

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

СЕДАШ ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 547.859.1

**БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З
СН-КИСЛОТАМИ ТА КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», м. Харків.

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, старший дослідник
Горобець Микола Юрійович
Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», старший науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Журавель Ірина Олександрівна
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації;

кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник
Борисов Олександр Володимирович
Інститут органічної хімії НАН України, заступник завідувача відділу хімії біологічно активних речовин.

Захист відбудеться «06» травня 2021 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4).

Автореферат розісланий «31» березня 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор хімічних наук

Олександр КИРИЧЕНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розвиток органічної хімії на початку другого тисячоліття означився як значними змінами прикладних завдань у цій галузі, так і суттєвим поповненням арсеналу методів для їх вирішення. Бурхливий прогрес наукових дисциплін, пов'язаних з розробкою та впровадженням нових лікарських засобів, таких як медична та фармацевтична хімія, вимагає швидкого доступу до великого різноманіття синтетично доступних малих органічних молекул для пошуку нових біологічно активних сполук. Окрім низької молекулярної маси, такі сполуки повинні мати певну структурну подібність до існуючих препаратів, та у той же час бути якомога більш різноманітними за своєю будовою та геометрією молекул, природою замісників тощо, що дозволяє розробляти лікарські препарати на їх основі. Таким чином, об'єктом дослідження та практичною цінністю сучасної органічної хімії стає вже не окрема сполука, її молекулярна будова і навіть не один систематичний ряд, а великі масиви (бібліотеки) різноманітних сполук. Означені факти послужили засадами для створення нового науково-технологічного напрямку в органічній хімії – синтезу молекулярного (хімічного) різноманіття. Переважна кількість сучасних лікарських засобів містить у своєму складі гетероциклічні молекули, тож основну увагу в цій сфері приділяють саме пошуку нових ефективних методів синтезу різноманітно заміщених гетероциклічних систем. Використання багатокомпонентних реакцій у цьому сенсі надає багато переваг, тому що у ході таких взаємодій одночасно формується декілька ковалентних зв'язків, що зумовлює утворення складної органічної структури в одну стадію в одному реакторі. Крім того, такі методи є більш економічно ефективними та екологічно безпечними, ніж постадійний синтез та відповідають загальним вимогам зеленої хімії, що дуже важливо з огляду на проблему безпеки хімічних виробництв. У випадку використання поліфункціональних вихідних сполук у багатокомпонентних реакціях ще більше розширюється можливість генерації молекулярного різноманіття, адже деякі функціональні групи вихідних сполук залишаються у кінцевому продукті та можуть бути задіяні у подальших реакціях. З іншого боку, це може зумовити втрату селективності взаємодії. Тому розробка селективних шляхів перетворень поліфункціональних сполук потребує певних методів, за допомогою яких дослідник міг би скеровувати напрямки взаємодій, що є актуальною задачею сучасної органічної хімії, вирішення якої дозволить збільшити доступний хімічний простір для медичної та фармацевтичної хімії. Найбільш перспективними з цієї точки зору є використання поліфункціональних сполук, що мають нееквівалентні реакційні центри. Саме до таких реакцій належить модифікована реакція Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолів як 1,3-бінуклеофілів. У нашій роботі для контролю селективності процесів ми використовували варіювання природи реакційного середовища та каталізатора, температури та часу взаємодії. Крім класичних методів органічної хімії, застосовано також неklasичні підходи: мікрохвильову та ультразвукову активацію органічних реакцій.

Отримані дані дозволили нам запропонувати механізм багатокомпонентної реакції 3-амінотриазолу з саліциловими альдегідами та СН-кислотами, який

пояснює стереоселективний перебіг реакції та є необхідною складовою для керування селективністю та спрямованістю даних взаємодій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступної НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (2010-2012 рр., № держреєстрації 0110U000487).

Метою дослідження є встановлення закономірностей перебігу багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолів з похідними саліцилового альдегіду та кетонами і з естерами β -кетокарбонових кислот, встановлення їхньої хемо-, регіо- та стереоселективності, а також розробка на їх основі селективних методів одержання нових похідних триазолопіримідинів, та з використанням отриманих даних запропонувати обґрунтовані механізми вивчених взаємодій.

Для досягнення основної мети визначено наступні задачі:

- з'ясувати шляхи перетворень у реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів з похідними саліцилового альдегіду та естерами β -кетокарбонових кислот або кетонами. Визначити структуру отриманих продуктів реакції, включаючи стереохімічні аспекти.
- встановити чинники, що впливають на утворення продуктів різної спрямованості взаємодії та можливості взаємного перетворення цих продуктів;
- вивчити реакцію 3-аміно-1,2,4-триазолів з саліциловими альдегідами та аналогами єнолів, 2,3-дигідрофураном та 3,4-дигідро-2*H*-піраном;
- отримати заміщені 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцину, розширити межі застосування нової реакції та вивчити вплив природи замісників на її перебіг;
- дослідити реакції 3-ацетил-дигідрофуран-2(3*H*)-ону з 3-аміно-1,2,4-триазолами та ароматичними альдегідами;
- з використанням літературних та власних експериментальних даних, запропонувати механізми досліджених перетворень, які пояснюють формування різних продуктів, стереохімію їх утворення та вплив природи замісників на перебіг реакцій.

Об'єкти дослідження – багатокомпонентні реакції за участю 3-аміно-1,2,4-триазолів, СН-кислот та карбонільних сполук та хемо-, регіо- та стереоселективність цих процесів.

Предмет дослідження – 3-аміно-1,2,4-триазоли, ароматичні альдегіди, СН-кислоти та продукти їхніх взаємодій.

Методи дослідження – органічний синтез, що також включає використання мікрохвильового випромінення, елементний аналіз, спектральні методи дослідження структури органічних сполук (ІЧ, ЯМР, LCMS), рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше:

- систематично вивчено багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами β -кетокарбонових кислот;
- знайдено, що при взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та кетонів утворюються похідні тетрагідропіримідину, в яких альдегід приєднується до екзоциклічного атома азоту 3-аміно-1,2,4-триазолу;
- показано, що залежно від умов проведення реакції взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону приводить до утворення похідних азометину (двокомпонентна взаємодія), тетрагідропіримідину (у м'яких умовах), або бензоксадіазоцину (у жорстких умовах);
- з'ясовано, що реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу з ацетооцтовим естером та ароматичними альдегідами у м'яких умовах веде до 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у розчинах ДМСО зазнають епімеризації хірального центра 6-C-H;
- знайдено, що дегідратація отриманих похідних 5-арилтетрагідропіримідинів, що не містять 2-OH-групу в арильному кільці, у жорстких умовах відбувається з перегрупуванням піримідинового гетероциклу та утворенням відомих 7-арилдигідротриазолопіримідинів;
- показано, що у випадку використання нового для реакції Біджинеллі білдінг-блоку, ацетобутиролактону замість ацетооцевого естеру, вдається уникнути епімеризації продуктів реакції, спіропохідних дигідрофуранонотриазолопіримідинів;
- запропоновано механізми трикомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолів з саліциловими альдегідами та карбонільними сполуками.

Практичне значення одержаних результатів

На основі дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних із саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами β -кетокарбонових кислот розроблено зручні препаративні методики трикомпонентного синтезу наступних рядів сполук з високою хемо-, регіо- та стереоселективністю, з чистотою продуктів вище 95% і без додаткових стадій очистки:

- заміщених 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцину в умовах контрольованого мікрохвильового синтезу;
- похідних (5'S,6'R,7'S)-7'-гідрокси-5'-арил -7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро-[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин]-2-ону, що містять гідроксильний або алкоксильні замісники в арильному кільці та утворюються у воді при кімнатній температурі без застосування будь-яких каталізаторів.

Загалом синтезовано 50 сполук, раніше не описаних у літературі.

Особистий внесок автора є визначальним на всіх етапах роботи. Автором зібрано, проаналізовано та систематизовано літературні дані за темою дисертації, здійснено синтез більшості описаних у роботі сполук, досліджено закономірності перебігу реакцій, за його безпосередньою участю інтерпретовано фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих сполук, написано значну частину текстів статей. Постановка задач, аналіз, обговорення й узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків здійснено спільно з науковим керівником – к.х.н., с.д.

Горобцем М. Ю. Автор висловлює подяку д.х.н., проф. Десенку С. М. та чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. Чебанову В. А. за допомогу в обговоренні та аналізі отриманих результатів та к.х.н., с.д. Шишкіній С. В. за отримання та систематизацію результатів рентгеноструктурного дослідження (РСД), к.б.н., с.н.с. Мусатову В. І. за вимірювання ЯМР спектрів, к.х.н. Софронову Д. С. за реєстрацію ІЧ спектрів, к.х.н. Ващенко О. В. за реєстрацію мас-спектрів та к.х.н., с.н.с. Ващенко В. В. за допомогу при роботі з приладами ВЕРХ (усі вищезгадані з ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України), співробітникам компанії «Укроргсинтез», Україна: Нечаєву М. А. та к.х.н. Силину О.В. за допомогу у вимірюванні РХ-МС, ЯМР ^{13}C , АРТ, НМВС, HSQC спектрів та д-ру Мустафі Кемалю Гюмюшу (Університет Артвін Чорух, м. Артвін, Туреччина) за співпрацю у синтезі та дослідженні реакцій 5-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на IV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ, 2006 р.), 4th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2006 р.), I Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» (Дніпропетровськ, 2008 р.), 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Антверпен, 2008 р.), VII Всеукраїнська конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ, 2009 р.), XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.), X Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2012 р.), VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012). (Харків, 2012 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у зарубіжних спеціалізованих виданнях та 8 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

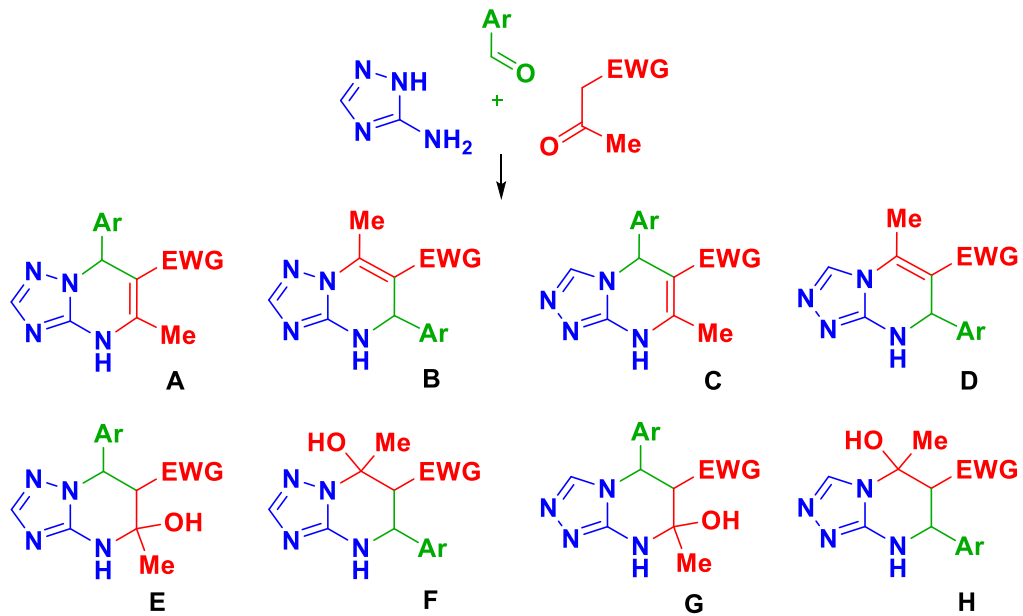
Структура й обсяг роботи. Дисертація викладена на 165 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (142 найменування); містить 25 схем, 26 рисунків та 14 таблиць. Обсяг основного тексту дисертації складає 113 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та зв'язок із НДР установи, де виконана дисертаційна робота.

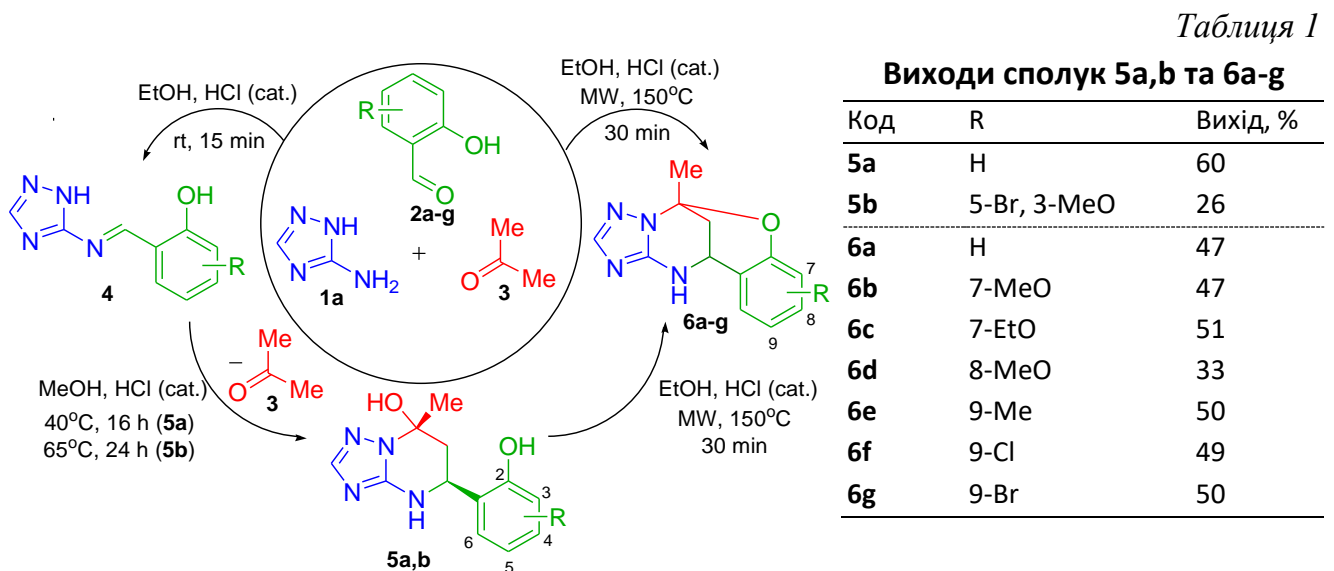
Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих на момент виконання дослідження даних щодо використання 3-аміно-1,2,4-триазолу у Біджинеллі-подібних конденсаціях з карбонільними сполуками та СН-кислотами. Тандемний характер багатокомпонентних реакцій разом із використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу з нееквівалентними реакційними центрами може теоретично приводити до формування як мінімум восьми можливих продуктів **A-H** (схема 1). Аналіз літератури засвідчив, що існують дані про одержання або фіксацію продуктів **A, B, C, E** та **F** за специфічних умов, але також показано, що у переважній кількості

робіт автори отримували сполуки будови **A**, що відповідає класичній направленості реакції.



У другому розділі описано реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловими альдегідами та кетонами.

Дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a**, саліцилових альдегідів **2a-g** з ацетоном **3**, найпростішим представником кетонів (схема 2), показало, що залежно від умов реакції можливе утворення основних продуктів: азометину **4a**, що не включає фрагмент ацетону, та двох продуктів трикомпонентної реакції: тетрагідропіримідинів **5a,b** та бензоксадіазоцинів **6a-g** (таблиця 1).



Регіонаправленість взаємодії (продукти **F**) відрізняється від очікуваної на основі літературних даних (продукти **A**). Структури отриманих сполук підтверджено сукупністю спектральних даних та остаточно доведено на основі результатів РСД сполук **5a** та **6b** (рисунок 1). Сполуки **4** та **5** перетворюються на

кінцеві сполуки **6** у жорстких умовах мікрохвильового нагріву до 150°C протягом 30 хв в етанолі з додаванням хлористого водню. У тих самих умовах отримано ряд похідних метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцинів **7a-w** (схема 3, таблиця 2), які виділено з реакційної суміші з помірними виходами без подальшої очистки. Водночас інтермедіати **5**, які утворюються у м'яких умовах, вдалося одержати в індивідуальному стані лише у двох випадках (**5a,b**).

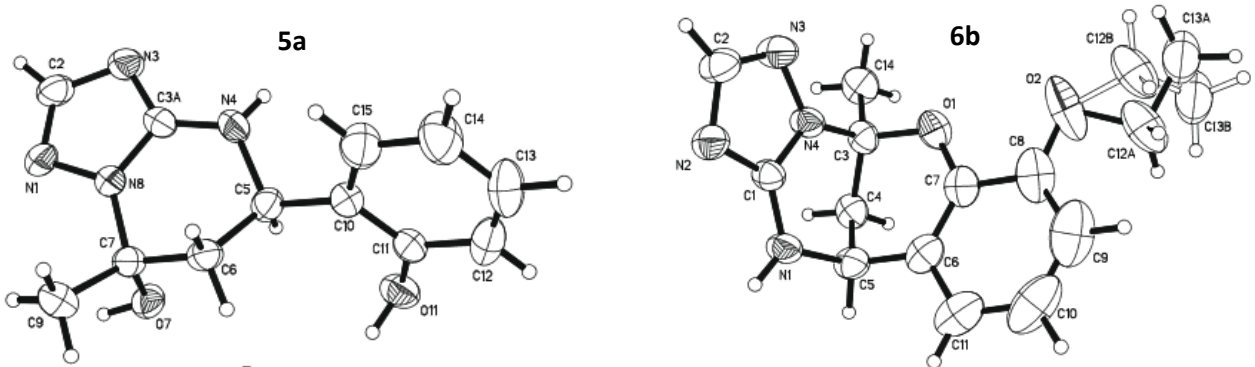
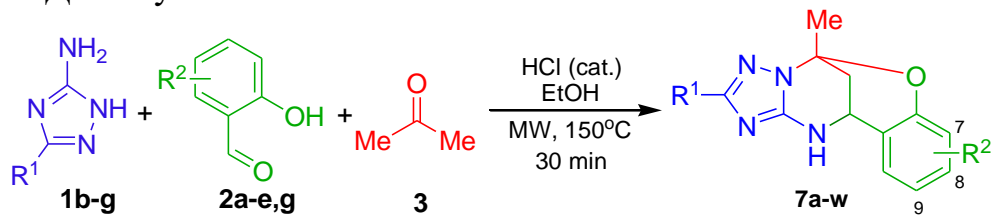


Рисунок 1. РСД сполук **5a** та **6b**.



1: **b** R¹ = Me; **c** R¹ = C₅H₁₁; **d** R¹ = Ph; **e** R¹ = 2-Py; **f** R¹ = 3-Py; **g** R¹ = 4-Py

Схема 3

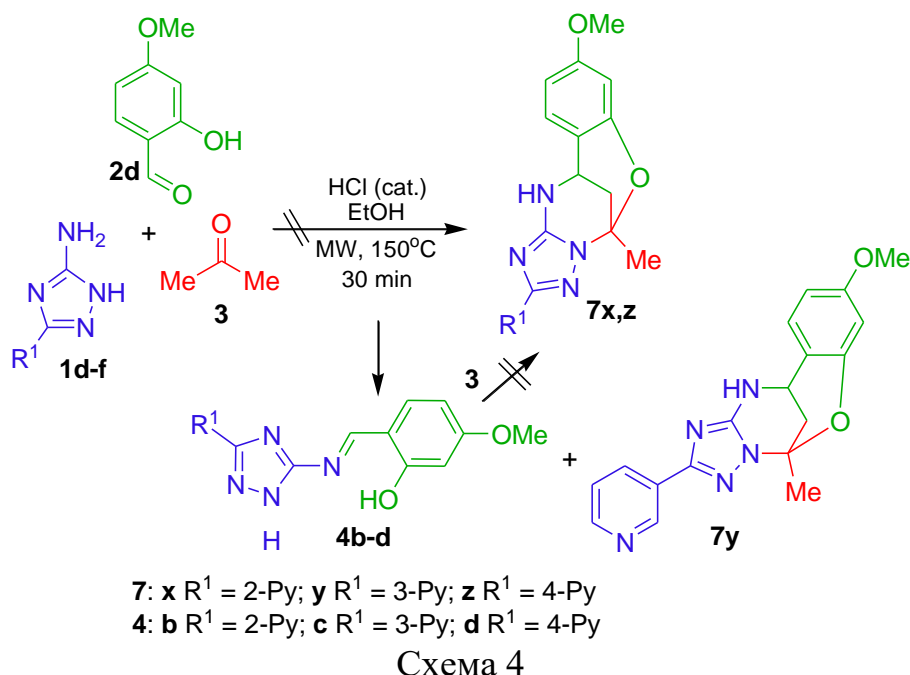
Таблиця 2

Виходи ряду похідних бензоксадіазоцину **7a-z**

Код	R ¹	R ²	Вихід, %	Код	R ¹	R ²	Вихід, %	Код	R ¹	R ²	Вихід, %
7a	Me	H	48	7j	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	9-Br	60	7s	3-Py	7-OMe	62
7b	Me	7-OMe	51	7k	Ph	H	52	7t	3-Py	7-OEt	60
7c	Me	7-OEt	55	7l	Ph	7-OMe	53	7u	4-Py	H	48
7d	Me	8-OMe	35	7m	Ph	7-OEt	55	7v	4-Py	7-OMe	53
7e	Me	9-Br	53	7n	Ph	Br	57	7w	4-Py	7-OEt	58
7f	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	55	7o	2-Py	H	52	7x	2-Py	8-OMe	лише 4
7g	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7-OMe	57	7p	2-Py	7-OMe	54	7y	3-Py	8-OMe	суміш з 4
7h	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	7-OEt	62	7q	2-Py	7-OEt	53	7z	2-Py	8-OMe	лише 4
7i	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	8-OMe	31	7r	3-Py	H	60				

Варіювання замісників у 3-аміно-1,2,4-триазолі дозволило не тільки розширити ряд синтезованих сполук, але й виявити межі застосування реакції, що у подальшому допомогло з'ясувати її механізм.

Найнижчі виходи спостережено при використанні 4-метоксисаліцилового альдегіду (**6d**) у реакціях з 5-алкілзаміщеними 3-амінотриазолами **1b,c** та ацетоном (сполуки **7d** та **7i**). З використанням цього альдегіду у реакціях з піридилпохідними 3-амінотриазолу лише у випадку R¹ = 3-Пу вдалося одержати очікуваний продукт **7y** у суміші з відповідною основою Шиффа **4**. В інших випадках (R¹ = 2-Пу, 4-Пу) було виділено лише відповідні основи Шиффа. Навіть нагрівання до 170°C протягом 1 години не сприяло утворенню сполук **7x** та **7z** (схема 4).



При використанні заміщених кетонів були отримані сполуки **8-10** із низькими виходами, причому у випадку метилетилкетону за допомогою препаративної ВЕРХ розділено суміш ізомерів **8a-c**, структуру яких додатково підтверджено за допомогою ядерного ефекту Оверхаузера (рисунок 2).

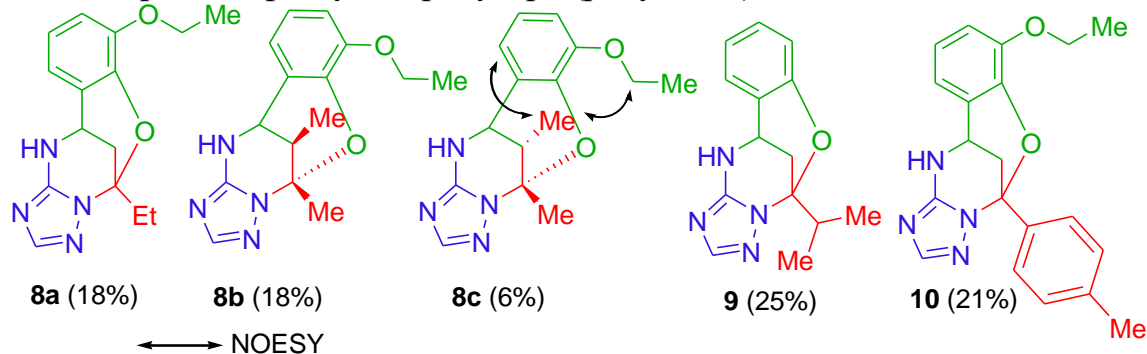


Рисунок 2. Будова сполук **8-10**.

Таким чином, ця багатокомпонентна реакція веде до продуктів будови **F** через інтермедіати **5**, які утворюються у м'яких умовах. Останні при нагріванні зазнають дегідратації з формуванням кисневого містку, перетворюючись на сполуки **6-10** (рисунок 2).

У **третьому** розділі подальше дослідження здійснено з використанням ацетооцевого естеру та його похідних у реакціях з 3-аміно-1,2,4-триазолом та ароматичними альдегідами. Реакцією з саліциловим альдегідом у м'яких умовах отримано тетрагідропіримідин **12a** (схема 5).

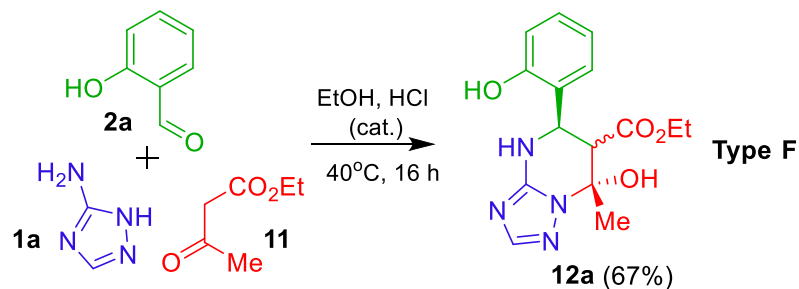


Схема 5

З часом у розчині в ДМСО сполука **12a** епімерізується за рахунок рухливості протону 6-СН з утворенням рівноважної суміші ізомерів **12a** та **12b**, де останній переважає (рисунок 3).

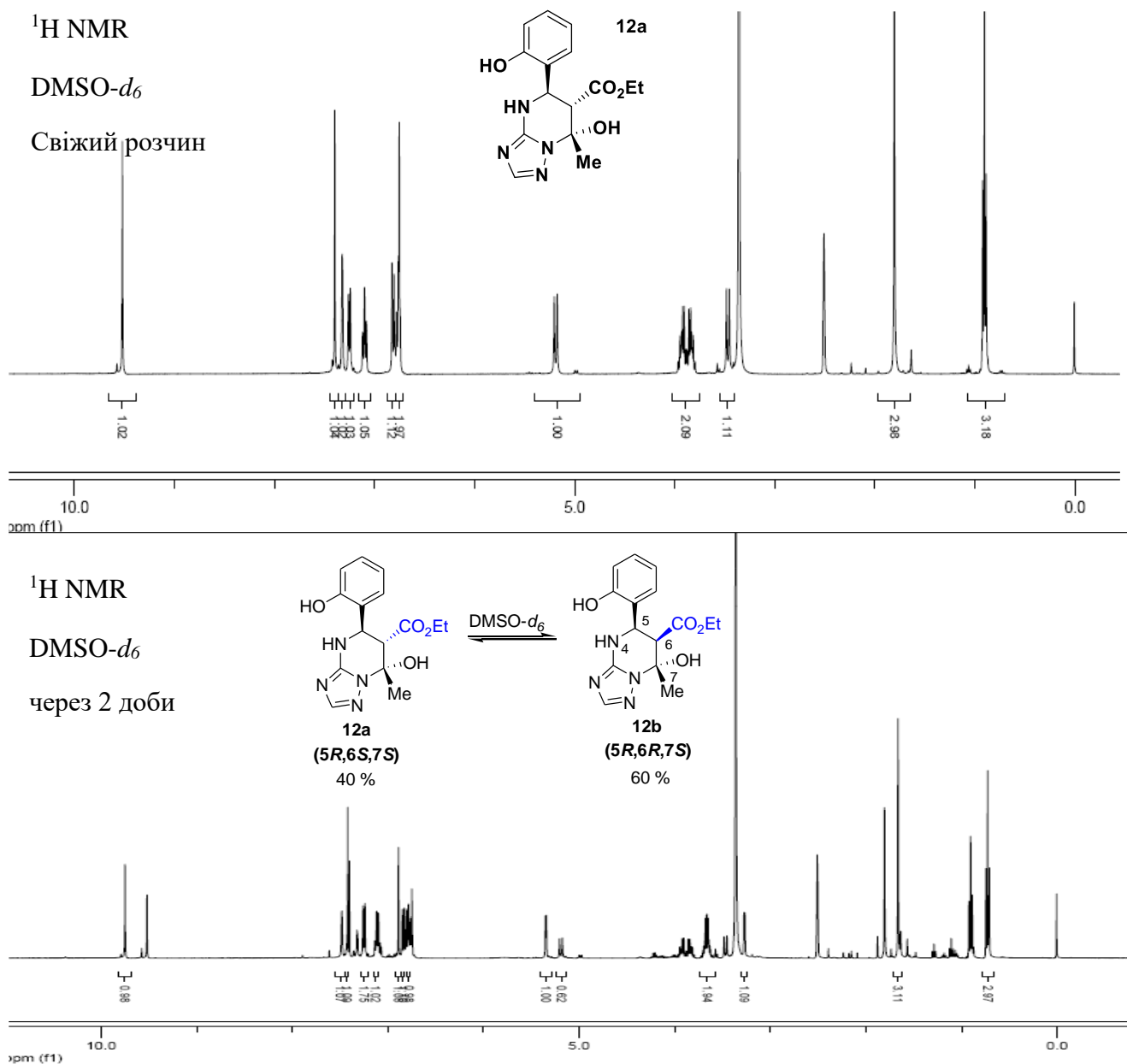


Рисунок 3. ¹H NMR спектри свіжого розчину сполуки **12a**, та того ж розчину через 2 дні. Будову ізомерів доведено з використанням спектрів двовимірної ЯМР.

З огляду на літературні дані (Shaabani *at al.*, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2006, 771) як продукти реакції можна було очікувати утворення сполуки **13 (E)**, або їхні дегідратовані похідні будови **A** (схема 1), які зазвичай утворюються у більш жорстких умовах. Перевіривши ці дані з використанням бензальдегіду, ми довели (схема 6), що як в етанолі в присутності HCl при 40°C (Метод I), так і у воді при кімнатній температурі (Метод II, умови з цитованої роботи: 4 години перемішування у воді при кімнатній температурі) утворюються лише сполуки **12c,d** (рисунок 4). Як показано на прикладі **12d**, у жорстких умовах (Метод III – мікрохвильовий нагрів в EtOH при 120°C впродовж 20 хв, або Метод IV –

кип'ятіння в ДМФА впродовж 10 хв) такі продукти зазнають дегідратації із перегрупуванням, утворюючи дігідротриазолопіримідини **14** будови А.

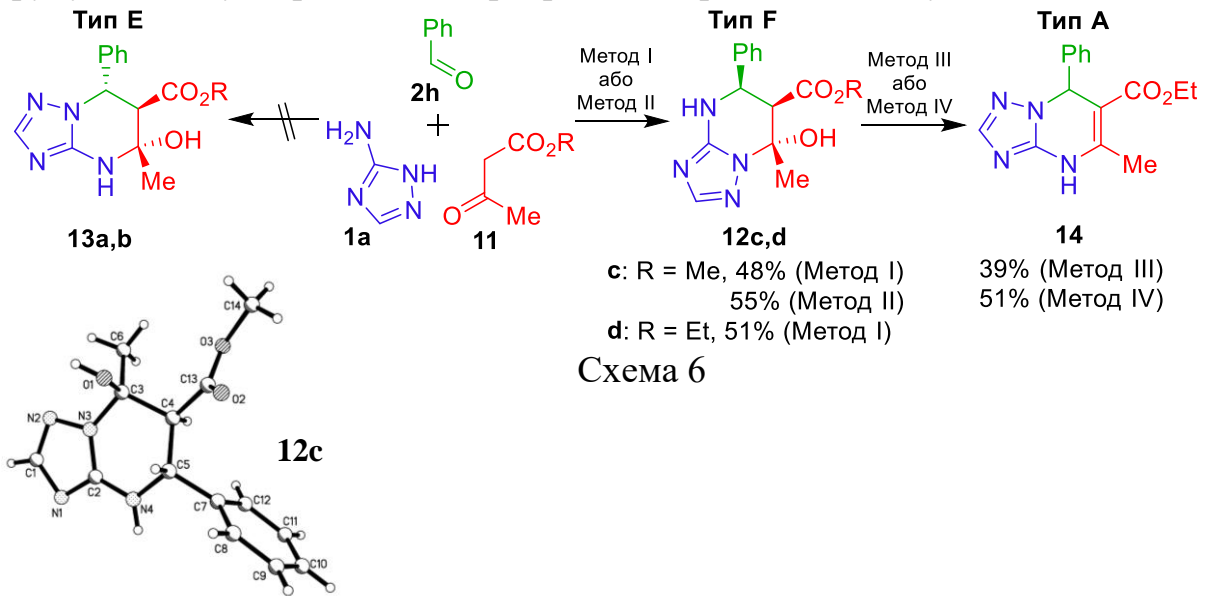


Рисунок 4. Результат РСД сполуки **12**.

Для запобігання епімеризації з метою отримання стабільних продуктів у подібній реакції був використаний ацетобутиролактон **15**, що привело до утворення спіропохідної дігідрофуранотриазолопіримідину **16a** в умовах Методу I з виходом 71%. Втім, Метод II виявився більш ефективним для синтезу сполуки **16a** (отримано вихід 87%), тому для синтезу речовин ряду **16a-i** ми використали цей більш «зелений» метод (схема 7, таблиця 3, рисунок 5). На відміну від сполук **12**, їхні аналоги **16** стабільні у розчинах ДМСО.

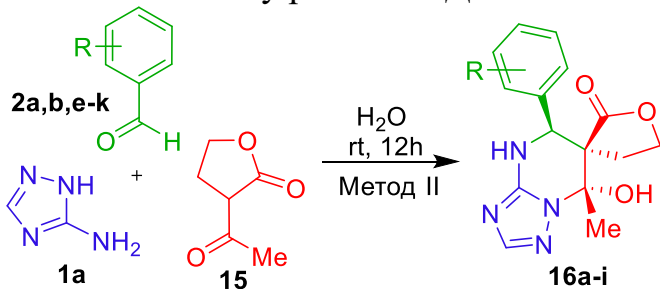


Схема 7

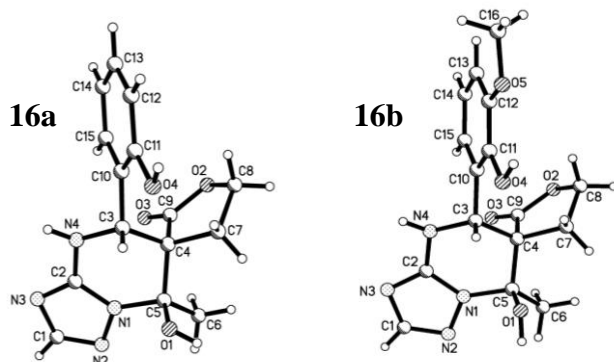


Рисунок 5. Результати РСД сполук **16a** та **16b**.

Таблиця 3.

Код	R	Вихід, %
16a	2-ОН	87
16b	2-ОН,3-OMe	80
16c	2-ОН,4-Me	84
16d	2-ОН,5-Me	78
16e	2-ОН,5-Cl	59
16f	2-ОН,5-Br	56
16g	2-ОН,5-I	43
16h	2-OMe	85
16i	2-OEt	73

Цікаво, що для визначення конфігурації стереогенних центрів спіропохідної **16a** комплекс ЯМР-методик, що включав NOESY, виявився таким, що вводить в оману, через наявність перехресних піків NOE між мультиплетом протонів у групі 7-CH₂ та синглетом 6-CH₃-групи (нумерація атомів як на ілюстрації результатів РСД).

Стало зрозуміло, що близька диспозиція цих протонів пов'язана не з *цис*-розташуванням груп 7-CH₂ та 6-CH₃, а їх конвергенцією через сильну деформацію конформації заміщеного тетрагідропіримідинового кільця. Правильно встановлена будова продуктів **16** дала ще один ключ до розуміння механізму цієї багатокомпонентної взаємодії.

У **четвертому розділі** висвітлено узагальнення отриманих експериментальних результатів та їх співставлення з літературними даними для висвітлення механізму багатокомпонентної реакції, що вивчається. Вплив замісників на перебіг реакції з ацетоном можна пояснити тим, що на першій стадії утворюється основа Шиффу **4**. Цей процес розпочинається вже при кімнатній температурі одразу після змішування вихідних компонентів. Сполуки **4** можуть бути легко виділені з реакційної суміші та часто супроводжують кінцеві продукти. Також реакція азометину **4a** з ацетоном в умовах трикомпонентної реакції при термодинамічному контролі приводить до формування бензоксадіазоцинів з виходами близькими до тих, що спостерігаються у трикомпонентній взаємодії. Також основа Шиффу **4** може розглядатися як аналог імінієвого інтермедіату в загальноприйнятому механізмі класичної реакції Біджинеллі.

Нуклеофільна атака електронозбагаченим єнольним атомом карбону електронодефіцитного азометану вірогідно відбувається через перехідний стан із розділенням зарядів, структура якого має бути близькою до інтермедіату **17** (схема 8). Зниження або втрата реакційної здатності азометинів **4b-d** напевно зумовлена взаємодією донорного замісника (MeO) з акцепторною азометиною ланкою, що підвищує електронну щільність на центрі нуклеофільної атаки, тим самим знижуючи реакційну здатність. У той самий час електронакцепторне піридинове кільце знижує електронну щільність на ендоциклічній аміногрупі триазолу, у свою чергу знижуючи її реакційну здатність для перетворення **18** → **5**, особливо у випадку сполук **4b,d**. Пряма кон'югація донорної та акцепторної груп термодинамічно стабілізує ці інтермедіати та підвищує бар'єр активації реакції, що проходить з розривом кон'югації. Внаслідок цього азометин **4c** проявляє знижену реакційну здатність, у той час як **4b,d** взагалі не вступають у реакцію з ацетоном.

З іншого боку *орто*-гідроксильний замісник також є електронодонорним, а також таким, що здатен утворювати внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з атомом азоту азометину, стабілізуючи цю молекулу. Тому можна було б очікувати, що реакційна здатність саліцилових альдегідів у таких перетвореннях мала бути зниженою. Але насправді вона підвищена. Саліцилові альдегіди легше реагують з ацетоном та 3-аміно-1,2,4-триазолом, ніж ароматичні альдегіди без *орто*-гідрокси групи. Для пояснення цього явища слід допустити, що перехідний стан реакції **4** → **5** схожий за будовою на інтермедіат **17**, але має значніший розподіл зарядів, тому внутрішньомолекулярний водневий зв'язок у ньому буде значно міцнішим та знижуватиме енергію активації комплексу більш ніж енергію основного стану, тим самим підвищуючи реакційну здатність саліцилових альдегідів. Роль кислотного каталізу може проявлятися у генерації єнольної форми ацетону, також початкове протонування піридинового атому азоту у триазолі може підвищувати здатність азометинового вуглецю до нуклеофільної атаки (**4** → **17**).

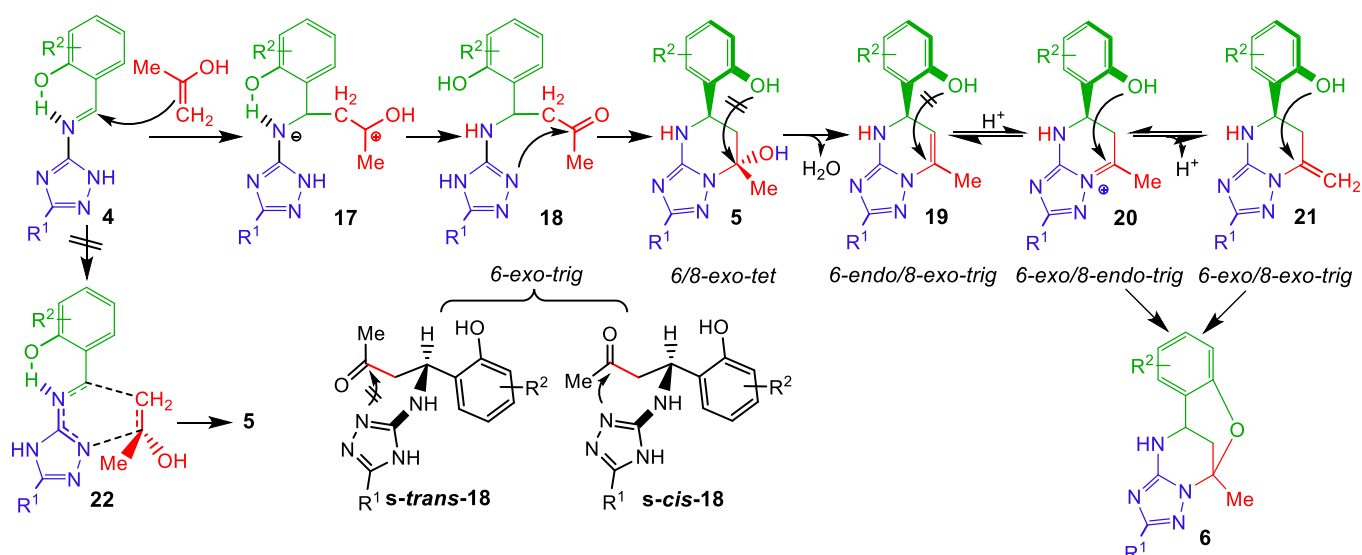


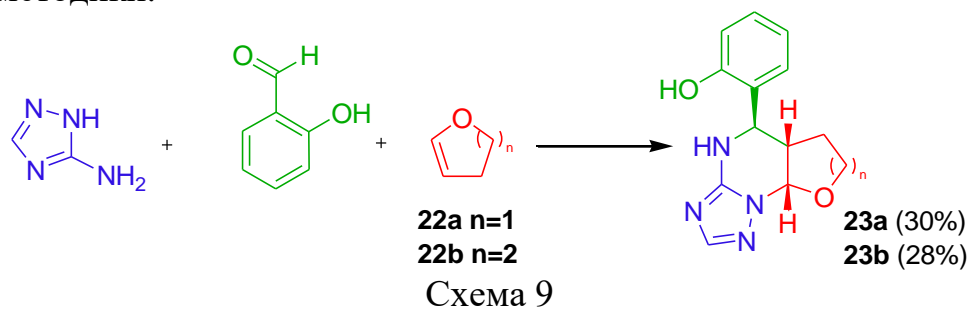
Схема 8

Замикання тетрагідропіримідинового кільця **5** проходить із одночасним формуванням двох хіральних центрів і відбувається стереоспецифічно, що підтверджено за допомогою ВЕРХ. В усіх літературних джерелах, де описано схожі реакції та будова продуктів реакцій типу **F** належним чином доведена, виділені лише ізомери з арильним або іншими об'ємними замісниками, розташованими в *anti*-позиції до гідроксильної групи. Теж саме стосується і продуктів **16a-i**. Тобто дана стереоспецифічна гетероциклізація повинна мати чітке стереохімічне підґрунтя, що має бути прояснено за допомогою запропонованого механізму. Реакція **18** → **5** може протікати через два ротамери, *s-trans*-**18** та *s-cis*-**18**, приводячи до двох відповідних діастереомерів. Згідно з загальноприйнятою теорією найбільш вірогідним шляхом атаки нуклеофілу є площина, ортогональна до площини молекули, в якій знаходиться карбонільна група, а додатний кут нуклеофільної атаки (α) $Nu \cdots C=O$ залишається незмінним та дорівнює куту Бюргі-Дунітса ($107 \pm 5^\circ$). У випадку ротамеру *s-trans*-**18** такий напрямок атаки приводить до стеричного напруження, у той час як у ротамері *s-cis*-**18** ніщо не заважає атаці під сприятливим кутом. Звичайна ротація навколо одинарного зв'язку C-CO (*s-trans*-**18** → *s-cis*-**18**) забезпечує сприятливе положення для замикання циклу та утворення єдиного діастереомеру **5** (схема 8).

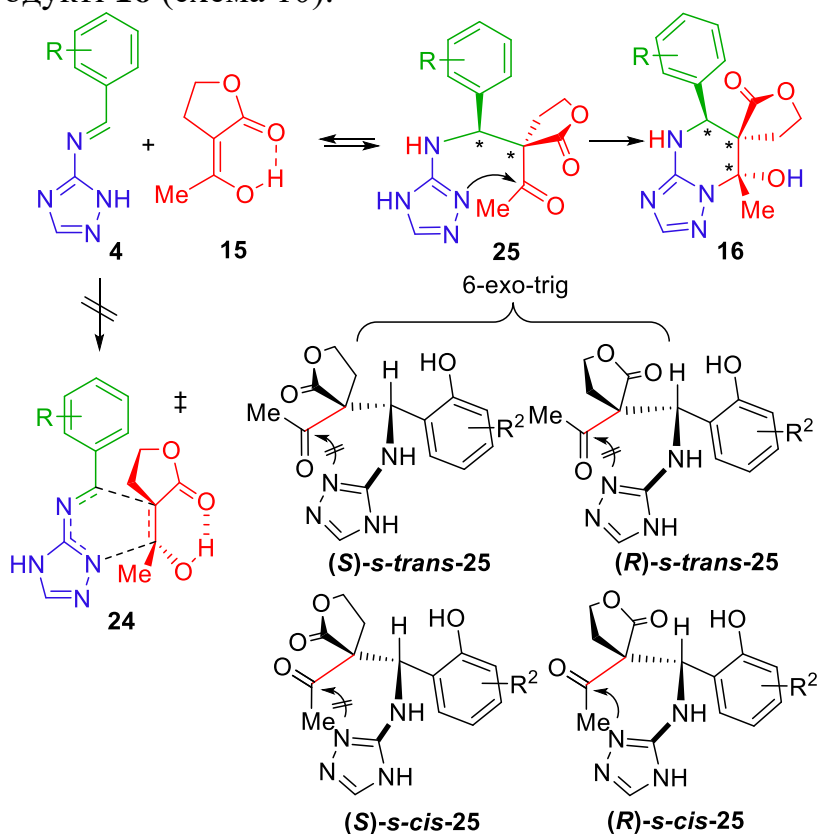
Подальше замикання кисневого містку також має відбуватися за правилами Балдвіна. Механізм подібної циклізації було запропоновано Светліком у роботах, присвячених даній гетероциклізації. Пряме перетворення **5** → **6** через атаку 6/8-*endo-tet* маловірогідне, тому що сприятлива траєкторія для тетраедричної циклізації (атака sp^3 атома) це атака під кутом α у 180° , а це неможливо для структури **5**. Аналогічно маловірогідна циклізація 6-*endo*/8-*exo-trig* через нуклеофільне приєднання (**19** → **6**), також через несприятливу траєкторію з кутом α , значно нижчим, ніж кут Бюргі-Дунітса. Тому для пояснення утворення бензоксадіазоцину **5** ми маємо припустити утворення протонованого інтермедіату **20** (який по суті є карбкатионом) або алкєну **21**, де нуклеофільна атака може проходити за сприятливою траєкторією. Таким чином, запропонований механізм реакції

відповідає надійним літературним даним та знайденим нами експериментальним фактам стосовно впливу замісників та стереохімічного контролю реакції (схема 8).

З метою перевірки можливості перебігу подібних конденсацій за участю енолів було досліджено реакції аналогів енольної форми карбонільних сполук у реакції з амінотріазолом та саліциловим альдегідом. Як такі аналоги було використано дигідрофуран **22a** ($n=1$), та дигідропіран **22b** ($n=2$), які після 48 годин кип'ятіння у метанолі з додаванням HCl утворювали сполуки **23a,b** (схема 9), структура яких була встановлена на основі сукупності даних ряду експериментів ЯМР, включаючи двовимірні методики.



Таким чином, подібні перетворення є принципово можливими. Але формування тетрагідропіримідинового циклу може здійснюватися через постадійний механізм або узгоджений (формальний механізм реакції Дільса-Альдера), через перехідний стан, подібний до **24**. В останньому випадку розташування замісників навколо подвійного зв'язку у дієнофілі (*Z*-/*E*-) повинно зберігатися і у продукті реакції. Цій вимозі не задовольняє стереохімія формування спіро-похідних **16**, тому що взаємне *cis*-розташування гідроксильної та карбонільної груп в енольній формі лактону **15** не зберігається у продукті **16** (схема 10).



Нуклеофільна атака електронозбагаченого енольного атома карбону азометинової групи приводить до формування інтермедіату **25**, що містить два хіральні центри. Дана стадія може бути оборотною, тому стереоконтроль продуктів має відбуватись на наступній стадії циклізації. Реакція **25** → **16** може проходити через 4 ротамери /діастереомери, будови яких відрізняються кутом оберту ацетильної групи (*s-cis*, *s-trans*) та відносною конфігурацією спіро-фрагменту. Гетероциклізація даних інтермедіатів може привести до чотирьох відповідних діастереомерів. Як зазначено вище, нуклеофільна атака карбонільної групи йде по траєкторії у площині, що містить карбонільну групу та перпендикулярна площині молекули, з кутом атаки $\text{Nu}\cdots\text{C}=\text{O}$, $107\pm 5^\circ$. Серед чотирьох можливих *b-exo-trig*-циклізацій лише структура (*R*)-*s-cis*-**25** відповідає прийнятній стеричній напруженості, тому єдиним продуктом циклізації є діастереомер **16** (схема 10).

Узагальнену картину шляхів перебігу реакцій із трьома вихідними сполуками, побудовану з використанням літературних даних та результатів, які отримано у цій роботі, зображено на схемі 11.

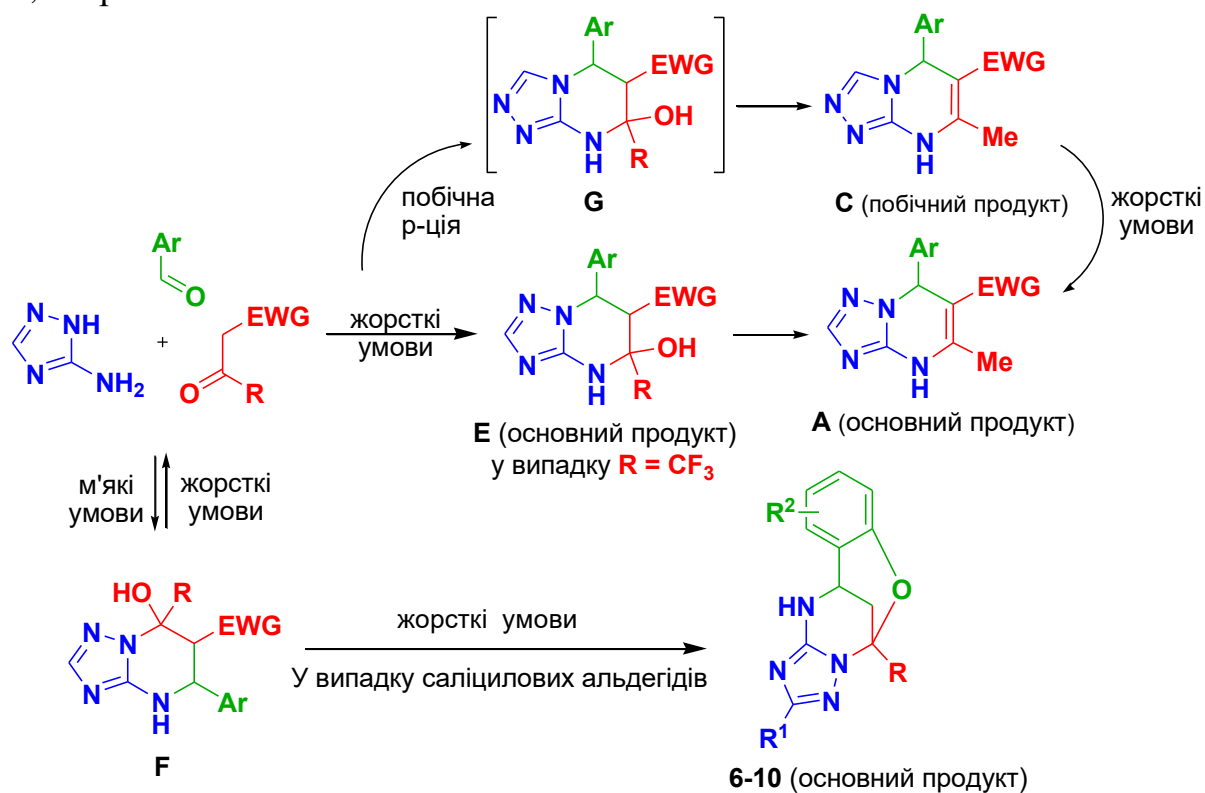


Схема 11

У п'ятому розділі наведено опис обладнання для синтезу й аналізу продуктів, методики синтезу та умови проведення реакцій, спектрометричних вимірювань та визначення фізико-хімічних характеристик. Наведено розроблені методики синтезу всіх отриманих сполук, їхні фізико-хімічні та спектральні характеристики.

ВИСНОВКИ

Встановлено закономірності перебігу багатокомпонентних взаємодій 2-аміно-1,2,4-триазолу з похідними саліцилового альдегіду та з кетонами або з естерами β -кетокарбонових кислот, які відбуваються за новим альтернативним напрямком, розроблено селективні методи одержання нових тетрагідротриазолопіримідинів та запропоновано механізми вивчених взаємодій.

1. Реакція амінотриазолу з саліциловими альдегідами та кетонами приводить до утворення похідних [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцинів; напрямок формування піримідинового циклу відповідає взаємодії альдегіда з екзоциклічним атомом азоту.
2. Керування напрямками взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону шляхом варіювання умов реакції дозволяє селективно отримувати: похідні азометину (двокомпонентна взаємодія), тетрагідропіримідини (у м'яких умовах) та бензоксадіазоцини (у жорстких умовах).
3. Донорний замісник в альдегідній компоненті знижує реакційну здатність, особливо у комбінації з акцепторними замісниками у амінотриазолі за рахунок стабілізації проміжної основи Шиффа.
4. Реакція амінотриазолу з ацетооцтовим естером та ароматичними альдегідами у м'яких умовах приводить до утворення 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у розчинах ДМСО зазнають епімеризації хірального центра 6-С-Н. Подальша дегідратація сполук, що не містять 2-ОН-групу, відбувається з перегрупуванням піримідинового гетероциклу та утворенням 7-арилдигідротриазолопіримідинів.
5. За реакцією амінотриазолів з альдегідами та 3-ацетилбутиролактоном у воді при кімнатній температурі без каталізатору отримано спіро-похідні тетрагідротриазолопіримідину. Встановлено, що реакція з похідними саліцилового альдегіду відбувається стереоспецифічно.
6. Механізм взаємодії амінотриазолів із саліциловими альдегідами та карбонільними сполуками включає:
 - утворення основи Шиффу;
 - нуклеофільну атаку азометинової групи електронозбагаченим атомом карбону енольної форми карбонільної сполуки;
 - замикання тетрагідропіримідинового циклу зі стереоспецифічним утворенням двох (у випадку з ацетоном) або трьох (у випадку з ацетилбутиролактоном) хіральних центрів;
 - у випадку використання ацетону в жорстких умовах утворюється ланка кисневого містка бензоксадіазоцину.
7. Стереоспецифічне формування усіх трьох хіральних центрів відбувається одночасно на стадії замикання тетрагідропіримідинового циклу. Завдяки стеричному напруженню лише один з чотирьох можливих ротамерів здатен утворити сприятливий кут атаки, що забезпечує стереоспецифічність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component / N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash**, K. S. Ostras, O. V. Zaremba, S. V. Shishkina, V. N. Baumer, O. V. Shishkin, S. M. Kovalenko, S. M. Desenko, E. V. Van der Eycken // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51, Is. 16. – P. 2095-2098. (Scopus). *Здобувачем синтезовано частину сполук, взято участь в постановці задачі, плануванні експериментів, обговоренні результатів.*

2. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile / **Yu. V. Sedash**, N. Yu. Gorobets, V. A. Chebanov, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, S. M. Desenko // RSC Advances. – 2012. – Vol. 2, Is. 17. – P. 6719-6728. (Scopus). *Здобувачем проведено пошук, систематизацію та аналіз літературних даних, проведено експеримент, взято участь у постановці задачі, обговоренні результатів та написанні статті.*

3. 5-(5-Bromo-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol / M. Kondratiuk, N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash**, M. K. Gümüş, S. M. Desenko // Molbank – 2016. – Vol. 2016, Is. 2. – P. M898. (Scopus). *Здобувачем взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.*

4. Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction leading to dihydrofuran-2(3*H*)-one spiro-derivatives of triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / M. K. Gümüş, N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash**, S. V. Shishkina, S. M. Desenko // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58, Is. 35. – P. 3446-3448. (Scopus). *Здобувачем синтезовано ряд (5'*S*,6'*S*,7'*S*)-7'-гідрокси-5'-(2-гідроксифеніл)-7'-метил-1-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідин]-2-онів, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.*

5. A modified Biginelli reaction toward oxygen-bridged tetrahydropyrimidines fused with substituted 1,2,4-triazole ring / M. K. Gümüş, N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash**, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, Is. 11. – P. 1261-1267. (Scopus). *Здобувачем взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.*

Публікації у зарубіжних спеціалізованих виданнях:

6. Chebanov V. A. Third component 1,3-dicarbonyl compound (with ureas: Biginelli reaction) / V. A. Chebanov, N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash** // Multicomponent Reactions 1. General discussion and reactions involving a carbonyl compound as electrophilic component (Ed.: T.J.J. Müller). Science of Synthesis Series – Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2014. – P. 29-66. *Здобувачем проведено систематизацію та аналіз літературних даних, взято участь у написанні рукопису.*

7. Седаш Ю. В. Аналоги енолов в трехкомпонентной конденсации с 3-амино-1,2,4-триазолом и салициловым альдегидом / **Ю. В. Седаш**, Н. Ю. Горобец, С. М. Десенко // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / под ред. В. Г. Карцева; Москва : Международный благотворительный фонд "Научное Партнерство", МБФНП, 2014. – Том 1. – С. 390-392. *Здобувачем проведено синтез (5R,5aR,8aR)-5-(2-гідроксифеніл)-1,5,5a,6,7,8a-гексагідрофуоро[3,2-e][1,2,4]-триазоло[1,5-a]піримідину та (5R,5aR,9aR)-5-(2-гідроксифеніл)-1,5,5a,7,8,9a-гексагідро-6H-пірано[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Трехкомпонентный синтез новой каркасной гетероциклической системы под действием микроволнового излучения / **Ю. В. Седаш**, К. С. Острась, С. В. Шишкина, Н. Ю. Горобец // IV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. 29 травня – 2 червня 2006 : тези доп. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 47. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Microwave-assisted multicomponent synthesis of highly substituted tetrahydropyrimidines / N. Yu. Gorobets, K. S. Ostras, **Yu. V. Sedash**, S. V. Shishkina, V. I. Musatov, S. M. Desenko // «Химия азотсодержащих гетероциклов (ХАГ – 2006)», 2-7 жовтня 2006 р. : тези доп. – Харків, 2006. – С. 72. *Здобувачем синтезовано частину сполук, взято участь в обговоренні результатів та підготовці повідомлення.*

10. Седаш Ю. В. Альтернативный подход к синтезу тетрагидроазолопиримидинов. / **Ю. В. Седаш**, К. С. Острась, Н. Ю. Горобец // «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» : I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 26-29 травня 2008 р. : тези доп. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 118. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Alternative direction in a Biginelli-like reaction applying 3-amino[1,2,4]triazole as urea component / N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash, K. S. Ostras, S. M. Desenko, E. V. Van der Eycken // 23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, September 9-13, 2008 : abstr. – Antwerp, Belgium. 2008. – P 197. *Здобувачем синтезовано частину сполук.*

12. Седаш Ю. В. Альтернативна направленість в реакції Біджинеллі з 3-амінотриазолом / **Ю. В. Седаш**, К. С. Острась, М. Ю. Горобець // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : – Ужгород. 2010. – С. 242. *Здобувачем взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та підготовці повідомлення.*

13. Седаш Ю. В. Реакция Биджинелли с использованием 3-амино-1,2,4-триазола / **Ю. В. Седаш**, К. С. Острась Н. Ю. Горобец // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012 р. : тези доп. – Харків, 2012. – С. 27. *Здобувачем проведено пошук, систематизацію та аналіз літературних даних, проведено експеримент, взято участь у постановці задачі, обговоренні результатів та підготовці повідомлення.*

14. Kondratiuk M. D. Protected salicylic aldehyde in Biginelli-like condensation using 3-amino-1,2,4-triazole / M. D. Kondratiuk, **Yu. V. Sedash**, N. Yu. Gorobets // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012) : VI International Conference. 12-16 November, 2012 : abstr. – Kharkiv, 2012. – P. 196. *Здобувачем взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів.*

15. Кондратюк М. Д. Проблема селективности трехкомпонентной конденсации производных салицилового альдегида, 3-амино[1,2,4]триазола и ацетона / М. Д. Кондратюк, **Ю. В. Седаш** // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 14-18 квітня 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 11. *Здобувачем взято участь в постановці задачі, обговоренні результатів.*

АНОТАЦІЯ

Седаш Ю.В. Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу с СН-кислотами та карбонільними сполуками. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія». – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню трикомпонентної конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолів з саліциловими альдегідами та СН-кислотами, встановленню закономірностей перебігу таких багатокомпонентних реакцій, їхньої хемо-, регіо- та стереоселективності, а також розробці методів одержання нових похідних триазолопіримідинів та встановленню механізмів даних перетворень.

У роботі знайдено нову спрямованість взаємодії, де, на відміну від літературних даних щодо реакції амінотриазолу з саліциловими альдегідами та кетонами, у розроблених м'яких умовах утворюються похідні 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів – продукти приєднання альдегіду до екзоциклічного атома азоту триазолу. Ці сполуки є інтермедіатами на шляху формування похідних [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцину в жорстких умовах мікрохвильового нагріву. Структуру ключового інтермедіату наряду зі структурою одного з представників ряду бензоксадіазоцинів було остаточно доведено за допомогою рентгеноструктурного дослідження та інших спектральних даних. Варіювання кетонів виявило межі застосування даного підходу обумовлені втратою стерео-, регіоселективності або зниженням реакційної здатності заміщених кетонів. Було розроблено загальну методику, яка дозволяє виходячи з ацетону, заміщених саліцилових альдегідів та 5-R-3-аміно-1,2,4-триазолів швидко отримувати похідні бензоксадіазоцину з варіабельними замісниками у триазольному та бензольному циклах. Заміна кетонів на ацетооцтовий естер у м'яких умовах також проходить за альтернативною направленістю з утворенням відповідних 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у розчинах ДМСО зазнають епімеризації хірального центра 6-С-Н та у випадку вихідних альдегідів, що не містять 2-ОН-групу, зазнають перегруповання у жорстких умовах з утворенням відомих 7-арилдигідротриазолопіримідинів – продуктів класичної направленості взаємодії.

Ключові слова: 3-аміотриазол, саліциловий альдегід, модифікована реакція Біджинеллі, багатокомпонентна реакція, механізм реакції.

АННОТАЦІЯ

Седаш Ю.В. Многокомпонентные реакции 3-амино-1,2,4-триазола с СН-кислотами и карбонильными соединениями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия». – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена исследованию трехкомпонентной конденсации 3-амино-1,2,4-триазолов с салициловыми альдегидами и СН-кислотами, выявлению закономерностей протекания таких многокомпонентных реакций, их хемо-, регио- и стереоселективности, а также разработке методов получения новых производных триазолопиримидинов и установлению механизмов данных превращений.

В работе найдена новая направленность взаимодействия, где, в отличие от литературных данных, в результате реакции аминотриазола с салициловыми альдегидами и кетонами, в найденных мягких условиях образуются производные 5-арилзамещенных тетрагидротриазолопиримидинов – продуктов присоединения альдегида к экзоциклическому атому азота триазола. Эти соединения являются интередиатами на пути образования производных [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадиазоцинов в жестких условиях микроволнового нагрева. Структуры ключевого интередиата и одного из представителей ряда бензоксадиазоцинов окончательно доказаны с помощью рентгеноструктурного анализа и набора спектральных данных. Варьирование кетонов выявило границы применения данного подхода, обусловленные потерей стерео- и региоселективности, либо снижением реакционной способности замещенных кетонов. Разработана общая методика, позволяющая исходя из ацетона, замещенных салициловых альдегидов и 5-*R*-3-амино-1,2,4-триазолов быстро получать производные бензоксадиазоцинов с переменными заместителями в триазольном и бензольном циклах. Замена кетонов на ацетоуксусный эфир в мягких условиях также проходит с образованием соответствующих 5-арилзамещенных тетрагидротриазолопиримидинов альтернативной направленности, которые в растворах ДМСО эимеризуются по хиральному центру 6-С-Н, а в случае исходных альдегидов, не имеющих 2-ОН-группы, продукты альтернативной направленности в жестких условиях подвергаются перегруппировке с образованием известных 7-арилдигидротриазолопиримидинов – продуктов классической направленности взаимодействия.

Ключевые слова: 3-аминотриазол, салициловый альдегід, модифіцирована реакція Біджинеллі, багатокомпонентна реакція, механізми реакцій.

ABSTRACT

Sedash Yu.V. Multicomponent reactions of 3-amino-1,2,4-triazole with CH-acids and carbonyl compounds. – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03. – «Organic chemistry». – V. N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The work is devoted to the study of the three-component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives with salicylic aldehydes and CH-acids (ketones, acetoacetic esters and 3-acetylbutyrolactone), its regularities, chemo-, regio-, stereoselectivity, development of methods for the preparation of new triazolopyrimidine's derivatives and the establishment of mechanism of these reactions.

Theoretically a reaction of 3-amino-1,2,4-triazole with aromatic aldehydes and CH-acids (ketones, acetoacetic esters and 3-acetylbutyrolactone) may lead to formation of at least eight products comprising two rows of isomers of tetrahydro- and dihydropyrimidine derivatives. At the time of setting aim for this dissertation, there were only four of these isomers reported in the literature. Different products were formed under the influence of various specific factors including the nature of the starting compounds and the reaction conditions and fixed in or isolated from the reaction mixture. One of these product types described in the vast majority of publications can be considered a classical reaction direction product, where the aldehyde component is bonded to the hydrazine endocyclic nitrogen atom of the triazole.

It was shown that in contrast to the literature data on the reaction of aminotriazole with salicylic aldehyde and carbonyl CH-acides the reaction with acetone under the mild conditions proceeds *via* alternative direction leading to stereospecific formation of 5-aryl-substituted tetrahydrotriazolopyrimidines, the products of the addition of aldehyde to the exocyclic triazole nitrogen atom are formed.

It is known that in case of salicylic aldehyde threecomponent condensation may not stop on the stage of dihydropyrimidine derivative, and proceed to the formation of benzoxadiazocines by addition of the 2-hydroxy group of salicylic aldehyde to the double bond of the dihydrotriazolopyrimidine derivative. Thus, obtained tetrahydro[1,2,4]triazolo[1.5-*a*]pyrimidines may be considered as intermediates in the formation of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]benzoxadiazocine derivatives under the harsh conditions under microwave heating. The key intermediate structure and the structure of a benzoxadiazocine representative were unambiguously confirmed by single crystals X-ray diffraction study in addition to other spectral data. Variation of ketones showed limitations of the reaction protocol due to the loss of the stereo- and regioselectivity or decreased reactivity of substituted ketones. A general procedure was developed for the synthesis of benzoxadiazocine derivatives with the use of acetone which made it possible to obtain derivatives with variable substituents in triazole and benzene cycles. The use of acetoacetic ester instead of ketones under mild conditions also leads to formation of the alternative products, corresponding 5-aryl-substituted tetrahydrotriazolopyrimidines, at which 6-C-H chiral center epimerizes in DMSO solution. In case of the aldehydes lacking 2-OH group such compounds under harsh conditions undergo rearrangement with the formation of the known 7-aryldihydrotriazolopyrimidines – products of the classical

reaction direction. However, the use of 3-acetobutyrolactone instead of acetoacetic ester made it possible to obtain stable spiro-derivatives of tetrahydrotriazolopyrimidine, where mobile proton at 6-C-H was replaced by an alkyl substituent. This made it possible to establish the stereochemistry of the formation of the tetrahydropyrimidine ring and to propose the mechanisms of alternative reactions pathways that could explain all the details of their course. Beside the obtained data on the studied reaction an interactions using 2,3-dihydrofuran and 3,4-dihydro-2*H*-pyran as models of enol forms of the carbonyl CH-acids were carried out mimicking one of the key stage of the studied reaction mechanism: interaction of the enol form with the Schiff base made from 3-aminotriazole and salicylic aldehyde. Another key stage is the stereospecific closure of the tetrahydropyrimidine ring proceeding within simultaneous formation of two (in the case of acetone) or three (in the case of acetylbutyrolactone) chiral centers. This stage is an intramolecular attack of the pyridine nitrogen atom of the triazole ring on the carbonyl group that can take place on the most favorable trajectory located in the plane orthogonal to the carbonyl group, at the Burgie-Dunitz angle, (α) Nu...C=O , which is equal to $107 \pm 5^\circ$. Due to the steric hindrances of the substituents, such angle is realized only in the conformations of intermediates, leading to the formation of the observed configuration of the tetrahydropyrimidine ring. The closure of the oxygen bridge is consistent with the mechanism known in literature.

Key words: 3-aminotriazole, salicylic aldehyde, modified Biginelli reaction, multicomponent reaction, reaction mechanism.