valandas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos atvėsintu iki 0 – 2 °C metanoliumi (3 × 20 mL) ir džiovinamos ore kambario temperatūroje (acetato **4.49a** frakcija). Filtratai apjungiami ir nugarinami sumažintame slėgyje (alkoholio **4.49b** frakcija).

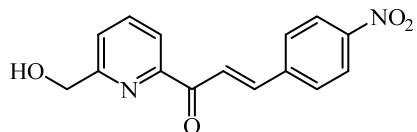
(6-(3-(4-Nitrofenil)akriloil)piridin-2-il)metil acetato (**4.49a**) išeiga 16,5 g (51 %). Lyd. t. 173 – 174 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₄N₂O₅): C (62,57 %), H (4,32 %), N (8,59 %). Rasta: C (62,73 %), H (4,28 %), N (8,67 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8,41 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 189,1, 162,4, 152,6, 148,7, 141,5, 141,5, 138,7, 130,2, 125,4, 124,9, 124,6, 121,3, 64,6, 23,5.

(E/Z)-(6-(3-(4-nitrofenil)akriloil)piridin-2-il)metanolis (4.49b)



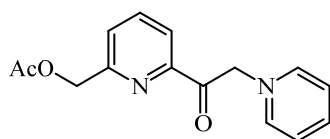
Išėiga 0,42 g (1,5 %) lyd. t. 169 – 170 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₅H₁₂N₂O₄): C (63,38 %), H (4,26 %), N (9,85 %). Rasta: C (63,53 %), H (4,17 %), N (9,74 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8,41 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 189,1, 162,4, 152,6, 148,7, 141,5, 141,5, 138,7, 130,3, 125,4, 124,9, 124,6, 121,3, 64,6.

1-(2-(6-(Acetoksimetil)piridin-2-il)-2-oksoetil)piridin-1-io jodidas (4.50a)



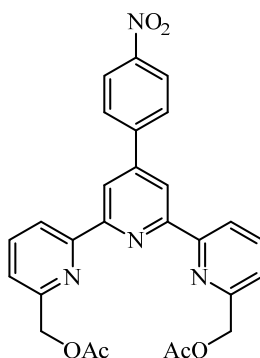
Jodas (25,4 g, 0,1 mol) suberiams į 6-acetilpiridin-2-il)metilacetato (**4.47**) (19,3 g, 0,1 mol) tirpalą piridine (250 mL). Reakcijos mišinys virinamas 3 valandas. Po to reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 0 °C temperatūros ir maišomas tokioje temperatūroje 1 valandą. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu piridinu (2 × 20 mL) ir džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. Nuosėdos sudarytos iš 1-(2-(6-(acetoksimetil)piridin-2-il)-2-oksoetil)piridin-1-io jodido (**4.56a**) ir piridinio jodido (**4.56b**) santikiu (2:1), kai bendra nuosėdų masė 38,9 g. 1-(2-(6-(Acetoksimetil)piridin-2-il)-2-

oksoetil)piridin-1-io jodido (**4.56a**) išeiga 35 g (88 %) pagal ^1H BMR duomenis. Mišinio Lyd. t. 144 – 145 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO- D_6): 9,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 8,74 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 2H), 8,17 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- D_6): 191,6, 170,7, 156,5, 150,5, 146,9, 139,5, 128,2, 127,3, 121,6, 67,1, 65,9, 21,2.

(4'-(4-nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)bis(metileno)diacetatas
(4.51)



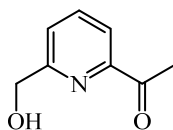
(6-(3-(4-Nitrofenil)akriloil)piridin-2-il)metil acetatas (**4.49a**) (16,9 g, 52 mmol), 1-(2-(6-(Acetoksimetil)piridin-2-il)-2-oksoetil)piridin-1-io jodidas (**4.50a**) ir piridinio jodido mišinys (23 g, kuriame jodido **4.56a** yra 20,7 g, 52 mmol) ir amonio acetatas (33 g, 430 mmol) suberiami į metanolį (250 mL). Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas argono atmosferoje. Reakcijai pasibaigus, reakcijos mišinys atvėsina iki kambario temperatūros. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu metanoliumi (5 × 20 mL) ir džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. 4'-(4-Nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)bis(metileno) diacetato (**4.51**) išeiga 18,4 g (70 %). Lyd. t. 240 °C (skyla).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₂₇H₂₂N₄O₆): C (65,06 %), H (4,45 %), N (11,24 %). Rasta: C (64,87 %), H (4,23 %), N (11,32 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 8,71 (s, 2H), 8,63 – 8,54 (m, 2H), 8,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,36 (s, 4H), 2,21 (s, 6H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 156,4, 155,1, 155,7, 148,1, 147,9, 145,0, 138,3, 128,5, 124,9, 123,2, 120,8, 119,6, 34,1, 21,6.

2-Acetil-6-hidroksimetilpiridinas (4.52)



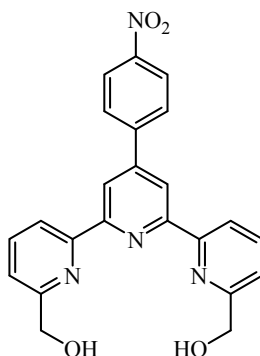
6-Acetilpiridin-2-il)metil acetatas (4.47) (19,3 g, 10 mmol) ištirpinamas 10 % HCl (200 mL) vandeniniame tirpame ir reakcijos mišinys maišomas 20 valandų kambario temperatūroje. Reakcijai pasibaigus į reakcijos mišinį pridedama natrio hidrokarbonato iki pH = 7 – 7,5 ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 50 mL). Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinami sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš heksano ir etilacetato (6:1) mišinio. Nuosėdos filtruojamos, praplaunamo lediniu heksanu (2 × 50 mL) ir džiovinamos ore kambario temperatūroje. 2-Acetil-6-hidroksimetilpiridino (4.54) išeiga 14,5 g (96 %). Lyd. t. 44 – 45 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₉NO₂): C (63,56 %), H (6,00 %), N (9,27 %). Rasta: C (63,48 %), H (6,14 %), N (9,09 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 199,5, 158,6, 152,3, 137,6, 123,9, 120,4, 63,9, 25,8.

(4'-(4-Nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)dimetanolis (4.53)



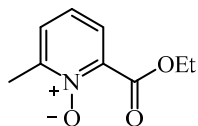
4'-(4-Nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)bis(metileno)diacetatas (4.51) (13 g, 26 mmol) ištirpinamas 1 N natrio hidroksido (100 mL) ir metanolio (300 mL) mišinyje. Reakcijos mišinys maišomas 24 valandas kambario temperatūroje. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu metanolio (2 × 20 mL) ir džiovinamos ore 60 °C temperatūroje. (4'-(4-Nitrofenil)-[2,2':6',2''-terpiridino]-6,6''-diil)dimetanolis (4.53) išeiga 10,7 g (95 %). Lyd. t. 232 – 235 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$): C (66,66 %), H (4,38 %), N (13,52 %). Rasta: C (66,49 %), H (4,25 %) N (13,68 %).

^1H BMR (400 MHz, DMSO-D_6): 8,71 (s, 2H), 8,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 8,44 – 8,39 (m, 2H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 8,03 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,72 (s, 4H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO-D_6): 162,3, 156,5, 154,2, 151,9, 144,6, 139,6, 138,4, 129,1, 128,5, 125,4, 124,9, 121,6, 30,9.

2-(Etoksikarbonil)-6-metilpiridino *N*-oksidas (4.55)



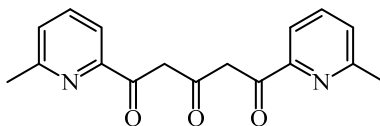
2-(Etoksikarbonil)-6-metilpiridinas (**4.54**) (16,5 g, 0,1 mol) ištirpinamas dichlormetane (250 mL), tada suberiama *m*-chlorperbenzenkarboksi rūgštis (19 g, 0,11 mol) ir reakcijos mišinys maišomas 20 °C temperatūroje 24 valandas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos dichlormetanu (2 × 50 mL). Filtratai apjungiami, plaunami 1 N natrio hidroksido tirpalu (3 × 50 mL), džiovinami bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinami sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš etilacetato. 2-(Etoksikarbonil)-6-metilpiridino *N*-oksido (**4.55**) išeiga 13,5 g (75 %). Lyd. t. 70 – 72 °C. (Lit. [195]: lyd. t. 71 – 72 °C).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₁NO₃): C (59,66 %), H (6,12 %), N (7,73 %). Rasta: C (59,70 %), H (6,43 %), N (7,64 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7,72 (dd, *J* = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,1 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,22 (k, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,3 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 158,7, 148,2, 136,7, 127,3, 126,5, 125,2, 59,5, 17,4, 14,1.

1,5-Bis(6-metilpiridin-2-il)pentano-1,3,5-trionas (4.57)



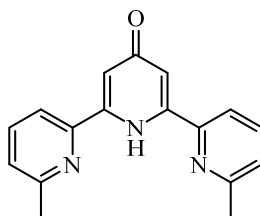
Į verdantį natrio hidrido (0,6 g, 25 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (20 mL), argono atmosferoje, per 2 valandas, sulašinamas 2-(etoksikarbonil)-6-metilpiridino (4.54) (4,12 g, 25 mmol) ir acetono (0,48 g, 0,611 mL, 8,3 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (10 ml). Reakcijos mišinys virinamas 2 valandas, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis užpilamas lediniu vandeniu (100 mL) ir maišomas 1 valandą. Susidariusios nuosėdos filtruojamos. Filtratas parūgštinaamas 5 % acto rūgšties vandeniniu tirpalu iki pH = 6,5 – 7. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos lediniu vandeniu (3 × 15 mL) ir džiovinaamos ore kambario temperatūroje. Nuosėdos perkristalinaamas iš metanolio. 1,5-Bis(6-metilpiridin-2-il)pentano-1,3,5-triono (4.57) išeiiga 46 – 80 %. Lyd. t. 119 – 120 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₆N₂O₃): C (68,91 %), H (5,44 %), N (9,45 %). Rasta: C (69,04 %), H (5,71 %), N (9,33 %).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,46 (s, 4H), 2,63 (s, 6H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 195,6, 171,5, 158,4, 136,9, 125,4, 118,6, 98,7, 24,6.

6,6''-dimetil-[2,2':6',2''-terpiridin]-4'(1'*H*)-onas (4.58)



1,5-Bis(6-metilpiridin-2-il)pentano-1,3,5-trionas (**4.57**) (2,96 g, 10 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje (100 mL), tada suberiamas amonio acetatas (7,7 g, 100 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas 6 valandas argono atmosferoje, tada atvėsinamas iki kambario temperatūros ir nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis tirpinamas vandenyje (300 mL), pridedama natrio hidrokarbonato iki pH = 7 – 8 ir ekstrahuojama dichlormetanu (5 × 50 mL). Organinės fazės apjungiamos, džiovinamos bevandeniu natrio sulfatu ir nugarinamos sumažintame slėgyje. Likutis perkristalinamas iš 2-propanolio. 6,6''-dimetil-[2,2':6',2''-terpiridin]-4'(1'*H*)-ono (**4.58**) išeiga 2,21 g (80 %). Lyd. t. 110 – 112 °C.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₇H₁₅N₃O): C (73,63 %), H (5,45 %), N (15,15 %). Rasta: C (73,47 %), H (5,68 %), N (15,32 %).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10,82 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 6H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-D₆): 166,2, 157,8, 157,1, 155,1, 137,9, 124,0, 118,3, 108,4, 24,7.

7. Literatūros sąrašas

1. G. Baum, E. C. Constable, D. Fenske, C. E. Housecroft, T. Kulke, M. Neuburger, M. Zehnder, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, pp. 945-959, 2000.
2. B. Song, G. Wang, M. Tan, J. Yuan, *New J. Chem.*, t. 29, pp. 1431-1438, 2005.
3. C. Galaup, J. M. Couchet, S. Bedel, P. Tisnes, C. Picard, *J. Org. Chem.*, t. 70, pp. 2274-2284, 2005.
4. J. G. da Silva, C. C. H. Perdigao, N. L. Speziali, H. Beraldo, *J. Coord. Chem.*, t. 66, pp. 385-401, 2013.
5. G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.*, t. 102, pp. 3129-3170, 2002.
6. M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.*, t. 236, pp. 209-233, 2003.
7. I. Eryazici, C. N. Moorefield, G. R. Newkome, *Chem*, t. 108, pp. 1834-1895, 2008.
8. L. Yunxiang, Y. Dongliang, H. Huaijie, D. Chunhui, W. Lianhui, L. Miaochang, H. Xiaobo, G. Yang, C. Yixiang, W. Huayue, *Dyes Pigm.*, t. 133, pp. 261-272, 2016.
9. S.-J. Su, H. Sasabe, T. Takeda, J. Kido, *Chem. Mater.*, t. 20, pp. 1691-1693, 2008.
10. Y.-J. Li, H. Sasabe, S.-J. Su, D. Tanaka, T. Takeda, Y.-J. Pu, J. Kido, *Chem. Lett.*, t. 39, pp. 140-141, 2010.
11. T. R. Kelly, R. L. Lebedev, *J. Org. Chem.*, t. 67, pp. 2197-2205, 2002.
12. F. Y. Perveev, N. V. Koshmina, *J. Org. Chem.*, t. 42, pp. 1163, 1968.
13. D. Craig, G. D. Henry, *Tetrahedron Lett.*, t. 46, pp. 2559-2562, 2005.

14. A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, D. O. Tymoshenko, S. A. Essawy, *Synthesis*, t. 12, pp. 2114-2118, 1999.
15. B. Guillaume, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 130, pp. 18-19, 2008.
16. P. Lhotak, A. Kurfurst, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, t. 57, pp. 1937-1946, 1992.
17. J. Huang, J. Zhou, S. Song, H. Song, Z. Chen, W. Yi, *Tetrahedron*, t. 71, pp. 8628-8636, 2015.
18. A. Mobinikhaledi, S. Asadbegi, M. A. Bodaghifard, *Syn. Comm.*, t. 46, pp. 1605-1611, 2016.
19. W. Ramsay, *Philos. Mag.*, t. 2, pp. 269, 1876.
20. G. Chelucci, M. Faloni, G. Giacomelli, *Synthesis*, pp. 1121, 1990.
21. P. Garcia, S. Moulin, Y. Miclo, D. Leboeuf, V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.*, t. 15, pp. 2129-2139, 2009.
22. A. Geny, N. Agenet, L. Iannazzo, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, *Angew. Chem.*, t. 121, pp. 1842-1845, 2009.
23. T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, H. Wang, Y. Kondo, M. Yamanaka, K. Nakajima, M. Kotori, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 124, pp. 5059-5067, 2002.
24. M. M. McCormick, H. A. Duong, G. Zuo, J. Louie, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 127, pp. 5030-5031, 2005.
25. D. Suzuki, Y. Nobe, Y. Watai, R. Tanaka, Y. Takayama, F. Sato, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 127, pp. 7474-7479, 2005.
26. H. Henecke, *Chem. Ber.*, t. 82, pp. 36, 1949.
27. A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, A. E. Sorochinsky, S. A. Henderson, J. Chen, *J. Org. Chem.*, t. 62, pp. 6210, 1997.

28. N. A. Nedolya, N. I. Schlyakhtina, L. V. Klyba, I. A. Ushakov, S. V. Fedorov, L. Brandsma, *Tetrahedron Lett.*, t. 43, pp. 9679-9681, 2002.
29. F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.*, t. 90, pp. 2265-2272, 1957.
30. M. C. Bagley, J. W. Dale, J. Bower, *Synlett*, pp. 1149-1151, 2001.
31. A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, S. A. Belyakov, A. F. M. Fahmy, *J. Chem. Res.*, pp. 334-335, 1998.
32. C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.*, t. 15, pp. 12945-12948, 2009.
33. G. Ya. Kondrat'eva, C. -H. Huan, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, t. 164, pp. 816, 1965.
34. D. L. Boger, J. S. Panek, M. M. Meier, *J. Org. Chem.*, t. 47, pp. 895-897, 1982.
35. S. P. Stanforth, B. Tarbit, M. D. Watson, *Tetrahedron*, t. 60, pp. 8893-8897, 2004.
36. G. J. Janz, A. R. Monahan, *J. Org. Chem.*, t. 29, pp. 569-571, 1964.
37. K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, t. 67, pp. 86-94, 2002.
38. M. Movassaghi, M. D. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 128, pp. 4592-4593, 2006.
39. M. Movassaghi, M. D. Hill, O. K. Ahmad, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 129, pp. 10096-10097, 2007.
40. K. Parthasarathy, M. Jeganmohan, C. H. Cheng, *Org. Lett.*, t. 10, pp. 325-328, 2008.
41. S. Liu, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 130, pp. 6918-6919, 2008.
42. D. A. Collby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 130, pp. 3645-3651, 2008.

43. F. Mongin, G. Queguiner, *Tetrahedron*, t. 57, pp. 4059-4090, 2001.
44. R. Chinchilla, C. Njera, M. Yus, *Chem. Rev.*, t. 104, pp. 2667-2722, 2004.
45. B. V. Suvorov, S. B. Bakirova, V. A. Serazetdinova, D. T. Ishaeva, *Pharm. Chem. J.*, t. 26, pp. 894-896, 1993.
46. E. Carceller, M. Merlos, M. Giral, D. Balsa, C. Almansa, J. Bartroli, J. Garcia-Rafanell, J. Forn, *J. Med. Chem.*, t. 37, pp. 2697-2703, 1994.
47. G. Thomas, G. Hartmut, K. Martin, P. Hans-Ulrich, R. Frank, P. Jochen, R. Matthias, M. Andrea, *International Patent*, WO2005123683 (A1), 2005.
48. R. Raja, J. M. Thomas, M. Greenhill-Hooper, S. V. Ley, F. A. Almeida Paz, *Chem. Eur. J.*, t. 14, pp. 2340-2348, 2008.
49. L. M. Joseph, *US Patent*, US2009054395 (A1), 2009.
50. S. S. Kumar, T. Neeraj, A. Ashutosh, *European Patent*, EP2428505 (A2), 2012.
51. P. Arsenyan, J. Vasiljeva, S. Belyakov, E. Liepinsh, M. Petrova, *Eur. J. Org. Chem.*, t. 2015, pp. 5842-5855, 2015.
52. P. Sathyanarayana, O. Ravi, P. R. Muktapuram, S. R. Bathula, *Org. Biomol. Chem.*, t. 13, pp. 9681-9685, 2015.
53. S. B. Sinha, J. Campos, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *RSC Adv.*, t. 4, pp. 49395-49399, 2014.
54. M. Foa, F. Francalanci, E. Bencini, A. Gardano, *J. Organomet. Chem.*, t. 285, pp. 293-303, 1985.
55. S. Korsager, R. H. Taaning, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 135, pp. 2891-2894, 2013.

56. T. Mita, K. Suga, K. Sato, Y. Sato, *Org. Lett.*, t. 17, pp. 5276-5279, 2015.
57. F. Leroy, P. Despres, M. Bigan, D. Blondeau, *Synth. Comm.*, t. 26, pp. 2257-2272, 1996.
58. R. F. Nystrom, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 77, pp. 2544-2545, 1955.
59. D. Seebach, H.-O. Kalinowski, W. Langer, G. Crass, E.-M. Wilka, *Org. Synth.; Coll. Vol.*, t. 7, pp. 41, 1991.
60. M. J. Schnermann, F. A. Romero, I. Hwang, E. Nakamaru-Ogiso, T. Yagi, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 128, pp. 11799-11807, 2006.
61. N. Boechat, J. C. Santos da Costa, J. S. Mendonca, K. C. Paes, E. L. Fernandes, *Synth. Comm.*, t. 35, pp. 3187-3190, 2005.
62. Y. H. Song, L. Clizbe, C. Bhakta, W. Teng, W. Li, P. Wong, B. Huang, U. Sinha, G. Park, A. Reed, R. M. Scarborough, B.-Y. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, t. 12, pp. 2043-2046, 2002.
63. P. Y. S. Lam, C. G. Clark, R. Li, D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, R. A. Galemno, J. M. Fevig, C. A. Teleha, R. S. Alexander, A. M. Smallwood, K. A. Rossi, M. R. Wright, S. A. Bai, K. He, J. M. Luetzgen, P. C. Wong, R. M. Knabb, R. R. Wexler, *J. Med. Chem.*, t. 46, pp. 4405-4418, 2003.
64. A. E. Chichibabin, O. A. Zeide, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, t. 46, pp. 1212-1215, 1914.
65. C. K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, t. 44, pp. 1-79, 1988.
66. M. Makosza, M. Bialecki, *J. Org. Chem.*, t. 63, pp. 4878-4888, 1998.
67. J. M. Bakke, H. Svensen, R. Trevisan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, pp. 376-378, 2001.

68. Q. Yang, C. Olmsted, B. Borhan, *Org. Lett.*, t. 4, pp. 3423-3426, 2002.
69. J. Wang, P. Zhang, Z. Li, H. Liu, E. De Clercq, C. Pannecouque, X. Liu, *Eur. J. Med. Chem*, t. 76, pp. 531-538, 2014.
70. K. Abiraj, G. R. Srinivasa, D. C. Gowda, *Syn. Comm.*, t. 35, pp. 223-230, 2005.
71. M. Orlandi, F. Tosi, M. Bonsignore, M. Benaglia, *Org. Lett.*, t. 17, pp. 3941-3943, 2015.
72. D. Nandi, S. Siwal. M. Choudhary, K. Mallick, *App. Cat. A: General*, t. 523, pp. 31-38, 2016.
73. S. S. Kotha, N. Sharma, G. Sekar, *Tetrahedron Lett.*, t. 57, pp. 1410-1413, 2016.
74. J. Bernstein, B. Stearns, M. Dexter, W. A. Lott, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 69, pp. 1147-1150, 1947.
75. J. W. Clark-Lewis, M. J. Thompson, *J. Chem. Soc.*, t. , pp. 442-446, 1957.
76. U. Kloeckner, B. J. Nachtsheim, *Chem. Comm.*, t. 50, pp. 10485-10487, 2014.
77. E. C. Taylor, A. J. Corvetti, *J. Org. Chem.*, t. 19, pp. 1633-1640, 1954.
78. K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Org. Lett.*, t. 5, pp. 1369-1372, 2003.
79. T. Kuramochi, A. Kakefuda, H. Yamada, I. Tsukamoto, T. Taguchi, S. Sakamoto, *Bioorg. Med. Chem.*, t. 13, pp. 4022-4036, 2005.
80. X. Huang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, t. 3, pp. 3417-3419, 2001.
81. F. Lang, D. Zewge, I. N. Houpis, R. P. Volante, *Tetrahedron Lett.*, t. 42, pp. 3251-3254, 2001.

82. C. Bolm, J.-C. Frison, J. L. Paih, C. Moessner, G. Raabe, *J. Organomet. Chem.*, t. 689, pp. 3767-3777, 2004.
83. D. J. McNamara, P. D. Cook, L. B. Allen, M. J. Kehoe, C. S. Holland, A. G. Teepe, *J. Med. Chem.*, t. 33, pp. 2006-2011, 1990.
84. P. Gros, Y. Fort, P. Caubere, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, pp. 3597-3600, 1997.
85. V. Koch, S. Schnatterer, *Synthesis*, t. 6, pp. 497-498, 1990.
86. J. I. Seeman, H. V. Secor, C. G. Chavdarian, E. B. Sanders, R. L. Bassfield, J. F. Whidby, *J. Org. Chem.*, t. 46, pp. 3040-3048, 1981.
87. J. B. Paine, *J. Het. Chem.*, t. 24, pp. 351-355, 1987.
88. T. C. Kuhler, J. Fryklund, N. Bergman, J. Weilitz, A. Lee, H. Larsson, *J. Med. Chem.*, t. 38, pp. 4906-4916, 1995.
89. Y. Kato, S. Okada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, t. 42, pp. 4849-4851, 2001.
90. Z. J. Song, M. Zhao, R. Desmond, P. Devine, D. M. Tschaen, R. Tillyer, L. Frey, R. Heid, F. Xu, B. Foster, J. Li, R. Reamer, R. Volante, E. J. Grabowski, U. H. Dolling, P. J. Reider, S. Okada, Y. Kato, E. Mano, *J. Org. Chem.*, t. 64, pp. 9658-9667, 1999.
91. H.H. Hodgen., *Chem. Rev.*, t. 40, pp. 251-277, 1947.
92. R. N. Butler, *Chem. Rev.*, t. 75, pp. 241-257, 1975.
93. M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria, *J. Org. Chem.*, t. 42, pp. 2426-2431, 1977.
94. M. P. Doyle, M. A. Van Lente, R. Mowat, W. F. Fobare, *J. Org. Chem.*, t. 45, pp. 2570-2575, 1980.
95. D. da Silva, A. Samadi, M. Chioua, M. C. Carreiras, J. Marco-Contelles, *Synthesis*, t. 16, pp. 2725-2730, 2010.

96. W. Baik, W. Luan, H. J. Lee, C. H. Yoon, S. Koo, By. H. Kim, *Can. J. Chem.*, t. 83, pp. 213-219, 2005.
97. H. J. den Hertog, W. P. Combe, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, t. 70, pp. 581-590, 1951.
98. V. Diemer, H. Chaumeil, A. Defoin, A. Fort, A. Boeglin, C. Carre, *Eur. J. Org. Chem.*, t. 2008, pp. 1767-1776, 2008.
99. J. I. Murray, A. C. Spivey, *Adv. Synth. Catal.*, t. 357, pp. 3825-3830, 2015.
100. J. M. Essery, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, t. 9, pp. 4953, 1960.
101. E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, t. 18, pp. 534-551, 1953.
102. S. Taghavi-Moghadam, A. Kleemann, K. G. Golbig, *Org. Proc. Res. Dev.*, t. 5, pp. 652-658, 2001.
103. Z. Wan, Z. Fang, Z. Yang, C. Liu, J. Gu, K. Guo, *J. Chem. Res.*, t. 39, pp. 209-2012, 2015.
104. W. B. Lutz, S. Lazarus, S. Klutchko, R. I. Meltzer, *J. Org. Chem.*, t. 29, pp. 1645-1647, 1964.
105. S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 130, pp. 9254, 2008.
106. A. Furstner, A. Leitner, M. Mndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 124, pp. 13859-13863, 2002.
107. K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 129, pp. 3358-3366, 2007.
108. P. E. Fanta, *Synthesis*, pp. 9-21, 1974.
109. N. Miyaura K. Yamada A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, t. 36, pp. 3437-3440, 1979.

110. D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 100, pp. 3636-3638, 1978.
111. A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, pp. 683-684, 1977.
112. E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.*, t. 75, pp. 3151-3182, 2010.
113. T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, t. 44, pp. 581-581, 1971.
114. R. F. Heck, J. P. Nolley Jr, *J. Org. Chem.*, t. 37, pp. 2320-2322, 1972.
115. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, t. 16, pp. 4467-4470, 1975.
116. Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.*, t. 40, pp. 4893-4901, 2011.
117. K. Tamao, K. Sumitami, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 94, pp. 4374-4376, 1972.
118. R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, pp. 144-145, 1972.
119. W. T. McElroy, Zh. Tan, G. Ho, S. Paliwal, G. Li, W. M. Seganish, D. Tulshian, J. Tata, Th. O. Fischmann, Ch. Sondey, H. Bian, L. Bober, J. Jackson, Ch. G. Garlisi, K. Devito, J. Fossetta, D. Lundell, X. Niu, *Med. Chem. Lett.*, t. 6, pp. 677-682, 2015.
120. S. T. M. Orr, R. Beveridge, S. K. Bhattacharya, K. O. Cameron, S. Coffey, D. Fernando, D. Hepworth, M. V. Jackson, V. Khot, R. Kosa, K. Lapham, P. M. Loria, K. F. McClure, J. Patel, C. Rose, J. Saenz, I. A. Stock, G. Storer, M. Von Volkenburg, D. Vrieze, G. Wang, J. Xiao, Y. Zhang, *Med. Chem. Lett.*, t. 6, pp. 156-161, 2015.
121. M. Krecmerova, A. Holy, M. Masojidkova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, t. 60, pp. 670-680, 1995.

122. A. Ortega Munoz, M. C. T. Fyfe, M. Martinell Pedemonte, I. T. Fernandez de la Cuesta, M. Estriarte-Martinez, *Patent WO2012/013728*, 2012.
123. S. Das, R. L. Harde, D. E. Shelke, N. Khairatkar-Joshi, M. Bajpai, R. S. Sapalya, H. V. Surve, G. S. Gudi, R. Pattem, D. B. Behera, S. B. Jadhav, A. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, t. 24, pp. 2073-2078, 2014.
124. M. Zhang, X. Cuia, X. Chena, L. Wanga, J. Lib, Y. Wub, L. Houa, Y. Wua, *Tetrahedron*, t. 68, pp. 900-905, 2012.
125. M. Lucas-Hourani, H. Munier-Lehmann, F. El Mazouni, N. A. Malmquist, J. Harpon, E. P. Coutant, S. Guillou, O. Helynck, A. Noel, A. Scherf, M. A. Phillips, F. Tangy, P.-O. Vidalain, Y. L. Janin, *J. Med. Chem.*, t. 58, pp. 5579-5598, 2015.
126. S. Malhotra, P. S. Seng, S. G. Koenig, A. J. Deese, K. A. Ford, *Org. Lett.*, t. 15, pp. 3698-3701, 2013.
127. G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Holder, U. S. Schubert, *Eur. J. Org. Chem.*, t. 2004, pp. 235-254, 2004.
128. G. M. Badger, W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, pp. 616-620, 1956.
129. W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, pp. 3046-3049, 1959.
130. W. H. F. Sasse, C. P. Whittle, *J. Chem. Soc.*, pp. 1347-1350, 1961.
131. J. C. Carey, W. H. F. Sasse, *Aust. J. Chem.*, t. 21, pp. 207-216, 1986.
132. G. R. Newkome, J. Gross, A. K. Patri, *J. Org. Chem.*, t. 62, pp. 3013-3014, 1997.
133. L.-C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 127, pp. 18020-18021, 2005.

134. F. Gosselin, S. J. Savage, N. Blaquiere, S. T. Staben, *Org. Lett.*, t. 14, pp. 862-865, 2012.
135. W. Liu, Y. Li, Y. Wang, C. Kuang, *Org. Lett.*, t. 15, pp. 4682-4685, 2013.
136. K. Nakamaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, t. 55, pp. 2697-2705, 1982.
137. G. R. Newkome, W. E. Puckett, G. E. Kiefer, V. K. Gupta, Y. Xia, M. Coreil, M. A. Hackney, *J. Org. Chem.*, t. 47, pp. 4116-4120, 1982.
138. Z. Wang, J. Reibenspies, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, pp. 1511-1518, 1995.
139. C. D. Eisenbach, A. Goedel, M. Terskan-Reinold, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.*, t. 196, pp. 1077-1091, 1995.
140. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis*, pp. 736-738, 1984.
141. M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, t. 63, pp. 80-87, 1990.
142. B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 119, pp. 1676-1681, 1997.
143. J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron*, t. 54, pp. 13793-13804, 1998.
144. N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron Lett.*, t. 40, pp. 4243-4246, 1999.
145. A. F. Stange, S. Tokura, M. Kira, *J. Organomet. Chem.*, t. 612, pp. 117-124, 2000.
146. T. M. Cassol, F. W. J. Demnitz, M. Navarro, E. A. D. Neves, *Tetrahedron Lett.*, t. 41, pp. 8203-8206, 2000.

147. K. Naka, T. Uemura, Y. Chujo, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, t. 39, pp. 4083-4090, 2001.
148. N. Beynek, G. Ulucam, K. Benkli, A. T. Koparal, *Helv. Chim. Acta*, t. 91, pp. 2089-2096, 2008.
149. L.-Y. Liao, X.-R. Kong, X.-F. Duan, *J. Org. Chem.*, t. 79, pp. 777-782, 2014.
150. T. Yurino, Y. Ueda, Y. Shimizu, S. Tanaka, H. Nishiyama, H. Tsurugi, K. Sato, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, t. 54, pp. 14437-14441, 2015.
151. C. S. Chao, C. H. Cheng, C. T. Chang, *J. Org. Chem.*, t. 48, pp. 4904-4907, 1983.
152. E. V. Dehmlow, H.-J. Schulz, *Tetrahedron Lett.*, t. 26, pp. 4903-4906, 1985.
153. E. V. Dehmlow, H.-J. Schulz, *Liebigs Ann. Chem.*, pp. 857-861, 1987.
154. M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, D. Chianelli, E. Wenkert, *Tetrahedron*, t. 42, pp. 1475-1485, 1986.
155. H.-A. Hasseberg, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, t. 71, pp. 957-963, 1988.
156. F. Trecourt, M. Mallet, O. Mongin, B. Gervais, G. Queguiner, *Tetrahedron*, t. 49, pp. 8373-8380, 1993.
157. U. S. Schubert, C. Eschbaumer, M. Heller, *Org. Lett.*, t. 2, pp. 3373-3376, 2000.
158. M. Heller, U. S. Schubert, *J. Org. Chem.*, t. 67, pp. 8269-8272, 2002.
159. S.-H. Kim, R. D. Rieke, *Tetrahedron*, t. 66, pp. 3135-3146, 2010.
160. S. Sakashita, M. Takizawa, J. Sugai, H. Ito, Y. Yamamoto, *Org. Lett.*, t. 15, pp. 4308-4311, 2013.

161. F. Mongin, F. Trecourt, O. Mongin, G. Queguiner, *Tetrahedron*, t. 58, pp. 309-314, 2002.
162. J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Shulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, t. 102, pp. 1359-1470, 2002.
163. A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 102, pp. 4020-4028, 2000.
164. P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.*, t. 45, pp. 685-687, 2004.
165. J. R. Ames, P. Kovacic, *Bioelectrochem. Bioenerg.*, t. 28, pp. 443-450, 1992.
166. A. Abelo, T. B. Anderson, M. Antonsson, A. K. Naudot, I. Skanberg, L. Weidolf, *J. Pharm. Exp. Ther.*, t. 28, pp. 966-972, 2000.
167. P. Lindberg, L. Olbe, E. Carlsson, *Nat. Rev. Drug Discov.*, t. 2, pp. 132-139, 2003.
168. U. A. Meyer, *Yale J. Biol. Med.*, t. 69, pp. 203-209, 1996.
169. Y. Shu, L.-Sh. Wang, Zh.-H. Xu, N. He, W.-M. Xiao, W. Wang, S.-L. Huang, H.-H. Zhou, *J. Pharm. Exp. Ther.*, t. 295, pp. 844-851, 2000.
170. Sh. Nazir, Z. Iqbal, L. Ahmad, Y. Shah, A. Khan, F. Nasir, M. Akhlaq, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, t. 7, pp. 865-872, 2013.
171. C. F. Butler, C. Peet, A. E. Mason, M. W. Voice, D. Leys, A. W. Munro, *J. Biol. Chem.*, t. 288, pp. 25387-25399, 2013.
172. S. H. Ryu, B. Y. Park, S. Y. Kim, S. H. Park, H. J. Jung, M. Park, K. D. Park, T. Ahn, H. S. Kang, Ch. H. Yun, *Drug Metab. Dispos.*, t. 42, pp. 1493-1497, 2014.
173. U. K. Junggren, S. E. Sjöstrand, *European Patent*, NO 005129A1, 1979.

174. T. C. Kuhler, M. Swanson, V. Shcherbuchin, H. Larsson, B. Mellgård, J.-E. Sjöström, *J. Med. Chem.*, t. 41, pp. 1777-1788, 1998.
175. S. Rádl, O. Klecán, J. Havlíček, *J. Het. Chem.*, t. 43, pp. 1447-1453, 2006.
176. L. Dai, D. Fan, X. Wang, Y. Chen, *Syn. Comm.*, t. 38, pp. 576-582, 2008.
177. J. P. Wibaut, E. C. Kooyman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, t. 63, pp. 231-236, 1944.
178. K. Daasbjerg, H. Lund, *Acta Chem. Scand.*, t. 46, pp. 157-162, 1992.
179. Y. Uchida, M. Kawai, H. Masauji, S. Oae, *Heteroat. Chem.*, t. 4, pp. 421-426, 1993.
180. Y. Uchida, N. Eichikawa, S. Oae, *Heteroat. Chem.*, t. 5, pp. 409-413, 1994.
181. Y. Uchida, M. Matsumoto, H. Kawamura, *Heteroat. Chem.*, t. 14, pp. 72-81, 2003.
182. M. P. Catalani, A. Paio, L. Perugini, *Tetrahedron Lett.*, t. 51, pp. 6783-6785, 2010.
183. J. Dash, B. Melillo, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.*, t. 52, pp. 2246-2249, 2011.
184. K. N. Campbell, J. F. Ackerman, B. K. Campbell, *J. Org. Chem.*, t. 15, pp. 221-226, 1950.
185. T. Kawai, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.*, t. 25, pp. 2549-2552, 1984.
186. N. Furukawa, T. Shibutani, H. Fujihara, *Tetrahedron Lett.*, t. 28, pp. 5845-5848, 1987.
187. F. Krohnke, W. Zecher, J. Curtze, D. Drechsler, K. Pfléghar, K. E. Schnalke, W. Weis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, t. 1, pp. 626-632, 1962.

188. Y. Jahng, L. X. Zhao, Y. S. Moon, A. Basnet, E. K. Kim, H. W. Chang, H. K. Ju, T. C. Jeong, E.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, t. 14, pp. 2559-2562, 2004.
189. C. Lar, G.-D. Roiban, R. M. Crasneanu, I. Mihalca, E. Bogdan, A. Terec, I. Grosu, *Cent. Eur. J. of Chem.*, t. 9, pp. 218-223, 2011.
190. R. George, K. Harvey, W. Ratts, *J. Org. Chem.*, t. 31, pp. 3907-3910, 1966.
191. W. T. McElroy, P. Deshong, *Org. Lett.*, t. 5, pp. 4779-4782, 2003.
192. Z. Jiao, J. J. Beiger, Y. Jin, S. Ge, J. S. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, t. 138, pp. 15980-15980, 2016.
193. M. Mallet, G. Queguiner, *Tetrahedron*, t. 42, pp. 2253-2253, 1986.
194. E. V. Dehmlow, R. Westerheide, *Hetrocycles*, t. 37, pp. 355-366, 1994.
195. B. Barczynski, *Roczniki Chemii*, t. 48, pp. 903-905, 1974.
196. H. Erlenmeyer, J. Jenni, B. Prijs, *J. Med. Chem.*, t. 3, pp. 561-566, 1960.
197. M. Holmquist, G. Blay, M. C. Munnoz, J. R. Pedro, *Org. Lett.*, t. 16, pp. 1204-1207, 2014.

Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas

Straipsniai ISI referuojamuose žurnaluose:

1. R. Striela, G. Urbelis, J. Sūdžius, S. Stončius, R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, Total synthesis of 5-hydroxyomeprazole, *ARKIVOC*, t. iii, pp. 339-351 (2016).
2. R. Striela, G. Urbelis, J. Sūdžius, S. Stončius, R. Sadzevičienė, L. Labanauskas, Synthesis of bromocyclopropylpyridines via the Sandmeyer reaction, *Tetrahedron Lett.*, t. 58, pp. 1681-1683 (2017).
3. R. Striela, G. Urbelis, J. Sūdžius, S. Stončius, R. Sadzevičienė, L. Labanauskas, Alternative Synthesis of Orellanine, – ruošama spaudai.

Tarptautinių ir nacionalinių konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. R. Striela, J. Sūdžius, G. Urbelis, R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, PERYLENE BASED LIGHT-HARVESTING COMPOUNDS, *International Conference of Lithuania Chemical Society “Chemistry and Chemical technology”*, Conference proceedings, electronic version, p. 264, 2014 m., Kaunas, Lietuva.
2. R. Striela, J. Sūdžius, G. Urbelis, R. Mažeikaitė, L. Labanauskas. PERYLENE BASED LIGHT-HARVESTING COMPOUNDS, *8th Biennial International conference on Organic Synthesis: Balticum Organicum Syntheticum*. Program and Abstract book, p. 139, 2014 m., Vilnius, Lietuva.
3. Mažeikaitė R., Labanauskas L., Sūdžius J., Urbelis G., Striela R. Synthesis of substituted-3/4-halogeno pyrazole derivatives and their application in palladium-catalyzed reactions. *8th Biennial International*

- conference on Organic Synthesis: Balticum Organicum Syntheticum*. Program and Abstract book, p. 98, 2014 m., Vilnius, Lietuva.
4. R. Striela, G.Urbelis, R. Mažeikaitė, L. Labanauskas, HETEROGENEOUS CATALYST FOR THE SUZUKI REACTION, *International Conference of Lithuania Chemical Society "Chemistry and Chemical technology"*, Conference proceedings, electronic version, p. 197, 2015 m., Vilnius, Lietuva.
 5. Ž. Anusevičius, L. Misevičienė, R. Striela, L. Labanauskas, V. Petrikaitė, A. Vegytė, J. Šarlauskas, V. Miliukienė, Ya. Dichenko, A. Yantsevich, N. Čėnas, E. Polmickaitė. FLAVOENZYME-CATALYZED REDUCTION REACTIONS AND CYTOTOXIC ACTIONS OF SUBSTITUTED PYRIDINE N-OXIDES, *International Conference of Lithuania Chemical Society "Chemistry and Chemical technology"*, Conference proceedings, electronic version, p. 131, 2016 m., Vilnius, Lietuva.
 6. R. Striela, G. Urbelis, L. Labanauskas, AN EFFICIENT CONVERSION OF 2-AMINOPYRIDINES TO 2-HALOGENPYRIDINES, *International Conference of Lithuania Chemical Society "Chemistry and Chemical technology"*, Conference proceedings, electronic version, p. 168, 2016 m., Vilnius, Lietuva.

Žodiniai pranešimai Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Fizinių ir technologijos mokslų centro doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencijoje FizTech:

1. R. Striela, G. Urbelis, L. Labanauskas, (*R,S*-6-Metoksi-2-((4-metoksi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilsulfinil)-1*H*-benzimidazolo (Omeprazolo) pirminių metabolitų sintezė, 4-oji Fizinių ir technologijos mokslų centro Doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencija FizTech 2014, tezių elektroninė versija p. 28-29. 2014 m., Vilnius, Lietuva.
2. R. Striela, L. Labanauskas, 6',6"-Simetriškai funkcionalizuotų terpiridino darinių sintezė, 5-oji Fizinių ir technologijos mokslų centro Doktorantų ir jaunųjų mokslininkų konferencija FizTech 2015, tezių elektroninė versija. 2015 m., Vilnius, Lietuva.

Curriculum vitae

Vardas, Pavardė: Romualdas Striela
Gimimo data: 1984 metai, Spalio 26, Klaipėda

Išsilavinimas:

2003 Baigta Klaipėdos Smeltės vidurinė mokykla.

2003 – 2009 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, bakalauro laipsnis.

2010 – 2012 Vilniaus Universitetas, Chemijos fakultetas, magistro laipsnis.

2012 – 2016 Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, doktorantūros studijos.

Darbo patirtis:

2007 03 – 2009 07 Biochemijos institutas, laborantas.

2009 03 – 2016 09 Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, inžinierius.

2012 09 – dabar Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, Chemijos institutas, jaunesnysis mokslo darbuotojas.

Kalbos:

Anglų (pagrindai), Rusų.