

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національна академія наук України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ткаченко Ірина Григорівна

УДК 547.859.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі
аліфатичних карбонільних сполук»**

02.00.03 – органічна хімія
(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ І.Г. Ткаченко

Науковий керівник: Комихов Сергій Олександрович, кандидат хімічних наук
старший науковий співробітник

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Ткаченко І.Г. Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (Хімічні науки). Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

Актуальність теми. Синтез нових частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту є перспективним напрямом в органічній хімії, адже широкий спектр біологічної активності представників цієї групи гетероциклів дозволяє ефективно використовувати їх для розробки лікарських засобів. При цьому орієнтирами у синтезі зазначених сполук мають бути сучасні принципи конструювання нових активних фармацевтичних інгредієнтів. Бажано, щоб у складі молекул потенційних лікоподібних сполук sp^3 -гібридизовані атоми вуглецю переважали над sp^2 -гібридизованими. Ці сполуки повинні задовольняти правилам Ліпінськи і бути придатними для подальшої хімічної модифікації. Втім, переважна більшість з відомих частково гідрованих азолопіримідинів має значні молекулярні маси через наявність бодай одного чи декількох арильних замісників, що ускладнює їх використання як білдинг-блоків. Суттєвою перешкодою на шляху до кандидатів у лікарські засоби є і низька водорозчинність цих сполук, адже вже на певному етапі постає питання їх біодоступності.

Отже, безперечно актуальним, однак майже нереалізованим є синтез дигідрозолопіримідинів з вузловим атомом азоту з лише аліфатичними замісниками і, як наслідок, з низькою молекулярною масою, що, у свою чергу, відповідає правилам Ліпінськи для лікоподібних сполук і надає

можливість використовувати їх як вихідні реагенти для подальшої цілеспрямованої хімічної модифікації, та в перспективі – конструювання нових сполук з прогнозованими властивостями.

Цьому якраз сприяє стрімкий розвиток синтетичних методів, що базуються на багатокомпонентних реакціях. Такий підхід значно підвищує варіативність замісників в цільових сполуках, а отже і наявність реакційних центрів для подальшої спрямованої хімічної функціоналізації. А у поєднанні із запровадженням принципів «зеленої хімії» щодо використання екологічно безпечних розчинників, зокрема води, та неklasичних методів активації хімічних процесів цей напрямок у хімії азотовмісних гетероциклічних сполук набуває певного теоретичного і практичного значення. Таким чином, дослідження багатокомпонентних реакцій на основі аліфатичних сполук у водному середовищі з метою одержання частково гідрованих азолопіримідинів, які не містять арильних замісників, є актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Дисертація присвячена розробці синтетичних підходів до отримання нових аліфатичнозаміщених частково гідрованих похідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту.

Спираючись на теоретичні засади з приводу вимог до потенційних лікоподібних сполук, аналіз відомих методів синтезу арилзаміщених азолопіримідинових систем, із залученням пріоритетних напрямів «зеленої хімії» (використання нетоксичних розчинників), нами був запропонований багатокомпонентний підхід до синтезу частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту з лише аліфатичними замісниками у водному середовищі.

Встановлено, що трикомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу або його похідних (2-карбметокси-, 2-трифлуорометил-) з аліфатичними альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками при 100°C у воді в умовах мікрохвильової, або термічної активації за відсутності будь-яких

катализаторів приводить до селективного утворення 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з високими виходами. Формальдегід вводили у реакцію у вигляді параформальдегіду, що виявилось зручніше з практичної точки зору, у порівнянні з розчином формаліну, та в той же час майже не вплинуло на час проведення взаємодії. За допомогою спектральних методів аналізу, зокрема ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії, мас-спектрометрії, елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії підтверджено формування саме 4,7-дигідропохідних одержаних триазолопіримідинів.

Введення в трикомпонентну конденсацію з аліфатичними альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками інших бінуклеофілів, а саме 5-аміно-2*H*-тетразолу та 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду у водному середовищі без застосування катализатора із застосуванням мікрохвильової чи термічної активації також привело до селективного формування 4,7-дигідротетразоло(-1,2,3-триазоло)[1,5-*a*]піримідинів.

У випадку багатоконпонентної взаємодії оцтового альдегіду з аміноазолами та трифлуороацетооцтовим естером у водному середовищі при 100°C в умовах мікрохвильової активації ми одержали 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротетразоло (-1,2,4-триазоло, -1,2,3-триазоло) [1,5-*a*]піримідини, тобто синтетичні попередніми 4,7-дигідропохідних азолопіримідинів. Останній етап дегідратації одержаних тетрагідропохідних відбувається в більш жорстких умовах.

Нами спростовано літературні дані щодо напряму трикомпонентної конденсації за участі 3-аміно-1,2,4-триазолу, малондинітрилу та циклогексанону, і достовірно встановлено реальний напрямок реакції та будову одержаного 7-аміно-4*H*-спіро(1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-1'-циклогексан)-6-карбонітрилу. За рахунок варіювання азольного фрагменту ми розширили набір синтезованих спіросполук. Встановлено, що трикомпонентна конденсація 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду з малондинітрилом та циклогексаноном приводить до утворення

спіропохідної 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину. Показано, що взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду з циклогексаноном та малонодинітрилом має протилежну спрямованість формування піримідинового циклу; дане явище пояснюється перегрупуванням Дімрота на одній зі стадій циклоконденсації за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду.

Встановлено, що на відміну від інших аміноазолів, взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та ацетилацетоном у воді відбувається як псевдоп'ятикомпонентна реакція із стехіометричним співвідношенням 2:1:2 та приводить до формування *біс*-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-їїл)-заміщених сполук. Варіювання умов реакції, зокрема, використання термічної активації, а також мікрохвильової та ультразвукової активації, не вплинуло на хід реакції. Утворення очікуваних «класичних» дигідропохідних не спостерігалось навіть у слідових кількостях.

В рамках вирішення однієї з задач даної роботи, а саме пошуку можливих шляхів хімічної модифікації одержаних азолопіримідинів, було досліджено деякі хімічні властивості синтезованих гетероциклічних сполук. Так, бромованням 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів при нагріванні з бромом в оцтовій кислоті були одержані 5-бромометилзаміщені похідні. Зауважимо, що останні зберегли дигідроструктуру і при цьому тепер мали дуже функціональну бромометильну групу. Надалі, монобромпохідні були введені у реакції нуклеофільного заміщення з аліфатичними та ароматичними амінами, що дозволило одержати амінометилзаміщені похідні 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Всі цільові сполуки одержані з високою чистотою, а їх будова підтверджена спектральними методами аналізу та рентгеноструктурними дослідженнями.

Окремі представники синтезованих частково гідрованих азолопіримідинів виявили антимікробну, протигрибкову, антиоксидантну

активність в дослідженнях *in vitro*, і це, у свою чергу, є підтвердженням передумов щодо синтезу потенційних біологічно активних сполук, та перспективності використання одержаних нами повністю аліфатичних заміщених азолопіримідинів з вузловим атомом азоту як білдинг-блоків для конструювання лікоподібних сполук із прогнозованими властивостями.

У дисертації *вперше*: (1) розроблені селективні синтетичні методики, що дозволяють з високими виходами отримувати широке коло дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які містять лише аліфатичні замісники; (2) одержані стабільні 5-гідроксипохідні аліфатичних заміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло, 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло, та 4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів; (3) взаємодією 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, циклогексанону та малонодинітрилу отримано спіропхідні 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину; (4) знайдено можливість бромовання 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів зі збереженням дигідроструктури гетероциклу; (5) вивчено реакцію 5-бромометил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з амінами, яка приводить до раніше синтетично недоступних амінометилзаміщених дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів; (6) виявлено нову псевдоп'ятикомпонентну реакцію – взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами, яка перебігає у співвідношенні 2:2:1 та приводить до утворення *біс*-пхідних 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину.

Практичне значення одержаних результатів: (а) суттєво розширені синтетичні можливості одержання дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів з низькою молекулярною масою, які задовольняють правилу Ліпінськи для лікоподібних сполук, і можуть бути використані як білдинг-блоки у конструюванні нових лікарських засобів; (б) розроблено низку методик синтезу нових сполук із застосуванням екологічно безпечного розчинника – води, що відповідає принципам «зеленої хімії»; (в) серед *вперше*

синтезованих сполук за допомогою скринінгу *in vitro* виявлені речовини з антимікробною, протигрибковою, антиоксидантною активністю.

Ключові слова: багатокomпонентні реакції, білдинг-блоки, правила Ліпінськи, «зелена хімія», мікрохвильова активація, 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідини, 4,5,6,7-тетрадигідроазоло[1,5-*a*]піримідини, стереоізомерія, реакційна здатність, біологічна активність.

ABSTRACT

Tkachenko I.G. New dihydro derivatives of azolopyrimidines based on aliphatic carbonyl compounds. – Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a Candidate of Sciences Degree in Chemistry: Specialty 02.00.03 – Organic chemistry (Chemistry). State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine; V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Relevance of the topic. The synthesis of the new partially hydrogenated azolopyrimidines with a nodal nitrogen atom is a promising area in organic chemistry because the wide range of biological activity of these heterocycles allows them to be effectively used for drug development. The guidelines in the synthesis of these compounds should be the modern principles of the newly active pharmaceutical ingredients construction. Preferably, the sp^3 -hybridized carbon atoms predominate over the sp^2 -hybridized atoms in the molecules of the potential drug-like compounds. These compounds should both meet Lipinski's rules and be suitable for further chemical modification. However, the vast majority of known partially hydrogenated azolopyrimidines have high molecular weights due to the presence of at least one or more aryl substituents, which complicates their use as building blocks. A significant obstacle on the way to candidates for medicines is the low water solubility of these compounds because the question of their bioavailability arises at some stage.

Therefore, the synthesis of dihydroazolopyrimidines with a nodal nitrogen atom with exclusively aliphatic substituents and, as a consequence, with low molecular weight, is undoubtedly relevant, but almost unrealized. Such substances will comply with Lipinski's rules for drug-like compounds, which should make it possible to use them as reagents for further targeted chemical modification, and in the future – for the construction of the newly compounds with predictable properties.

It is facilitated by the rapid development of synthetic methods based on multicomponent reactions. This approach significantly increases the variability of substituents in the target compounds, and hence the presence of reaction centers for further targeted chemical functionalization. In combination with the basic principles of green chemistry for using environmentally friendly solvents, including water, and non-classical methods of chemical processes activation, this direction in the nitrogen-containing heterocyclic compounds chemistry acquires some theoretical and practical significance. Thus, the study of multicomponent reactions based on aliphatic compounds in an aqueous medium to obtain partially hydrogenated azolopyrimidines, which do not contain aryl substituents, is an urgent task of modern organic chemistry.

The thesis is devoted to the development of synthetic approaches to obtain new partially hydrogenated azolopyrimidines with aliphatic substituents and the nodal nitrogen atom.

We have proposed a multicomponent approach to the synthesis of partially hydrogenated azolopyrimidines with a nodal nitrogen atom containing exclusively aliphatic substituents in an aqueous medium, based on the theoretical principles and the requirements for potential drug-like compounds, analysis of known methods for the synthesis of aryl-substituted azolopyrimidine systems, involving priority areas of "green chemistry" (use of non-toxic solvents).

It was found that the three-component reaction of 3-amino-1,2,4-triazole or its derivatives (2-carbomethoxy-, 2-trifluoromethyl-) with aliphatic aldehydes and

1,3-dicarbonyl compounds at 100°C in water under microwave conditions, or thermal activation in the absence of any catalysts led to the selective formation of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with high yields. Formaldehyde was introduced into the reaction in the form of paraformaldehyde, which proved to be more convenient from a practical point of view, compared with a solution of formalin, and at the same time had almost no effect on the reaction time. The formation of the 4,7-dihydrotriazolopyrimidines derivatives was confirmed by spectral methods of analysis, particularly ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, mass spectrometry, elemental analysis, and IR spectroscopy.

Introduction of other binucleophiles into three-component condensation with aliphatic aldehydes and 1,3-dicarbonyl compounds, namely 5-amino-2*H*-tetrazole and 1,2,3-triazole-4-carboxamide, in an aqueous medium without any catalyst under microwave or thermal activation also led to the selective formation of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

In the case of the multicomponent reaction of acetaldehyde with aminoazoles and trifluoroacetoacetic ester in an aqueous medium at 100°C under microwave activation, we obtained 5-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, i.e. synthetic precursors of 4,7-dihydro derivatives of azolopyrimidines. The dehydration of the tetrahydroderivatives obtained in more severe conditions took place.

We carried out a detailed study on the basis of the literature data on the direction of three-component condensation with 3-amino-1,2,4-triazole, malononitrile, and cyclohexanone, and reliably established the way of the reaction and the structure of the 7-amino-4*H*-spiro(1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-5-1'-cyclohexane)-6-carbonitrile obtained. Due to the variation of the azole fragment, we expanded the set of synthesized spiro-compounds. It was found that the three-component condensation of 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide with malononitrile and cyclohexanone led to the formation of a spiro-derivative of 1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine. It was shown that the interaction of 3-amino-1,2,4-

triazole and 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide with cyclohexanone and malononitrile have the opposite direction of the formation of the pyrimidine ring; this phenomenon is explained by the rearrangement of Dimroth at one of the stages of cyclocondensation with the participation of 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide.

In a further study, we have attempted to extend the proposed multicomponent approach and synthesized pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines using 3-amino-5-methylpyrazole to establish the scope and limitations of the three-component synthesis of azolopyrimidines in water. However, the multicomponent reaction of 3-amino-5-methylpyrazole, aliphatic aldehydes, and acetylacetone in water led to the selective formation of bis-(2,5,7-trimethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)-substituted compounds. Variation of the reaction conditions, particularly, the use of thermal activation, as well as a microwave and ultrasonic activation, did not affect the reaction course. The formation of the expected "classical" dihydroderivatives was not observed even in trace amounts. The reaction took place with a stoichiometric ratio of 2:1:2 of the starting reagents, i.e. it is pseudo-five-component reaction.

Some chemical properties of the synthesized heterocyclic compounds were investigated as part of the solution of one of this work tasks, namely the search for possible ways of chemical modification of the obtained azolopyrimidines. Thus, bromination of the obtained 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines under heating with bromine in acetic acid gave 5-bromomethyl-substituted derivatives. It is worth noting that the latter retained the dihydro structure and also had a very functional bromomethylene group. Subsequently, monobromine derivatives were introduced in the nucleophilic substitution reaction with aliphatic and aromatic amines, which allowed to obtain aminomethylene-substituted derivatives of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

All target compounds were obtained with high purity, and their structures were confirmed by spectral methods and X-ray diffraction study.

Some representatives of the synthesized partially hydrogenated azolopyrimidines showed antimicrobial, antifungal, antioxidant activity in the *in vitro* studies, which, in turn, confirms the theoretical preconditions for the synthesis of potential biologically active compounds, and the prospects for building blocks for the construction of drug-like compounds with predictable properties.

Practical importance of the results obtained: (a) synthetic possibilities of the obtaining dihydro- and tetrahydroazolopyrimidines with low molecular weight, which satisfy the Lipinski's rule for drug-like compounds and can be used as building blocks in the drug design, were significantly expanded; (b) a number of synthetic methods for the newcompounds using an environmentally friendly solvent – water, which met the principles of green chemistry, were developed; (c) some substances with antimicrobial, antifungal, antioxidant activity were detected by *in vitro* screening among the firstly synthesized compounds.

Key words: multicomponent reactions, building blocks, Lipinski rules, green chemistry, microwave activation, 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines, 4,5,6,7-tetrahydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines, stereoisomerism, reactivity, biological activity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Multicomponent synthesis in water of 7-unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their antimicrobial and antifungal activity / S. A. Komykhov, **I. G. Tkachenko**, V. I. Musatov, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // ARKIVOC. – 2016. – Vol. 2016, Is. 4. – P. 277-287. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті. Здійснено синтез декількох серій цільових сполук для проведення біологічних випробувань in vitro.*

2. New spiro derivative of dihydro-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine as a product of multicomponent reaction / E. S. Gladkov, S. M. Sirko, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, Is. 12. – P. 1139-1144. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою узагальнено літературні дані стосовно багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу, синтезовано нову цільову сполуку, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті.*

3. Acetic aldehyde in multicomponent synthesis of azolopyrimidine derivatives in water / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, E. S. Gladkov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55, Is. 4-5. – P. 392-396. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

4. In water multicomponent synthesis of low-molecular-mass 4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, V. V. Dyakonenko, V. N. Shvets, M. V. Diachkov,

V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 15. – P. 2390-2397. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

5. Unusual in water multicomponent reaction of 3-amino-5-methylpyrazole, acetylacetone and aldehyde / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // French-Ukrainian Journal of Chemistry. – 2019. – Vol. 7, Is. 1. – P. 90-95. (Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

Патенти України:

6. Патент 62958 Україна. Спосіб одержання 6-заміщених 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів / С. О. Коміхов, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді, **І. Г. Біла**. – № u201101459 ; заявл. 09.02.2011 ; опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18. – 4 с. *Здобувачкою запропоновано корисну модель синтезу 7-незаміщених 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів у водному середовищі, охарактеризовано нові цільові сполуки, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту патенту.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. 7-Unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1.5-*a*]pyrimidines as products of multicomponent condensations in water medium / **I. G. Bila**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, D. S. Sofronov, M. V. Diachkov, S. M. Desenko // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : VII International Conference, 9-13 November 2015 : abstr. – Kharkiv, 2015. – P. 17. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Ткаченко І.Г. Нові дигідропохідні азілопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук / **І. Г. Ткаченко**, С. О. Коміхов, М. В. Д'ячков // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 : тези

доповідей. – Полтава, 2016. – С. 61. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Синтез нових похідних азоло[1,5-*a*]піримідину, та їх біологічна активність / С. О. Комихов, **І. Г. Ткаченко**, А. О. Бондаренко, М. В. Д'ячков, В. М. Швець // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, 30-31 березня 2017 : тези доповідей. – Харків, 2017. – С. 171. *Здобувачкою здійснено синтез сполук для дослідження біологічної активності, та взято участь в обговоренні результатів, підготовці тексту повідомлення.*

10. Tkachenko I. G. Bromomethyl derivatives of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their modification / **I. G. Tkachenko** // Current chemical problems : II International (XII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, 19-21 March 2019 : abstr. – Vinnytsia, 2019. – P. 104. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Ткаченко І. Г. 3-Аміно-5-метилпіразол у багатокомпонентній взаємодії з альдегідами та ацетилацетоном у водному середовищі / **І. Г. Ткаченко**, С. О. Комихов // Актуальні питання хімії та інтегрованих технологій : Міжнародна науково-практична конференція присвячена 80-річчю кафедри хімії ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 7-8 листопада 2019 : тези доповідей. – Харків, 2019. – С. 72. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНИХ АЗОЛОПРИМІДИНІВ З ВУЗЛОВИМ АТОМОМ АЗОТУ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Ненасичені карбонільні сполуки в реакціях з α -аміноазолами	24
1.2. Багатокомпонентні конденсації аміноазолів з карбонільними сполуками.....	34
1.3. Аліфатичні заміщені частково гідровані похідні азолопіримідину з вузловим атомом азоту	44
Висновки до розділу 1	47
РОЗДІЛ 2. БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ АМІНОАЗОЛІВ З АЛІФАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ.....	48
2.1. Конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками	48
2.2. Багатокомпонентний синтез за участю 5-аміно-2 <i>H</i> -тетразолу	57
2.3. Трикомпонентна реакція 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, аліфатичних альдегідів та 1,3-дикарбонільних сполук.....	65
2.4. Багатокомпонентні реакції за участю малондинітрилу	69
2.5. Псевдо-п'ятикомпонентні конденсації на основі 3-аміно-5- метилпіразолу	76
2.6. Похідні 5-(бромометил)-4,7-дигідроазолопіримідинів	80
2.7. Дослідження біологічної активності отриманих сполук <i>in vitro</i>	83
Висновки до розділу 2	87
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	89

3.1. Умови спектрометричних вимірювань, встановлення фізико-хімічних характеристик	89
3.2. Рентгеноструктурні дослідження	89
3.3. Умови проведення досліджень з виявлення біологічної активності <i>in vitro</i>	91
3.4. Умови проведення мікрохвильових та ультразвукових експериментів	93
3.5. Синтез вихідних сполук	93
3.6. Синтез цільових сполук.....	94
Висновки до розділу 3	123
ВИСНОВКИ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

US	ультразвукове випромінювання
MW	мікрохвильове випромінювання
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (двомірний ядерний ефект Овергаузера)
r.t.	room temperature (кімнатна температура)
DMCO-d₆	дейтерований диметилсульфоксид
KCCB	константа спін-спінової взаємодії
РСА	рентгеноструктурний аналіз
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР ¹H	ядерний магнітний резонанс на ядрах водню
ЯМР ¹³C	ядерний магнітний резонанс на ядрах вуглецю
ЯЕО	ядерний ефект Овергаузера

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Синтез нових частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту є перспективним напрямом в органічній хімії. Стійкий інтерес до цих сполук пов'язаний з їх структурною аналогією з природною сполукою – пурином, що обумовлює пошуки серед цих гетероциклів представників із лікарськими властивостями. Частково гідровані похідні азолопіримідину з вузловим атомом азоту, невпинно приваблюють хіміків вельми широким спектром своєї біологічної активності, серед яких протипухлинна активність [1-3], протимікробна [4], антиоксидантна [4], інгібітори вірусу гепатиту В [5], блокатори кальцієвих каналів [6]. Варто відзначити, що незважаючи на вже досить велику бібліотеку нових синтезованих і описаних гідрогенізованих похідних азолопіримідинів, зацікавленість цим напрямком продовжує зростати. Ряд вимог до конструювання лікоподібних сполук викладені у теоретичних засадах, сформульованих у правилах Ліпінськи [7,8], і вони безперечно встановлюють орієнтири, якими керується хімія біологічно активних речовин. Бажано, щоб у складі молекул потенційних лікоподібних сполук sp^3 гібридизовані атоми вуглецю переважали над sp^2 гібридизованими. Також, такі сполуки повинні бути придатними для подальшої хімічної модифікації. Втім, переважна більшість з відомих частково гідрованих азолопіримідинів має значні молекулярні маси через наявність бодай одного чи декількох арильних замісників, що ускладнює їх використання як білдинг-блоків. Суттєвою перешкодою на шляху до кандидатів у лікарські засоби є і низька водорозчинність цих сполук, адже вже на певному етапі постає питання їх біодоступності.

Отже, безперечно актуальним, однак майже нереалізованим є синтез дигідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту з виключно аліфатичними

замісниками, і як наслідок, з низькою молекулярною масою, що у свою чергу відповідає правилу Ліпінського для лікоподібних сполук, і надає можливість використовувати їх як вихідні реагенти для подальшої цілеспрямованої хімічної модифікації, та в перспективі – конструювання нових сполук з прогнозованими властивостями.

Цьому якраз сприяє стрімкий розвиток синтетичних методів, що базуються на багатокомпонентних реакціях. Такий підхід значно підвищує варіативність замісників в цільових сполуках, а отже і наявність реакційних центрів для подальшої спрямованої хімічної функціоналізації. А у поєднанні із запровадженням принципів «зеленої хімії» щодо використання екологічно безпечних розчинників, зокрема води, та неklasичних методів активації хімічних процесів цей напрямок у хімії азотовмісних гетероциклічних сполук набуває певного теоретичного і практичного значення. Таким чином, дослідження багатокомпонентних реакцій на основі аліфатичних сполук у водному середовищі з метою одержання частково гідрованих азолопіримідинів, які не містять арильних замісників, є актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ д/р 0110U000487) та «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ д/р 0113U001412).

Метою і завдання дослідження. Головна мета роботи полягає у розробці синтетичних підходів до отримання нових аліфатичнозаміщених

частково гідрогенізованих похідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту.

Досягнення цієї мети передбачає вирішення наступних задач:

- синтез нових низькомолекулярних похідних дигідро- і тетрагідрозолопіримідинів з вузловим атомом азоту шляхом конденсації аліфатичних альдегідів, 1,3-дикарбонільних сполук, які не містять арильних замісників, з 3-аміно-1,2,4-триазолом та його похідними, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідом, 5-аміно-2*H*-тетразолом, 3-аміно-5-метилпіразолом;
- дослідження особливості перебігу реакцій залежно від будови альдегідів і 1,3-дикарбонільних сполук, температури та інших факторів, зокрема, впливу мікрохвильового та ультразвукового випромінювання;
- розробка препаративних методик синтезу низькомолекулярних дигідрозолопіримідинів з аліфатичними замісниками у водному середовищі на основі одержаних експериментальних результатів;
- встановлення будови, вивчення фізико-хімічних, хімічних властивостей та можливі шляхи модифікації синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження: багатокомпонентні реакції гетероциклізації аміноазолів, аліфатичних альдегідів, аліфатичних метиленактивних сполук з використанням екологічно безпечного розчинника – води, як метод синтезу нових конденсованих гетероциклічних систем з низькою молекулярною масою; їх властивості та хімічні перетворення.

Предмет дослідження – 3-аміно-1,2,4-триазол та його похідні, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, 5-аміно-2*H*-тетразол, 3-аміно-5-метилпіразол, аліфатичні альдегіди, аліфатичні метиленактивні сполуки.

Методи дослідження: органічний синтез з використанням термічної, мікрохвильової та ультразвукової активації, тонкошарова хроматографія та ВЕРХ, одно- і двовимірні спектроскопія ЯМР, елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія і рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна роботи:

у дисертаційній роботі **вперше:**

– розроблено селективні синтетичні методики, що дозволяють з високими виходами отримувати широке коло дигідро- та тетрагідрозолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які містять тільки аліфатичні замісники; синтезовано 59 раніше не описаних сполук;

– одержано стабільні 5-гідроксипохідні аліфатичних заміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло, 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло, та 4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів;

– взаємодією 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, циклогексанону та малонодинітрилу отримано спіропхідні 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину;

– знайдено можливість бромовання 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів зі збереженням дигідроструктури гетероциклу;

– вивчено реакцію 5-бромометилен-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з амінами, яка приводить до раніш синтетично недоступних амінометиленамінів дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів.

– виявлено нову псевдоп'ятикомпонентну реакцію – взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами, яка перебігає у співвідношенні 2:2:1 та приводить до утворення *біс*-похідного 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину.

Практичне значення одержаних результатів:

Суттєво розширені синтетичні можливості одержання дигідро- та тетрагідрозолопіримідинів з низькою молекулярною масою, які задовольняють правилу Ліпінського для лікоподібних сполук, і можуть бути використані як білдинг-блоки у конструюванні нових лікарських засобів.

Розроблено низку методик синтезу нових сполук із застосуванням екологічно безпечного розчинника – води, що відповідає принципам «зеленої хімії».

Серед вперше синтезованих сполук за допомогою скринінгу *in vitro* виявлені речовини з антимікробною, протигрибковою, антиоксидантною активністю.

Особистий внесок здобувача полягає в проведенні пошуку, аналізу та систематизації літературних даних, самостійному проведенні синтезу вихідних і цільових сполук та їх хімічної модифікації, вивченні закономірностей перебігу реакцій і оптимізації умов взаємодій, ідентифікації одержаних сполук, участі в обговоренні та узагальненні одержаних результатів, написанні публікацій, дисертації та автореферату.

Рентгеноструктурні дослідження проведені у відділі рентгеноструктурних досліджень та квантової хімії ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України спільно з к.х.н. Шишкіною С. В.

Автор вдячний науковому керівнику к.х.н., доц. Комихову С. О., а також д.х.н., проф. Десенку С. М., д.х.н., проф. Ліпсон В. В. і д.х.н., проф. Чебанову В. А. за допомогу в постановці завдання та обговоренні отриманих результатів, к.б.н. Мусатову В. І. за вимірювання спектрів ЯМР та к.х.н. Ващенко О. В. за реєстрацію мас-спектрів, співробітнику Запорізького медичного університету Д'ячкову М. В. за проведення біологічних випробувань нових сполук.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи було представлено на українських та міжнародних конференціях:

VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (м. Харків, 2015 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.), XXXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017),

II International (XII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists «Current chemical problems» (м. Вінниця, 2019 р.), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 80-річчю кафедри хімії ХНУМГ ім. О.М. Бекетова «Актуальні питання хімії та інтегрованих технологій» (м. Харків, 2019 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз, 1 патент України, та 5 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 144 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (115 найменувань); містить 51 схему, 11 рисунків і 6 таблиць. Обсяг основного тексту дисертації складає 108 сторінок.

РОЗДІЛ 1
МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНИХ
АЗОЛОПІРИМІДИНІВ З ВУЗЛОВИМ АТОМОМ АЗОТУ
(ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

На даний момент відомі два основних синтетичних підходи до одержання частково гідрованих азолопіримідинів:

- Взаємодія α -аміноазолів з ненасиченими карбонільними сполуками (двокомпонентні реакції);
- Багатокомпонентні конденсації аміноазолів із синтетичними попередниками ненасичених карбонільних сполук.

Обидва методи мають загальний характер, та забезпечують варіативність азольного фрагмента і замісників в широкому діапазоні. Таким чином, розгляд саме цих двох методів стало завданням даного огляду.

1.1. Ненасичені карбонільні сполуки в реакціях з
 α -аміноазолами

Найпоширенішим методом синтезу частково гідрованих азолоазинових систем є циклоконденсації з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками, оскільки вони вирізняються високою регіоселективністю, на відміну від взаємодії амінів з β -дикетонами та кетоетерами.

Перші повідомлення щодо отримання дигідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту за шляхом гетероциклізації α -аміноазолів з ненасиченими карбонільними реагентами, а саме – арилметилен- β -дикетонами або ж відповідними похідними ацетооцтового естеру, зустрічаються з середини 80-х років ХХ сторіччя [9-12]. В такий спосіб були отримані частково гідровані піразоло-, 1,2,4-триазоло-, тетразоло[1,5-*a*]- та імідазо[1,2-*a*]піримідини (схема 1.1).

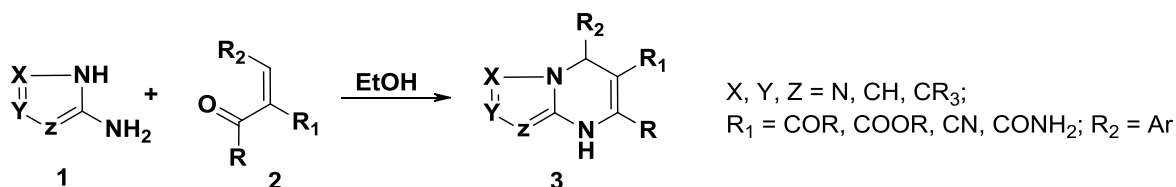


Схема 1.1

Якщо розглянути дані процеси, то можна побачити, що арилметиленипохідні ацетооцтового естеру беруть участь у взаємодії не як ненасичені ацилюючі агенти, а як α,β -ненасичені кетони [6,13,14]. Важливо зазначити, що естерна група в структурі продуктів конденсації зберігається. Так, внаслідок взаємодії арилметилениацетоацетатів **5** з 3-аміно-1*H*-піразоло-4-карбонітрилом **4** [15] утворюються 6-етоксикарбонілдігідропіразоло[1,5-*a*]піримідини **6** (схема 1.2).

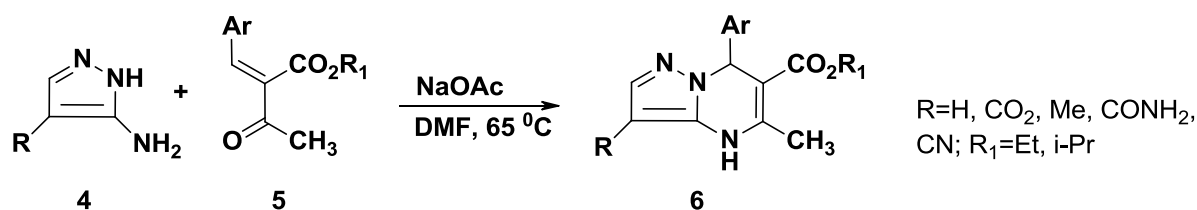


Схема 1.2

А у випадку взаємодії арилметилениацетоацетатів **7** з 2-амінобензімідазолом **8** або 4-аміно-5-карбамоїлімідазолом **10** відбувається формування 2-метил-3-етоксикарбоніл-4-арил-1,4-дигідропіримідо[1,2-*a*]бензімідазолу **9** і 2-метил-3-етоксикарбоніл-4-арил-1,4-дигідроімідазо[1,5-*a*]піримідину **11** [6,13,14] (схема 1.3). Будова сполук **9** підтверджена РСА.

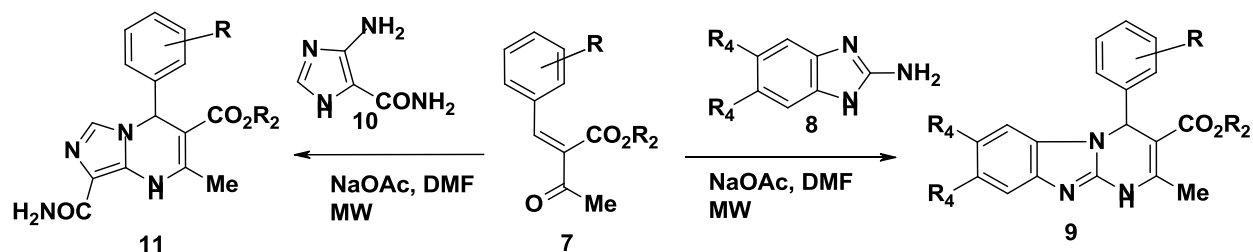


Схема 1.3

Структура наведених сполук близька до структури 1,4-дигідропіридинів, які є відомими модуляторами кальцієвих каналів, що

зумовило їх широке застосування в медичній практиці в якості дієвих коронарних вазодилаторів та антигіпертензивних засобів ще з середини 70-х років минулого сторіччя. Дослідження в цьому напрямку активно проводяться і по теперішній час [16-24].

Властивості ненасичених кетонів, а не ацилюючих реагентів, проявляють арилметилєнпiрєвинограднi кислоти **14** у реакцiях з 5-амiнотетразолом **12** и 2-амiнобензiмiдазолом **13** [25], про що свiдчить утворення 5-арил-5,8-дигiдротетразоло[1,5-*a*]пiримiдин-7- і 4-арил-1,4-дигiдропiримiдо[1,2-*a*]бензiмiдазол-2-карбонових кислот **15** і **16** вiдповiдно (схема 1.4).

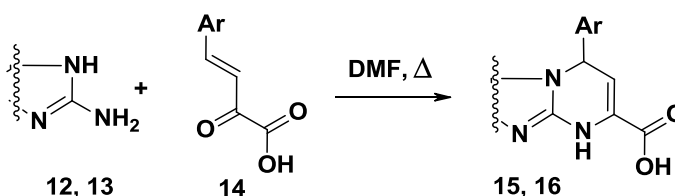


Схема 1.4

Особливу позицію серед ненасичених карбонільних 1,3-біелектрофілів посiдають α,β -ненасичені кетони. Особливості їх електронної будови зумовлюють широкі можливості їхнього застосування у синтезі різноманітних гетероциклічних систем. Унаслідок делокалізації електронної густини у єноновому фрагменті $C=C-C=O$ такі кетони поведуть себе як амбiдентні електрофіли, тому приєднання нуклеофільних частинок до них може бути реалізоване двома шляхами: атакою атому вуглецю карбонільної групи (1,2-приєднання), або ж атакою β -вуглецевого атому (1,4-приєднання).

Суттєві відмінності у структурі двох електрофільних центрів єнонів є причиною високої регіоселективності реакцій цих сполук як із моно-, так і з бiнуклеофілами [26].

Вiдомості про синтез дигiдрозолоазинiв, якi базуються на взаємодiї α -амiноазолiв та 2,3-ненасичених ароїльних сполук – халконiв, бензальацетонiв, бензальциклоалканонiв, в тому числі гiдрохлоридiв основ

Манніха, містяться у великій кількості публікацій [26-66]. Також варто відзначити, що реакції за участі цих реагентів, як правило, потребують досить жорстких умов (кип'ятіння у ДМФА, нітробензолі).

Особливу увагу автори зазначених праць [26-66] приділили питанням спрямованості та механізму циклоконденсації. За наявності у молекулі аміноазолу нееквівалентних ендоециклічних реакційних центрів у реакціях із α,β -ненасиченими кетонами теоретично можливе утворення чотирьох різних ізомерів. Проте, при вивченні великої кількості об'єктів при залученні надійних методів встановлення будови речовин (РСА, ЯМР ^1H та ^{13}C) було доведено, що практично реалізується лише одна спрямованість гетероциклізації, що відповідає взаємодії β -вуглецевого атома енонової системи з ендоециклічним реакційним центром в аміноазолі, а карбонільної групи – з аміногрупою [26-28,67]. З цього випливає, що розглядаючи реакції ненасичених кетонів з α -аміноазолами можна побачити «анти-скраупівську» модель взаємодії, бо ж класичний синтез Скраупа, з яким розглянутий процес має формальну аналогію, протікає через β -амінування ненасиченого кетону як першу стадію циклоконденсації. [68].

У випадку, коли в аміні наявні нееквівалентні ендоециклічні реакційні центри, постає питання про позиційну селективність алкілування. Розглянемо реакцію α -аміноіндолу **17** з халконом **18** [69]. В даному випадку місцем електрофільної атаки у пірольному циклі є не атом азоту, як спершу вважали, а вуглецевий реакційний центр, що приводить до утворення α -карболіну. **21** (схема 1.5).

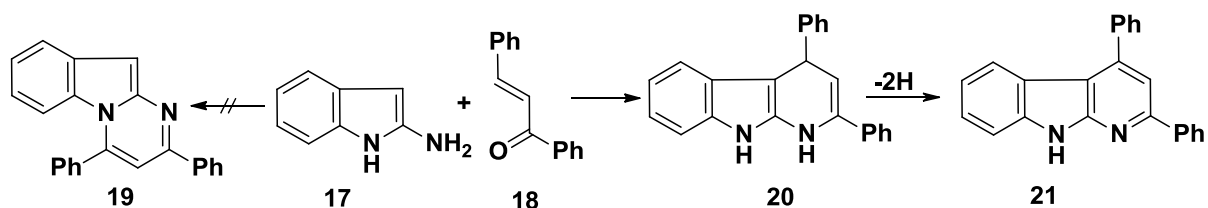


Схема 1.5

Але при цьому, як можна бачити, похідні 3-амінопіразолу **22**, які не містять замісника при C⁴-атому, навпаки, самі стають мішенями для алкілювання по атому азоту в реакціях з халконами та β-диметиламінопропіофенонами (схема 1.6) [31,52].

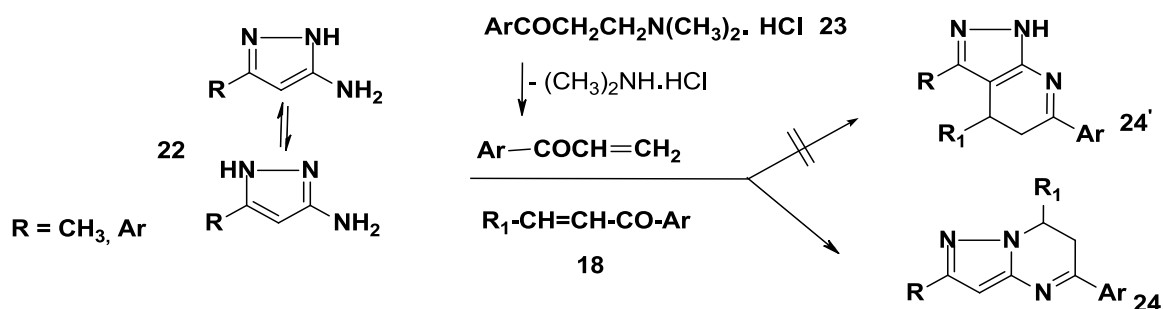


Схема 1.6

Встановлено, що подібна ситуація спостерігається у випадках взаємодії 5-арил-3-амінопіразолів **25** із тіокарбоксамідоциннамонітрилами **26**, які можна розглядати в якості тіоаналогів енонів. В результаті такого плинну реакції утворюються дигідропіразоло[1,5-*a*]піримідини **27** (схема 1.7) [70].

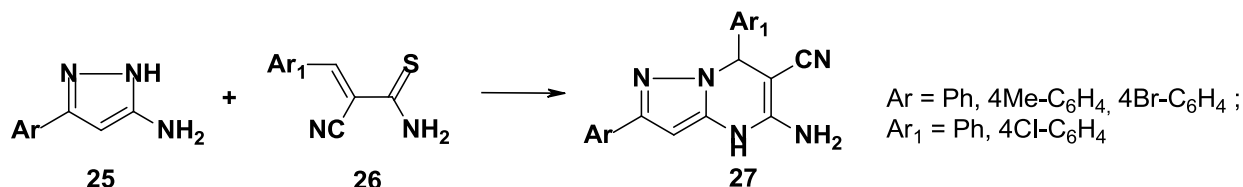


Схема 1.7

Зрозуміти причину утворення у вищезазначених реакціях азолопіримідинових, а не піридинових систем можливо, якщо взяти до уваги відмінність нуклеофільних властивостей «пірольного» атому індолу, який не піддається алкілюванню [68] від «піридинового» азоту у таутомері Б амінопіразолу.

Позиційна спрямованість конденсації 5-аміно-4R-піразолів **28** з 1-(2-трифторметилбензиліден)-1-нітропропан-2-оном **29** визначена наявністю замісника при C⁴-атому азолу [71]. Але є принаймні дві причини, через які приведена взаємодія заслуговує на увагу. По-перше, тому що вдалось

виділити β -аддукти **30**, які циклізуються у 5-нітродигідропіразоло[1,5-*a*]піримідини **31** при кип'ятінні в хлороформі (схема 1.8).

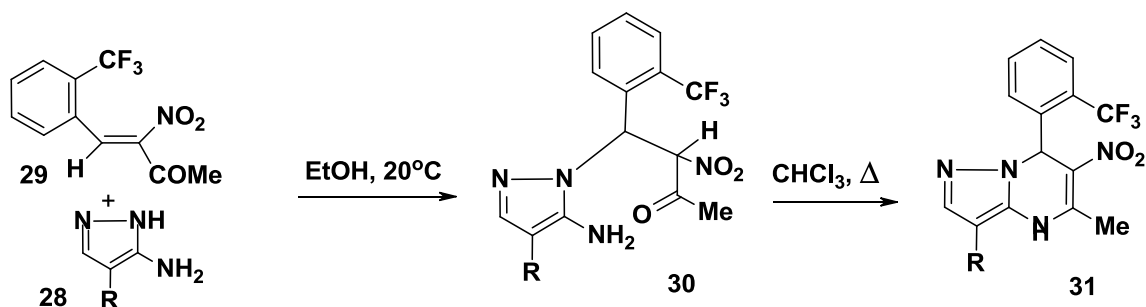


Схема 1.8

У більшості випадків подібні інтермедіати в реакціях за участі α,β -ненасичених кетонів не вдається зафіксувати. По-друге, через збереження дигідроструктури піримідинового циклу, зважаючи на наявність у ньому нітрогрупи, яка в свою чергу може проявляти себе окисником.

Утворення дигідропіразоло[3,4-*b*]піридинової системи **33** спостерігається в реакціях 3(5)-амінопіразолів **25** з α -ціанхалконами **32** (схема 1.9) [53].

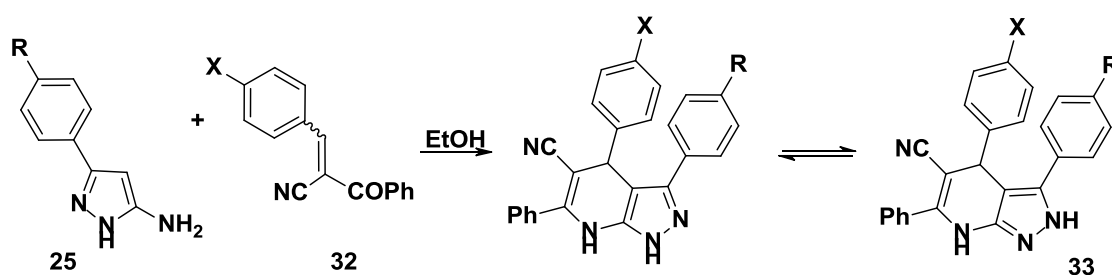


Схема 1.9

Безальтернативність позиційного напрямку конденсації N^1 -заміщених 5-амінопіразолів з халконами **18** і β -диметиламінопропіофенонами **34** приводить під час визначення будови продуктів реакції до необхідності вибору тільки між двома ізомерами. В усіх літературних джерелах на цю тему [31,55,56] достаменно доведено утворення піразоло[3,4-*b*]піридинів **37**, **38**, у яких замикання азинового кільця відбувається в результаті взаємодії C^4 -нуклеофільного центру аміна з β -вуглецевим атомом енонової системи, а аміногрупи – з карбонільною групою (схема 1.10).

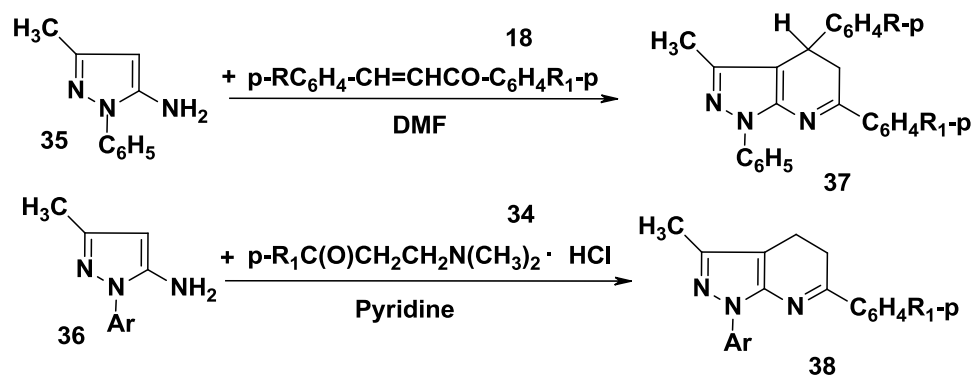


Схема 1.10

В той же час існує й декілька прикладів «скраупівської» спрямованості гетероциклізації. Один з них стосується взаємодії 3-аміно-4R-піразолів ($R=CO_2Et$, CN) з 3-аміно-1-феніл-2-бутен-1-оном в $AcOH$, який приводить до утворення 3-R-5-метил-7-фенілпіразоло[1,5-a]піримідину [72]. Другий відноситься до реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з 1-(3-диметиламінопропіоніл)-нафталіном, внаслідок якого був отриманий 5-(нафтил-1)-7,8-дигідро-1,2,4-триазоло[4,3-a]піримідин [73]. Проте, в обох випадках не надані надійні докази будови отриманих сполук.

Також описано реакції 2-амінобензімідазолу **13** з бензальацетоном **40**, халконом **18** і окисом мезитилу **39** [74], в яких спостерігаються обидві спрямованості взаємодії: «скраупівська» з бензальацетоном і «анти-скраупівська» з окисом мезитилу. При цьому з бензальацетоном виділений продукт β -амінування ненасиченого кетону **41**, який під дією $NaBH_4$ циклізується у 2-феніл-4-метилтетрагідропіримідо[1,2-a]бензімідазол **42**.

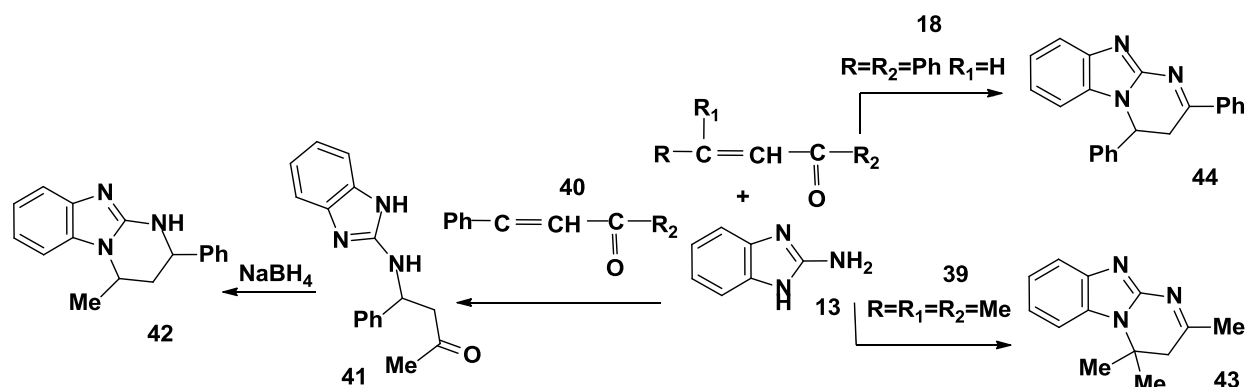


Схема 1.11

Проте спектральні характеристики цих сполук не співпадають з описаними в роботах [44,50,57], в яких будова 1,4-дигідропіримідо[1,2-*a*]бензімідазолів доведена РСА (схема 1.11).

Сумніви викликають і дані публікацій [75-77], які процитовано також в огляді [78], про утворення 5-(нафтил/ферроценіл)-7,8-дигідро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піримідинів, 2-(нафтил/ферроценіл)-1,4-дигідропіримідо[1,2-*a*]бензімідазолів, а також відповідних дигідропохідних піразоло[1,5-*a*]піримідинів та -[3,4-*b*]піридинів в реакціях 3-амінотриазолу, 2-амінобензімідазолу та 3(5)-амінопіразолів з нафталіновими і ферроценільними аналогами халконів. Наведені характеристики синтезованих сполук ($\nu_{C=N}$, колір і т. пл.) певно недостатні для надійної ідентифікації. А співвідношення повідомлень [75,76] з роботою [37] дозволяє припустити, що авторами обговорюваних робіт [75,76], напевно, були отримані продукти дегідрування очікуваних сполук.

В таких обставинах важливо підкреслити, що, не дивлячись на існування альтернативи у спрямованості циклізації 3-аміно-1,2,4-триазолу, реакції цього аміну з ненасиченими кетонами відбуваються, як правило, за участі N^2 азольного циклу [67,26]. Лише при підвищеній реакційній здатності енонів можна спостерігати втрату позиційної селективності електрофільної атаки, як це було зазначено у реакції 3-аміно-1,2,4-триазола **45** з дибензоїлетиленом **46** (схема 1.12) [40].

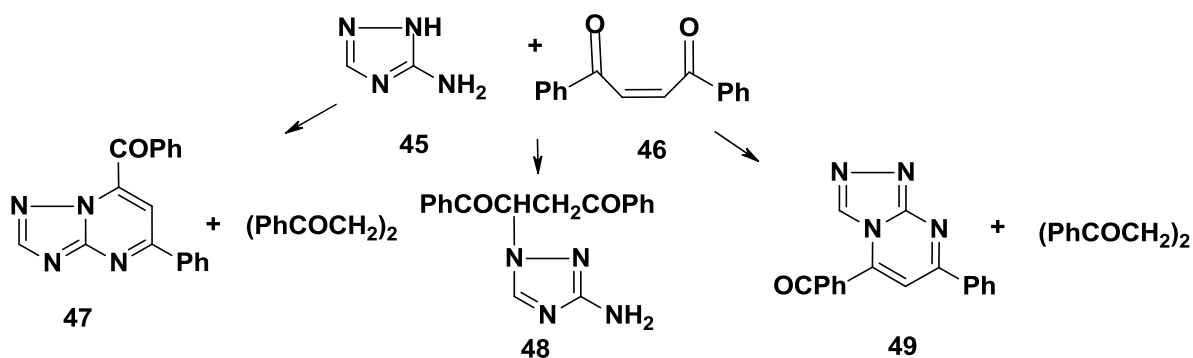


Схема 1.12

При цьому алкілування аміну ненасиченим кетоном відбувається по всім нуклеофільним центрам триазольного циклу. Один з утворених продуктів **48** не придатний для подальшої циклоконденсації. Те, що в розглянутій взаємодії не були отримані дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини, пояснюється здатністю дибензоїлетилену відігравати роль окисника, перетворюючись в процесі у дибензоїлетан [40].

Спрямованість у декількох напрямках взаємодії зазначена і для 1-(2,3,5-три-*O*-бензоїл- β -D-рибофуранозил)-3-(4-гідрокси)аніліно-2-пропен-1-она **50** в реакціях з 3-аміно-4-карбоксамідопіразолом **51**, до того ж продукт **52**, який утворюється внаслідок алкілування аміно- і конденсації карбонільної іміногруп, є домінуючим. Сполуки **54**, відповідної спрямованості, виявились єдиними продуктами і в реакціях енамінонового глікозиду з 3-(5)*R*-амінопіразолами **22** (*R*=H, Me). Визначення структур **52** і **53** проведено за допомогою даних спектрів ЯМР ^{13}C (схема 1.13) [79].

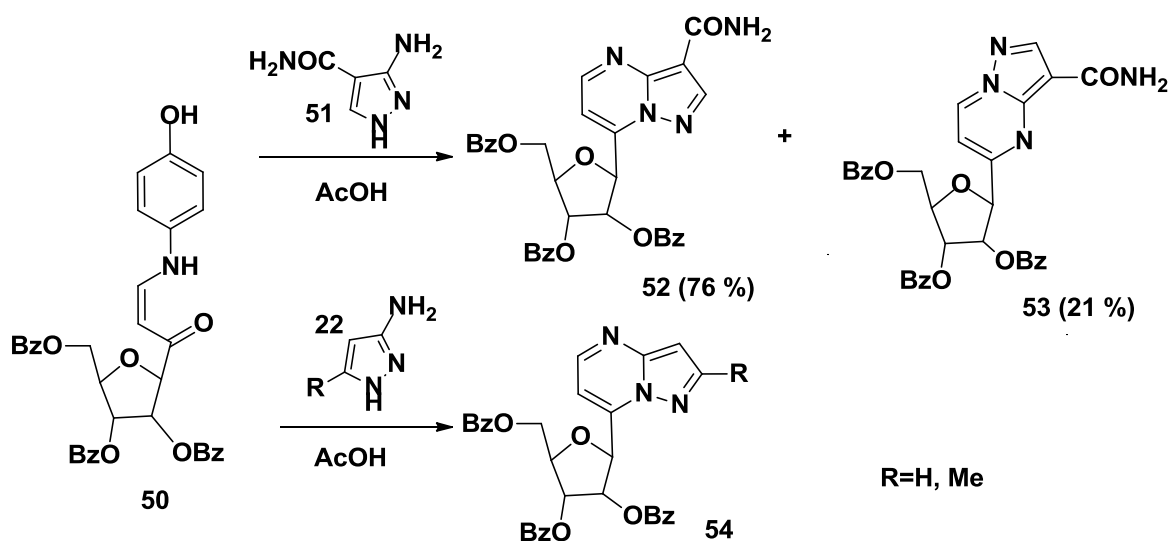


Схема 1.13

Для реакцій α,β -ненасичених кетонів з *орто*-диамінами характерна велика кількість напрямів утворення нового гетероциклу, під час яких можуть відбуватись різноманітні перегрупування та побічні процеси [80,26]. Реакції ненасичених кетонів з *орто*-ди- і триаміноазолами, що містять «гідразинну» аміногрупу, становлять для нас найбільший інтерес. На підставі

аналізу сучасних літературних джерел за цією темою встановлено, що на відміну від реакцій ароматичних *орто*-діамінів з халконами **18**, які призводять в основному до diazepінових похідних, діаміноазолі із N-аміногрупою не утворюють триазепінових систем [26,37,38,66,81]. Вперше можливість формування за допомогою діаміноазолів **55** конденсованих піримідинових **56**, а не триазепінових похідних надійно доведена у праці [29]. Зокрема було показано, що процес циклоконденсації супроводжується не тільки відщепленням молекули води, але й аміаку (схема 1.14).

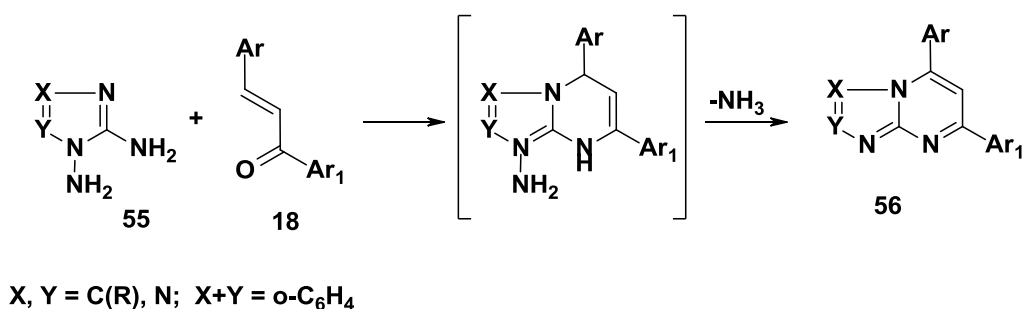


Схема 1.14

Аналогічний результат отриманий пізніше в реакції 3,4,5-триаміно-1,2,4-триазолу **57** з халконами **18** (схема 1.15) [38]. Довести будову продуктів реакції вдалося при здійсненні зустрічного синтезу. Наведений механізм такого напряму гетероциклізації передбачає формування дигідроазолопіримідинової системи із подальшою її гетероароматизацією шляхом елімінування N-аміногрупи.

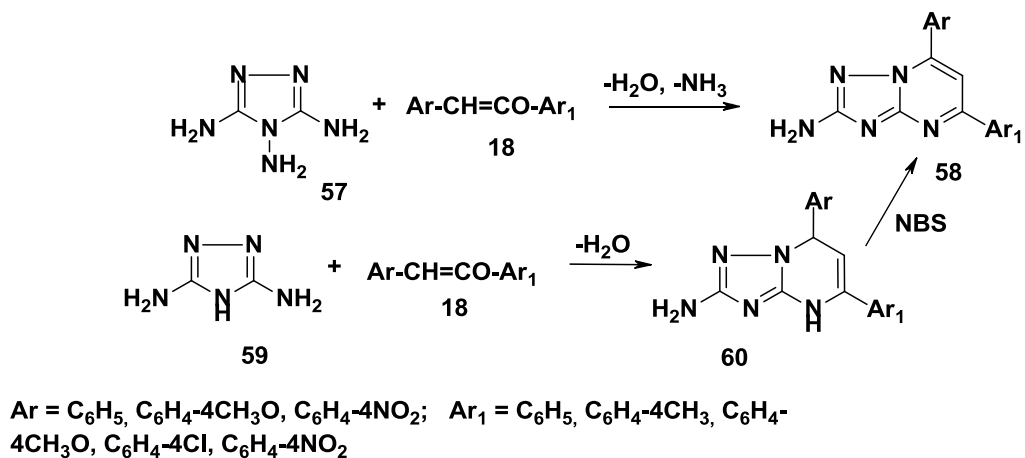


Схема 1.15

Властивості ненасичених кетонів в конденсаціях з 4-арил-1,2-діаміноімідазолами **62** виявляють β -ароїлакрилові кислоти **61**. За участі етанолу в якості реакційного середовища, реакція проходить через етап β -гетарилування ненасиченої сполуки ендциклічним атомом вуглецю діаміноазолу з утворенням стійких внутрішніх солей **63**, перетворити які в імідазо[1,5-*b*]піридазини **64** вдається лише при кип'ятінні в ДМФА (схема 1.16) [82].

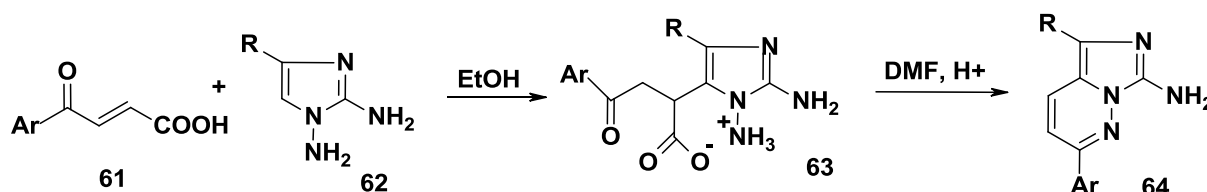


Схема 1.16

Таким чином, циклоконденсації за участі α,β -ненасичених кетонів відрізняються від розглянутих вище реакцій 1,3-дикетонів та кетоестерів більш високою селективністю і надають змогу спрямовано отримувати сполуки певної будови навіть за низької диференційованості електронних властивостей замісників в молекулі енону. При цьому напрямок реакції формування азинового ядра, в більшості випадків, є результатом взаємодії β -вуглецевого атома енону з ендциклічним атомом аміноазолу, а карбонільної групи – з аміногрупою.

1.2. Багатокомпонентні конденсації аміноазолів з карбонільними сполуками

Особливої популярності набули багатокомпонентні конденсації циклізації через високу варіабельність замісників, скорочення часу перебігу реакцій, зменшення трудомісткості синтетичних методик. Такі реакції також можуть поєднувати з використанням неklasичних методів активації (мікрохвильове та ультразвукове випромінювання).

Про утворення 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]- **68** та 5,8-дигідротриазоло[4,3-*a*]піримідинів **70** в реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолу з ацетооцтовим естером і ароматичними альдегідами як у традиційних умовах (EtOH, каталіз HCl), так і під дією НВЧ випромінювання, повідомляється в роботах [23,24] (схема 1.17).

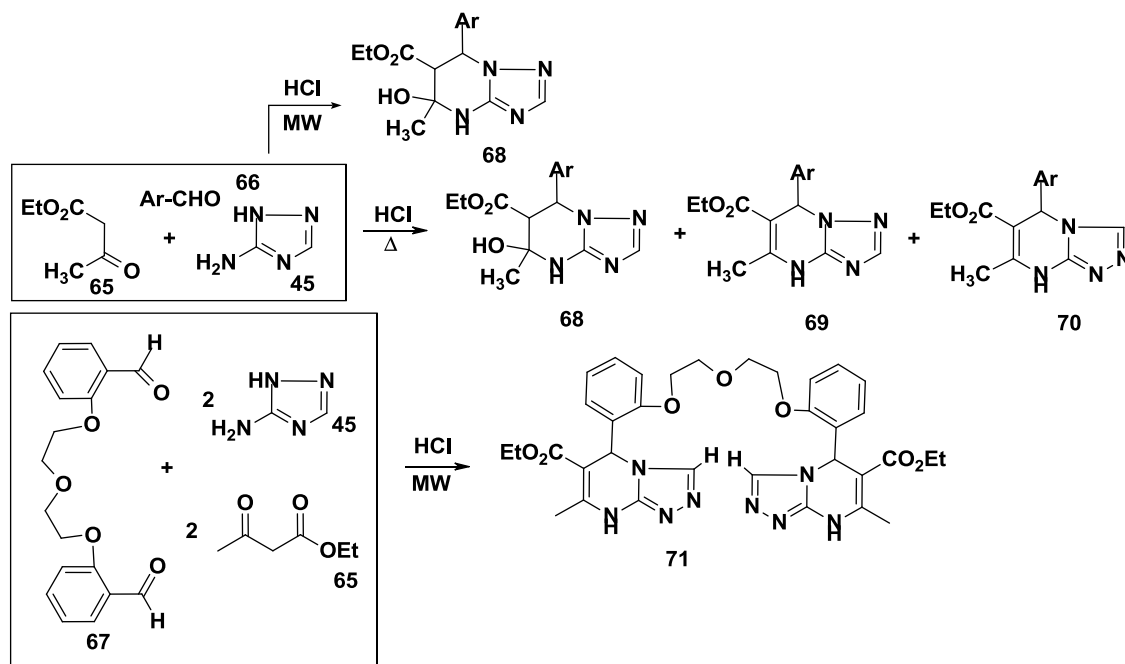


Схема 1.17

Між іншим, в умовах мікрохвильового випромінювання отримані індивідуальні сполуки, а при кип'ятінні – суміш тетрагідро- та дигідропохідних, які відрізняються ще й позиційною спрямованістю циклізації азольного компонента. Автори виділили синтетичні попередники дигідротриазолопіримідинів **69** – 5-гідроксипохідні **68**, а також продемонстрували можливість синтезу супрамолекулярних структур **71** з гетероциклічними фрагментами.

Варто відзначити і випадок завершення трьохкомпонентної конденсації ацетооцтового естеру **65** (ацетил ацетону **73**) з ароматичними альдегідами **66** і 2-аміно-5-арилімідазолом **72** на стадії утворення аддуктів Міхаєля **73**, які не вдалося перетворити ні в пірроло[1,2-*e*]імідазоли **74**, ні в імідазо[1,2-*a*]піримідини **76** (схема 1.18) [83].

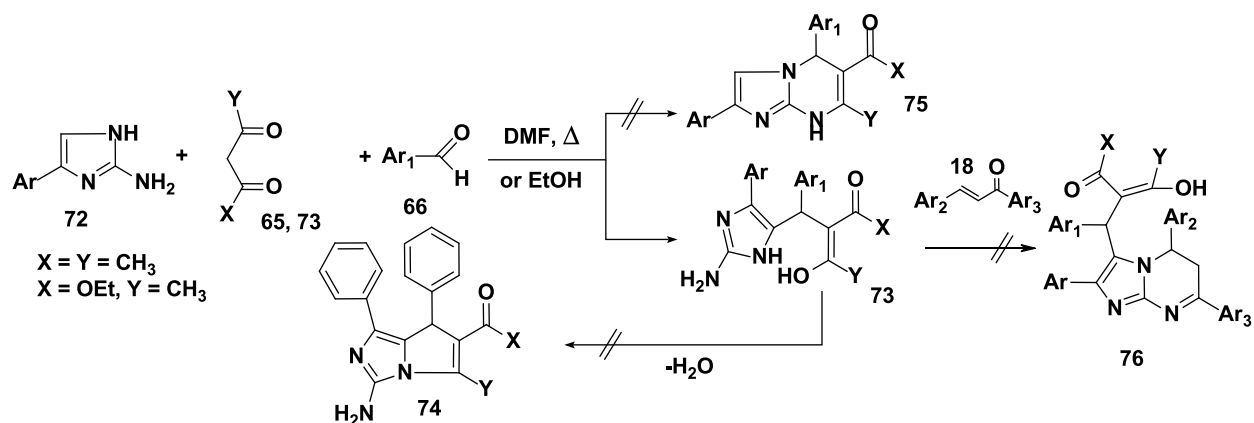


Схема 1.18

Розглянуті раніше реакції з 5-амінотетразолом **12** [25], які приводять до утворення 5-арил-5,8-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот **15** (схема 1.4), також можливо отримати за допомогою трьохкомпонентної конденсації амінотетразолу **12**, пірвіноградної кислоти **77** та бензальдегідів **66**. Проте продукти із залученням 2-амінобензімідазолу **13** в аналогічній реакції не були зафіксовані (схема 1.19).

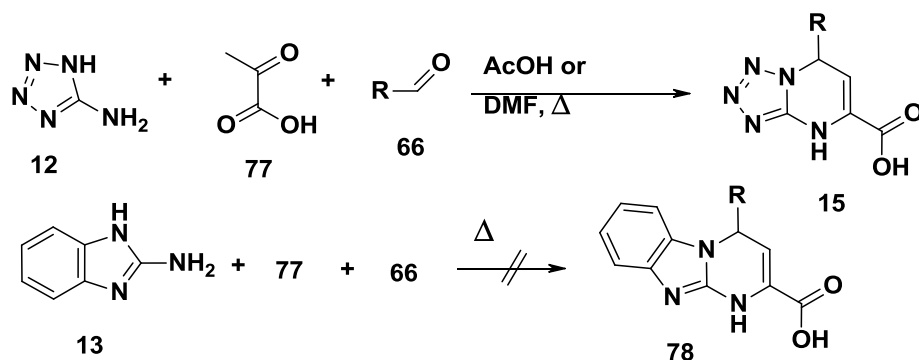


Схема 1.19

А 3-аміно-1,2,4-триазол **45** в таких умовах у середовищі оцтової кислоти утворює 7-арил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонову кислоту **79**, а в ДМФА внаслідок втрати позиційної селективності взаємодії в триазольному циклі, було зазначене формування суміші частково гідрованих триазоло[1,5-*a*]- і триазоло[4,3-*a*]піримідинкарбонових кислот **79**, **80**, які не вдалося розділити (схема 1.20) [84]

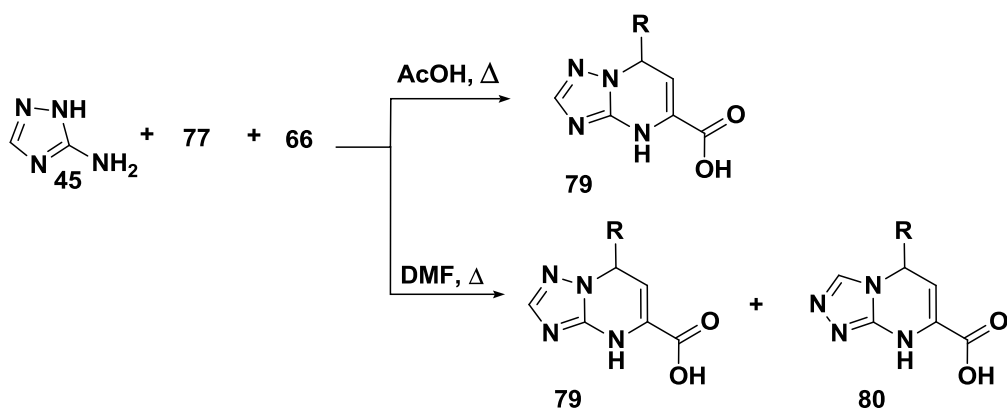


Схема 1.20

Гетероциклізації 3-амінопіразолу **22** з ненасиченими кетонами, яке супроводжується алкілуванням вуглецевого нуклеофільного центру, що приводить до замикання піридинового, а не піримідинового кільця, також відомі. В працях [55,56] описаний синтез 4-арилгексагідропіразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онов **82** в трьохкомпонентній конденсації 3-аміно-5R-піразола з ароматичними альдегідами **66** і димедоном **81**. Проміжними продуктами авторами були фіксовані відповідні арилметилідендимедони, які в результаті утворення β-аддуктів циклізувались у піразоло[3,4-*b*]хіноліни **82**. Спроба отримати ці ж самі сполуки, але з енамінона **83** з бензальдегідом виявилась безуспішною (схема 1.21). Будова піразоло[3,4-*b*]хінолінонов доведена за допомогою даних ЯМР ^1H , ^{13}C та РСА.

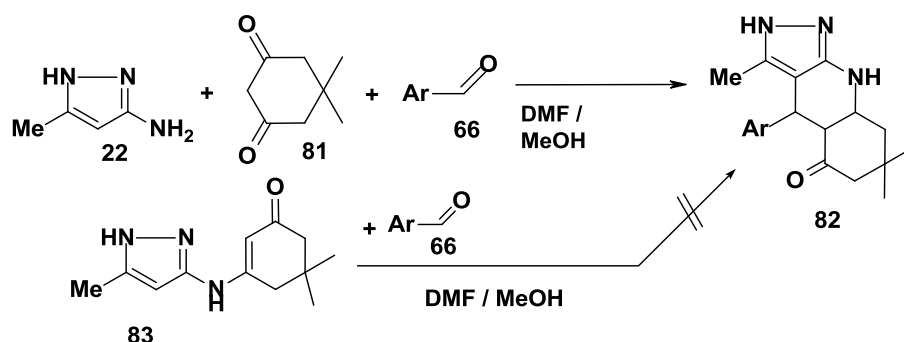


Схема 1.21

Трикомпонентна взаємодія 3-арил-5-амінопіразолів **25** з ароматичними альдегідами **66** і димедоном **81** за низької температури і ультразвукової активації завершується формуванням піразоло[5,1-*b*]хіназолінонов **84**. При

швидкому нагріві до 150°C в умовах НВЧ опромінення конденсація 3-метил-5-амінопіразолу з тими ж самими реагентами приводить до піразоло[3,4-*b*]-хінолінонів **85**. В таких самих умовах, але в присутності в реакційній суміші сильних основ (EtONa або *t*-BuOK), отримані 5а-гідрокси-3-феніл-4-арил-гексагідропіразоло[4,3-*c*]хінолізин-9-они **86**. Останні утворюються внаслідок розкриття карбоциклу і наступного перегрупування, ініційованих нуклеофільною атакою карбонільної групи сильною основою (схема 1.22) [83].

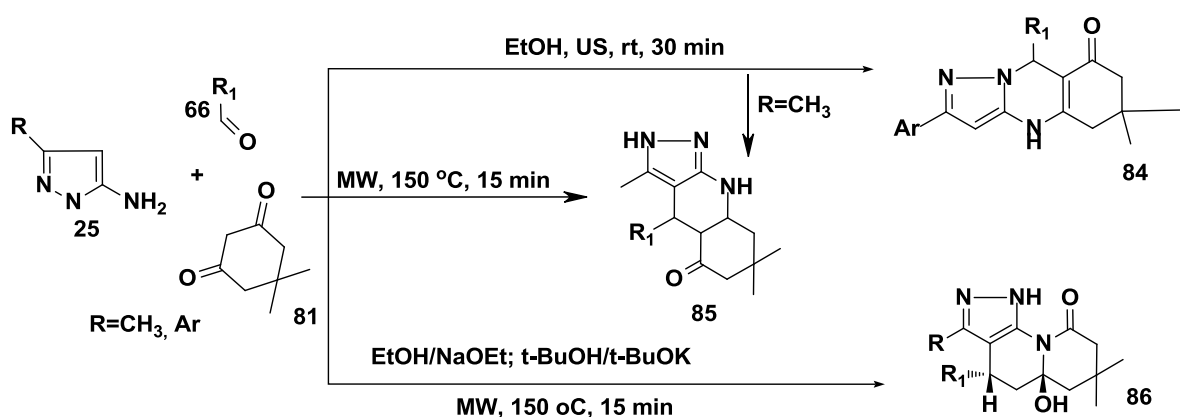


Схема 1.22

Заслужують на увагу повідомлення щодо реакцій аміноазолів із синтетичними попередниками ненасичених кетонів – альдегідами і кетонами або сумішами кетонів, які містять активовану метильну або метиленову групу. Сполуки, які при цьому утворюються, як правило, ідентичні продуктам взаємодії цих же бінуклеофілів з відповідними α,β -ненасиченими карбонільними реагентами. Якщо утворення останніх відбувається *in situ* (шлях **A**) (схема 1.23), циклізація проходить відповідно розглянутій вище спрямованості. До аналогічного результату приводить циклоконденсація ацетофенонів з азометинами (шлях **B**) (схема 1.23) [27,26,49,58]. Ці способи синтезу не мають самостійного значення. Проте відомі випадки, коли реакція протікає за принципово іншим механізмом (шлях **B**) і приводить до важкодоступних 4,5-дигідроізомерів [26,49,58]. При цьому в якості однієї з

карбонільних компонент конденсації може брати участь і ДМФА, який присутній в реакційній суміші як розчинник.

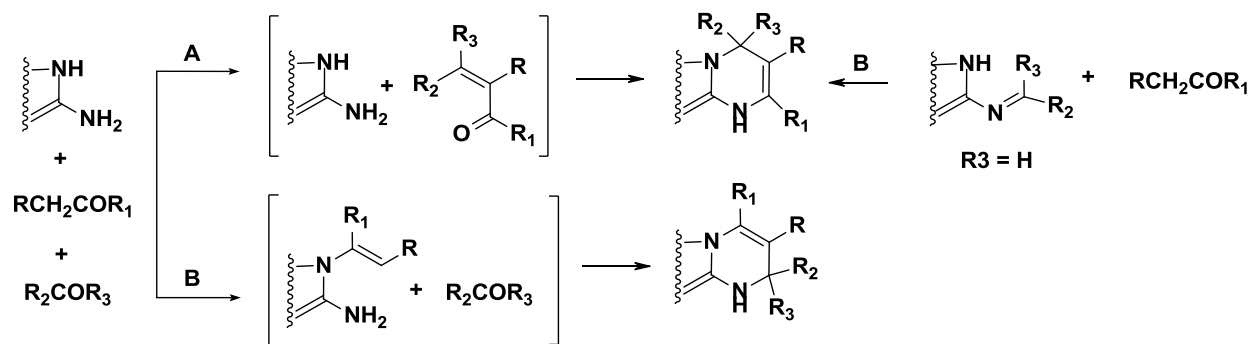


Схема 1.23

Прикладом реалізації напрямку **B** є отримання 4,5-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]хіназолінів **88** в реакціях 3-аміно- і 3,5-діаміно-1,2,4-триазолів з циклогексаноном **87** в мольному співвідношенні 1:2 (схема 1.24) [58].

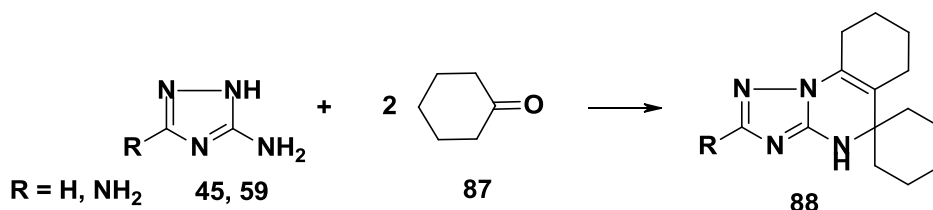


Схема 1.24

В той же самий час, в конденсаціях 5-амінотетразолу **12** як із циклогексиліденциклогексаноном **89**, так і з циклогексаноном **87** спостерігалось утворення тієї ж самої сполуки **90** (схема 1.25), будова якої підтверджена РСА [62,63].

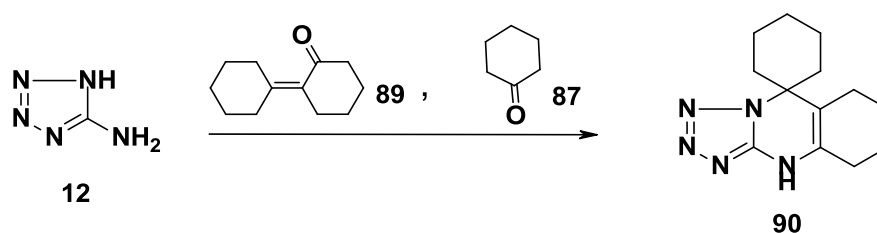


Схема 1.25

На думку авторів [62] таку різницю в будові кінцевих продуктів взаємодії циклогексанону з 5-амінотетразолом і 3-аміно-1,2,4-триазолом варто пов'язувати з вираженою здатністю похідних тетразолу до перегрупування через відкриту азидну форму. Перегрупування пов'язує

ізомерні системи, які відрізняються положенням замісників в піримідиновому циклі, а її напрямок вказує на більшу термодинамічну стабільність 4,7-дигідросистем порівняно з 4,5-дигідроізомерами.

Будова кінцевих продуктів взаємодії α -аміноазолів **91** з арилпіровиноградними кислотами **92** та бензальдегідами **66** [85], встановлена методами ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, NOESY і PCA, свідчить про те, що і в цьому випадку з ендциклічним реакційним центром аміну взаємодіє кетогрупа кислоти, а альдегід реагує з екзоциклічною аміногрупою. Ця спрямованість зауважена як у трьохкомпонентній реакції, проведеній в середовищі етанолу під дією НВЧ опромінення, так і при кип'ятінні азометинів **95** з кетокислотами **92** в середовищі оцтової кислоти. При цьому, в обох випадках вдалось синтезувати 7-гідрокситетрагідропохідні **93**. За участі 3(5)-амінопіразолів в умовах мікрохвильового опромінення утворюються 4,5-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридини **94** або їх суміші з гетероароматичними аналогами. Проте, в киплячій оцтовій кислоті за відсутності НВЧ впливу спостерігалось ацилювання аміногрупи з наступною конденсацією з бензальдегідами, і замість очікуваних анельованих продуктів були отримані азолопірролінони **96** (схема 1.26).

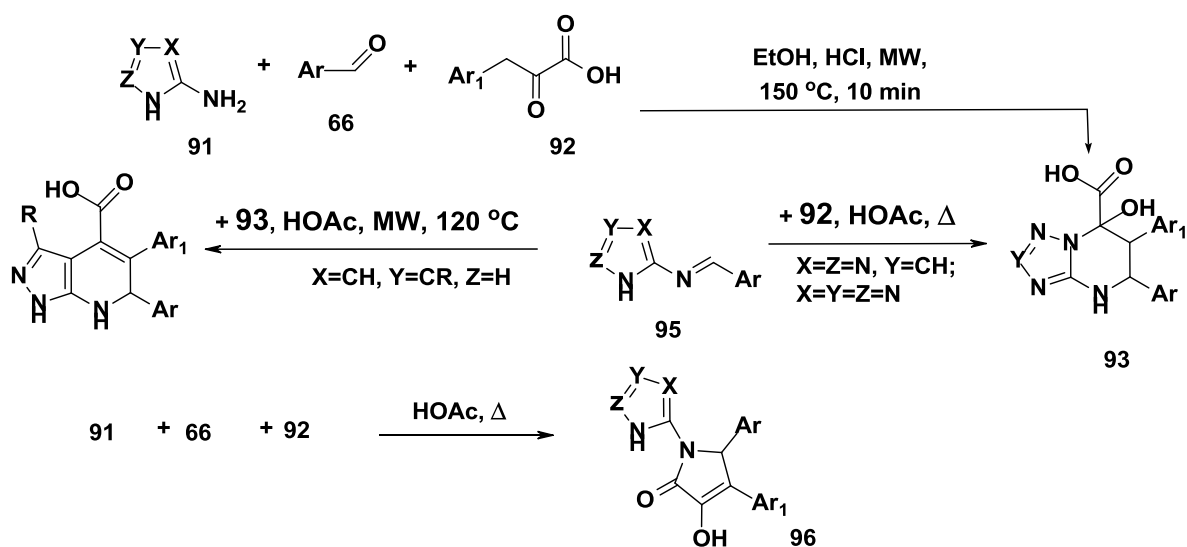


Схема 1.26

Таким чином, трикомпонентна конденсація аміноазолів з метиленактивними карбонільними сполуками є практично єдиним описаним в літературі синтетичним підходом, який дозволяє селективно отримувати 4,5-дигідропохідні азолопіримідинів.

В подальшому літературному огляді багатокомпонентних конденсацій за участі аміноазолів та альдегідів варто приділити особливу увагу взаємодії з гліоксалями в ролі метиленактивної компоненти. Такі реакції супроводжуються багатовекторними напрямками формування кінцевих продуктів, які відрізняються від загального уявлення про утворення азолоазинових систем, у зв'язку з чим їх варто виділити в окрему групу та розглянути більш детально.

Авторами [86,87] був здійснений багатокомпонентний синтез в ацетатній кислоті гідратів арил-гліоксалів **97**, циклогексан-1,3-діону **98** і N-заміщеного 5-амінопіразолу **99**, з утворенням піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів **100**, а у випадках реакції з заміщеними амінами при C(4) вуглецевому атомі **101** – піразоло[1,5-*a*]хіназолінонів **102** (схема 1.27).

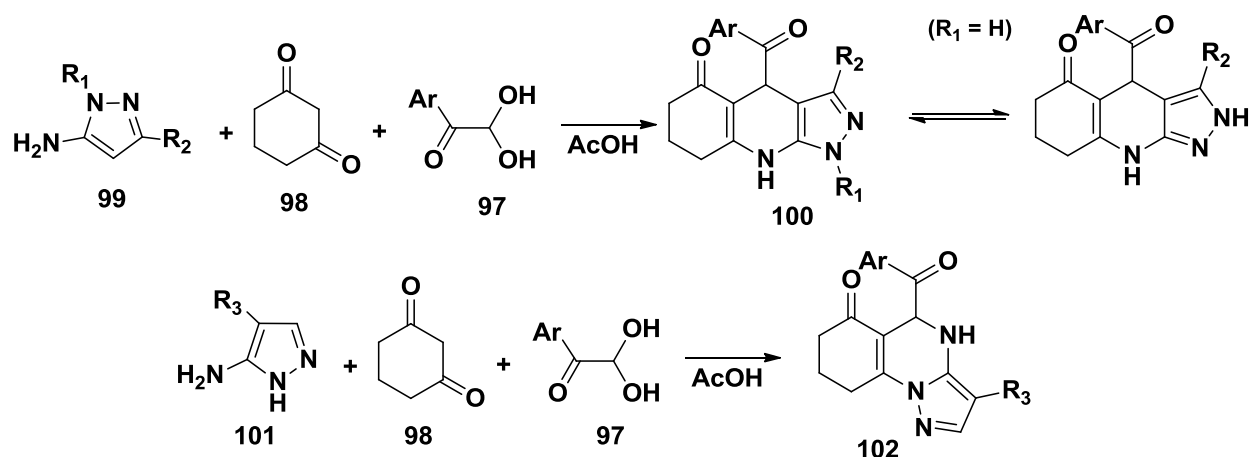


Схема 1.27

Припускається, що в даних перетвореннях має місце стадія утворення адукту Міхаеля. Саме його вдалось виділити у випадку, коли в реакцію було залучено СН-кислоту – індан-1,3-діон **103**, на прикладі взаємодії 1-феніл-3-метил-5-амінопіразолу **104** з гідратами арилгліоксалів **97** (схема 1.28).

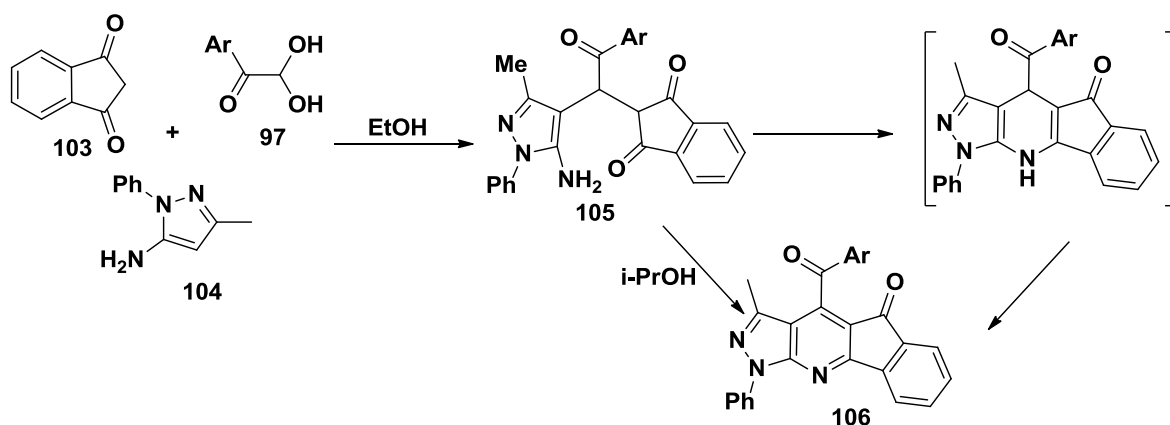
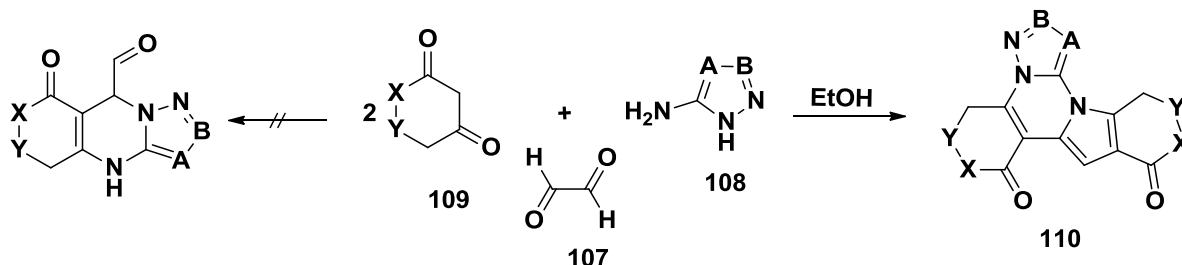


Схема 1.28

Авторами [88] запропонована схема проведеної псевдо-чотирикомпонентної взаємодії за участі аминотетразолу, амінопіразолів, аміно-1,2,4-триазолів **108** з гліоксальгидратом **107** та циклогексан-1,3-діонами **109** в етанолі, в результаті якої було отримано нову гетероциклічну систему – індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонову **110** (схема 1.29). Було показано, що реакційна здатність аміну на пряму впливає на час перебігу конденсації. Найдовше реакція тривала з аминотетразолом (10 год); з амінотриазолами процес проходить швидше (2-6 год), а для амінопіразолів – всього лише 30 хв.



X = CH₂, CMe₂; Y = CH₂, CMe₂; X = Y = CH₂; A = CH, B = CMe, CPh, C(4-MeC₆H₄), C(4-FC₆H₄);
A = N, B = CH, C(COOMe), C(CONHCH₂Ph), C(SMe), N

Схема 1.29

Проте відтворення взаємодії 2-амінобензімідазолу **13**, гліоксалу **107** та 1,3-дикетонів **111** за аналогічних експериментальних умов привела до утворення бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазолів **112**, у будові якого встановлено один циклогександіонний фрагмент (схема 1.30).

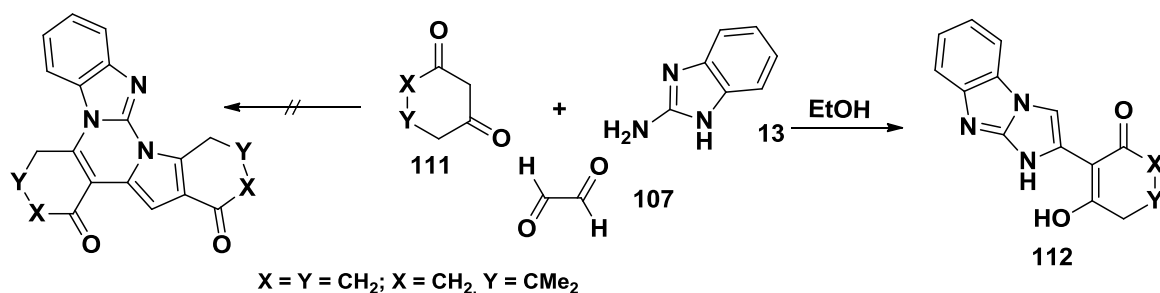


Схема 1.30

Авторами [89] було показано, що початком реакції є взаємодія дикетону **111**, аміноазолу, і гліоксалу із формуванням інтермедиату **A** (**A'**). За участі ж 2-амінобензімідазолу **13** утворюється бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазол **112**, як результат внутрішньомолекулярної циклізації проміжного продукту **A** із втратою молекули води. Коли ж в утворенні інтермедиату **A'** приймав участь моноциклічний амін, то з альдегідною групою вступала в конденсацію друга молекула СН-кислоти і утворювався інтермедіат **B**, що надалі привело до замикання пентациклічного індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діону **110** (схема 1.31).

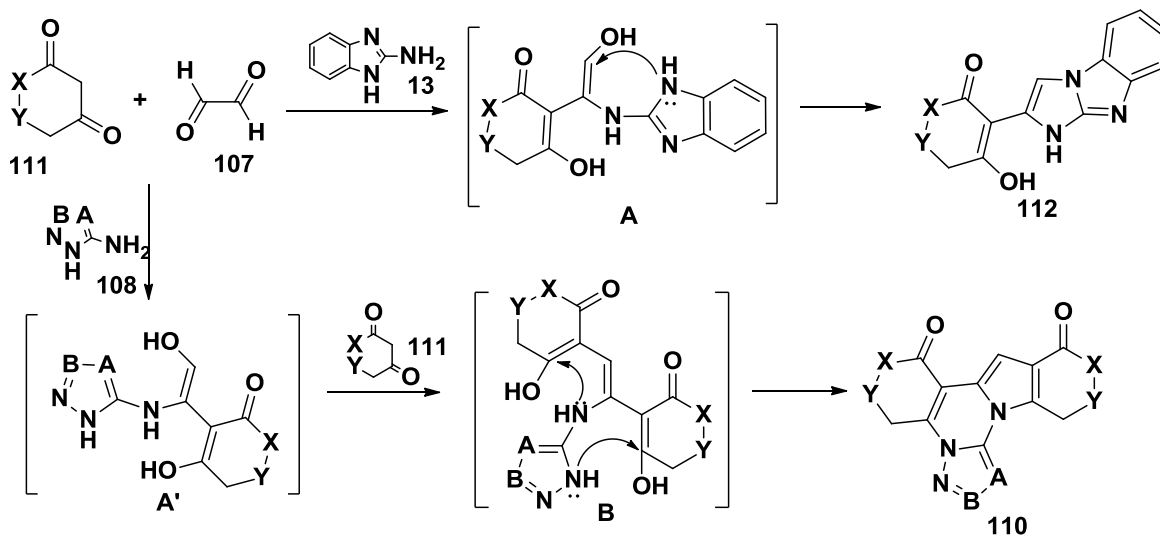


Схема 1.31

Ці ж автори [90,91] встановили, що в трикомпонентній конденсації 2-амінобензімідазолу **13** з арилгліоксалями **97** та циклогексан-1,3-діоном **98**, спершу завжди утворюється кінетично контрольований 2-(1-((1,3-дигідро-2*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іліден)амоніо)-2-оксо-2-арилетил)-3-оксоциклогекс-1-ен-1-

олят **113**. В подальшому вони утворюють суміш 12-аріл-3,4,5,12-тетрагідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хіназолін-1(2*H*)-онів **114** і 3-оксо-2-(2-арил-1*H*-бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазол-9-іум-3-іл)циклогекс-1-енолятів **115** причому останні переважають при проведенні реакції у ДМФА (ii), а хіназоліони – у середовищі з кислотою (i) (схема 1.32).

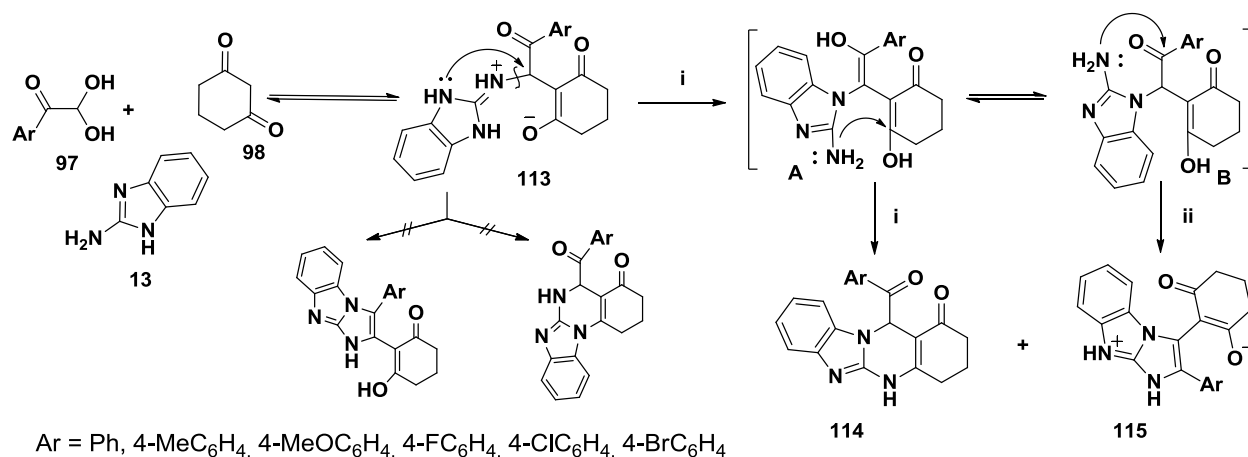


Схема 1.32

1.3. Аліфатичні заміщені частково гідровані похідні азолопіримідину з вузловим атомом азоту.

На початку виконання даної роботи (2010 р.) були відомі лише три описані випадки одержання частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, що містять виключно аліфатичні замісники. Взаємодія 3-аміно- і 3,5-діаміно-1,2,4-триазолів (5-амінотетразолу) з циклогексаноном [58, 62, 63] вже була розглянута в другому пункті цього літературного огляду (схеми 1.24, 1.25).

Значно пізніше, авторами [92] було описано отримання акілзаміщених 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **116** шляхом циклоконденсації формальдегіду **117**, (оцтового альдегіду **118**) з 3-аміно-1,2,4-триазолом **45** (5-амінотетразолом **12**) та ацетооцтовим естером **65** в етанолі за допомогою кислотного каталізу (схема 1.33).

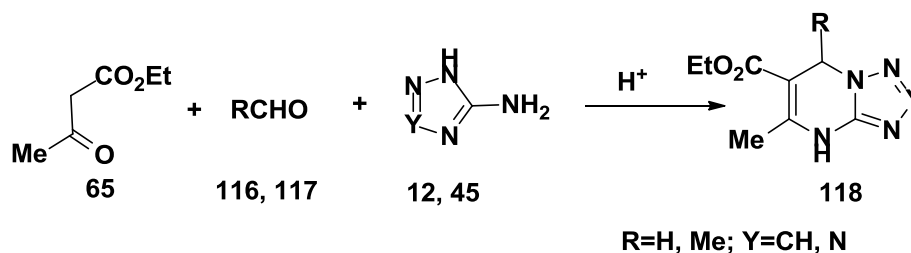


Схема 1.33

Автори [93] одержали тетрагідропохідні 1,2,4-триазо(тетразоло)[1,5-*a*]піримідинів **120** шляхом трикомпонентної взаємодії трифлуорацетооцевого естеру **119** з оцтовим альдегідом **117** та аміноазолами **12** і **45** в етанолі в присутності каталітичних кількостей хлористоводневої кислоти. Дегідратацією сполук **120** отримані відповідні дигідропохідні **118** (схема 1.34).

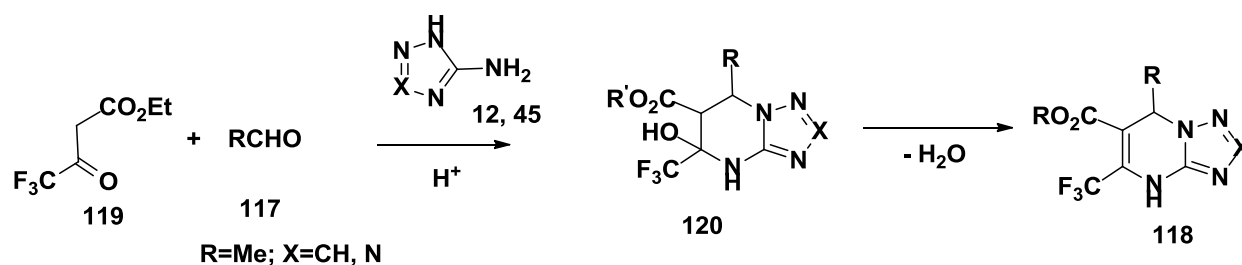


Схема 1.34

Стереохімія тетрагідропохідних **120** авторами [93] детально не аналізувалась, однак було відзначено, що хімічний зсув протонів $R' = \text{CH}_3$ обох диастереомерів, що було отримано, має дуже близькі значення. Це, на думку авторів є свідченням однакової відносної конфігурації замісників при атомі C(7) цих ізомерних сполук. На нашу думку, цей висновок не є достатньо обґрунтованим; до того ж для однозначне вирішення питання будови таких сполук потребує встановлення відносної конфігурації замісників при всіх трьох хіральных центрах.

Надалі, паралельно та незалежно від нашої роботи, цей напрям почали розвивати і інші науковці. Так, у працях [94,95] було наведено синтез похідних 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **118** шляхом трикомпонентної конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолу **45**, ацетооцевого

естеру **65** та аліфатичних альдегідів [94] (оцтового альдегіду **117** [95]) в середовищі іонної рідини [94] та етанолу [95] (схема 1.35).

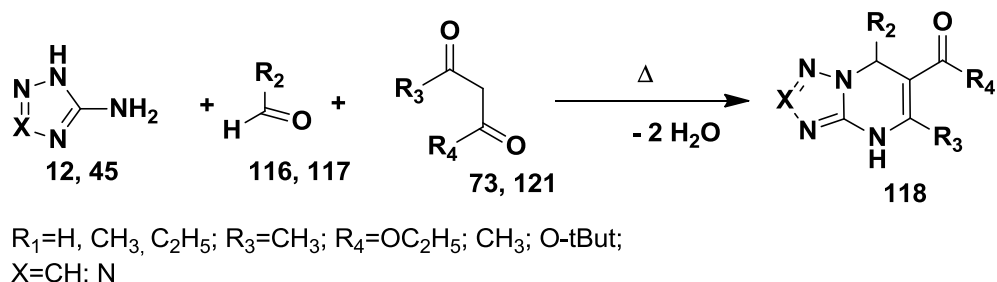


Схема 1.35

Отримання дигідроазолопіримідинів **118** за участі аліфатичних альдегідів, ацетилацетону **73**, або похідних ацетооцтового естеру **121** також було описано в роботах [96, 97], де авторами було запропоновано отримувати їх в диметилформаміді або воді, що в свою чергу слід додатково акцентувати, зважаючи на фокус «зеленої хімії» даної дисертаційної роботи (схема 1.35).

В продовженні розвитку методів отримання алкілзаміщених частково гідрованих азолопіримідинів, автори [98,99] якраз демонструють впровадження води, як розчинника в поєднанні з мікрохвильовою активацією, (або ультразвуковою) в трикомпонентній взаємодії малонодинітрилу **123**, амінотріазолу **45** та циклічних кетонів **122** (схема 1.36)

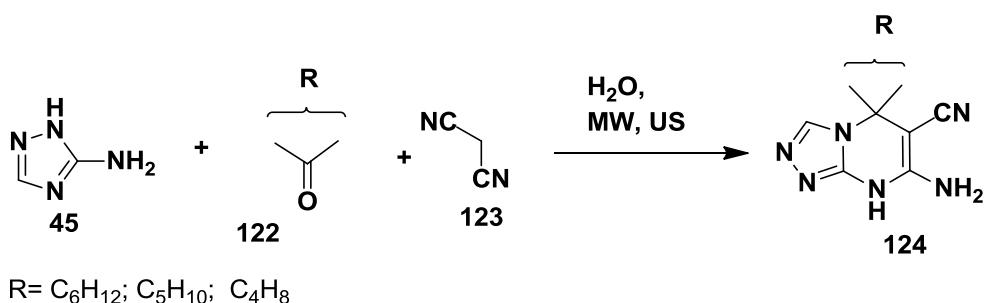


Схема 1.36

Однак опис умов проведення експерименту (відсутність чітких даних про застосування умов мікрохвильового опромінення), та спектральні дані

(значення хімічних зсувів, рентгеноструктурні дослідження) в цих публікаціях викликають певні сумніви. Дійсно, перевірка нами цієї реакції в умовах, що були наведені в [95, 96], виявила, що продукт реакції, який утворюється, має відмінні спектральні характеристики, від описаних авторами [95, 96], (детальніше - див. розділ 2, п. 2.4 даної дисертації).

В роботах колег [100] описані способи отримання нових 5-алкіл-(феніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів. Реакція енону **126** та 3-аміно-1,2,4-триазолу **45** протікає в ацетоні з додаванням піперидину як каталізатора, результатом якої є утворення суміші 7-гідроксипохідних триазолопіримідину **128** та β-адукту **129** (схема 1.37).

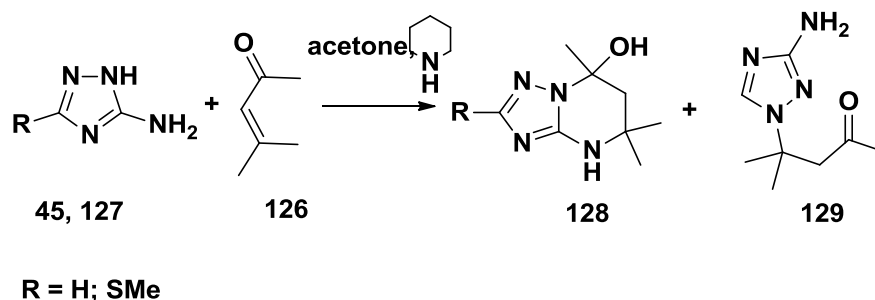


Схема 1.37

Автори варіювали умови реакції для досягнення кращих виходів. У випадку конденсації з метилсульфанілпохідним триазолопіримідину **127** селективно одержували азолопіримідин **128**. Структура одержаних сполук була підтверджена даними рентгеноструктурного аналізу.

Висновки до розділу 1

Аналіз наукової літератури вказує, що, незважаючи на те, що основні методи формування дигідроазолопіримідинових систем почали активно вивчатися ще з 1980-х років, їх алкільні заміщені до самого останнього часу залишалися практично невідомими. Таким чином, актуальним є розробка синтетичних підходів до отримання повністю аліфатичних зміщених частково гідрованих азолопіримідинових систем з вузловим атомом азоту.

РОЗДІЛ 2

БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ АМІНОАЗОЛІВ З АЛІФАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ

Як вже було відмічено в попередньому розділі, існують два найбільш загальних підходи до синтезу частково гідрованих азолопіримідинів. Відповідно до завдань даної роботи, нами було обрано другий спосіб, а саме багатокomпонентний підхід до одержання цільових сполук з використанням «зеленого розчинника» – води, для проведення цих реакцій. При цьому, було випробувано два методи активації реакції – звичайний термічний, та мікрохвильовий.

2.1. Конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками.

Відповідно до завдань даної роботи нами було вивчено багатокomпонентну реакцію 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**)¹ та його 2-заміщених похідних (-2-карбометокси (**1b**), -2-трифлуорометил (**1c**)) з аліфатичними альдегідами **2a-c** та метиленактивними дикарбонільними сполуками (β -дикетонами, або β -кетоестерами) **3a-g** [101 - 105].

Реакцію проводили у водному середовищі без використання каталізатора при 100°C. Активацію взаємодії здійснювали за допомогою мікрохвильового опромінення. Для мурашиного та пропіонового альдегідів, цей процес вдалось реалізувати за допомогою термічної активації – при кип'ятінні зі зворотнім холодильником [101, 103].

В результаті селективно одержано нові 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **4a-z** з виходами 68-89% та високою чистотою продуктів реакції (схема 2.1).

¹ В подальших розділах нумерація сполук проводиться незалежно від нумерації сполук в огляді літературних даних (розділ 1)

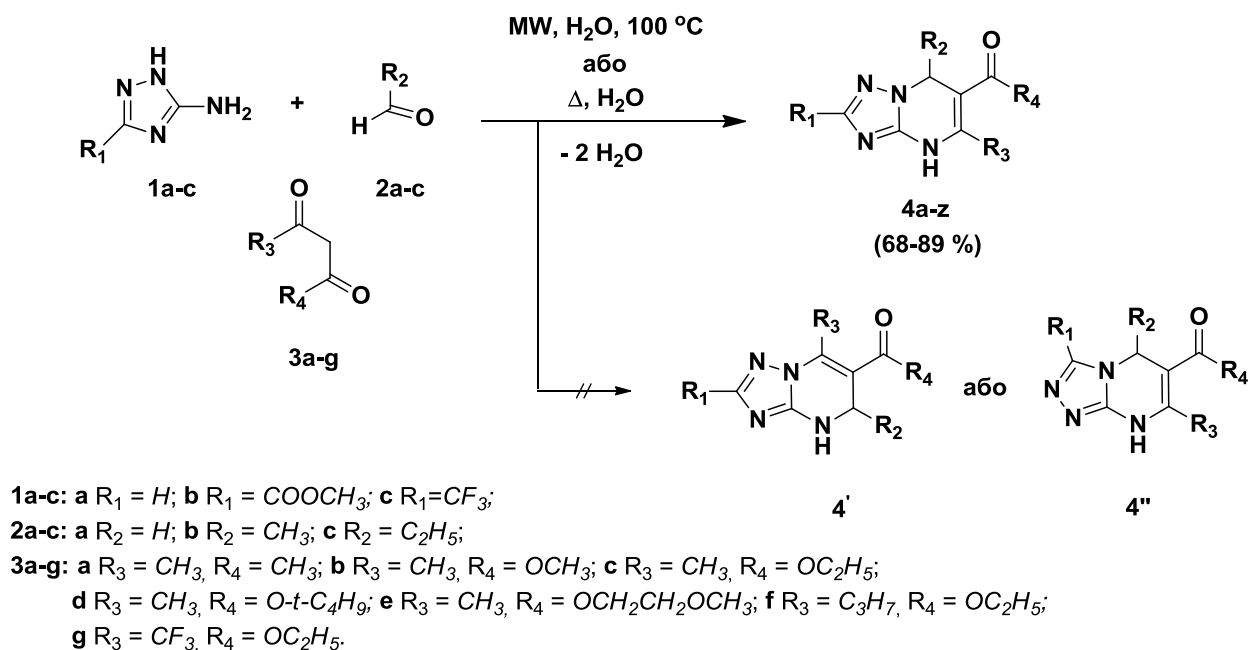


Схема 2.1

Більшість сполук **4** викристалізувалися з реакційної суміші в ході реакції, однак деякі похідні, одержані за участю ацетилацетону **3a** та ацетальдегіду **2b** розчинні в теплій воді ($\sim 30^\circ\text{C}$) і випадають у вигляді осаду при охолодженні до 0°C . Продукти реакції перекристалізували в суміші етанол-вода (1:1), або просто у воді, втім отримані сполуки мають дуже високий ступінь чистоти, і як правило не потребують додаткового очищення.

В середньому, час проведення реакції складає від 12 до 20 хвилин, залежно від вихідних речовин [103]. Найшвидше реакція відбувається за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a** (3-аміно-2-карбометокси-1,2,4-триазолу **1b**) з метил-3-оксобутаноатом – 12 хв., а найдовше з етил-3-оксогексаноатом – 20 хв. Проте конденсація за участю 3-аміно-2-трифлуорометил-1,2,4-триазолу **1c** перебігає впродовж більшого проміжку часу – 30-40 хв.

Виходи продуктів реакції **4a-z** та їх характеристики наведені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристики сполук 4a-z

№ п/п	Спо- лука	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	T _{пл} , °C	Вихід, %	
							Δ	MW
1	4a	H	H	CH ₃	CH ₃	233-234	68	69
2	4b	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	189-190	72	75
3	4c	H	H	CH ₃	OCH ₃	241-242	70	70
4	4d	H	H	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	179-181	69	72
5	4e	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	219-220	72	75
6	4f	H	H	C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	190-191	75	75
7	4g	H	H	CF ₃	OC ₂ H ₅	170-171	69	74
8	4h	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	167-169	-	82
9	4i	H	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	149-151	-	89
10	4j	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	168-169	-	85
11	4k	H	CH ₃	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	151-153	-	79
12	4l	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	130-132	-	85
13	4m	H	CH ₃	C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	184-186	-	71
14	4n	H	C ₂ H ₅	CH ₃	OC ₂ H ₅	149-151	68	75
15	4o	COOCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	248-249	72	75
16	4p	COOCH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	244-245	75	75
17	4q	COOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	248-250	75	80
18	4r	COOCH ₃	H	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	167-169	80	85
19	4s	COOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	140-142	74	78
20	4t	COOCH ₃	H	C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	191-192	68	70
21	4u	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	180-182	-	76
22	4v	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	161-163	-	88
23	4w	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	169-171	-	82

Продовж. табл. 2.1

№ п/п	Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	T _{пл} , °C	Вихід, %	
							Δ	MW
24	4x	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂	132-133	-	75
25	4y	CF ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	202-203	70	-
26	4z	CF ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	129-131	68	-

Варто зазначити, що нами проведені спроби використання у наведеній реакції формальдегіду у вигляді 30% розчину формаліну та його полімерної форми – параформальдегіду. Однак було з'ясовано, що це впливало на виходи та чистоту цільових сполук, та й час проведення реакції у випадку застосування параформальдегіду був більшим в середньому лише на 2-4 хв. (моніторинг перебігу реакції здійснювався за допомогою ТШХ). Таким чином, в подальших дослідженнях ми використовували формальдегід саме у вигляді параформальдегіду.

Деякі особливості проведення даного синтезу стосуються і оцтового альдегіду. Нами було проведено спробу ввести у взаємодію етаналь у вигляді паральдегіду. Однак в результаті, цільові сполуки були отримані або у слідових кількостях, або не утворювались зовсім, що, напевно, пов'язано з проблематичністю деполімеризації паральдегіду у таких умовах. У випадку ж проведення реакції за участю оцтового альдегіду шляхом термічного нагрівання зі зворотнім холодильником цільові сполуки **4h** – **4m** та **4u** – **4x** одержано з дуже низькими виходами. Покращити виходи вдалося використанням оцтового альдегіду із значним надлишком. Напевно, саме через низьку температуру кипіння зазначеного альдегіду, у порівнянні з водою, під час реакції виникають втрати летючого компонента. Цю проблему вирішено шляхом використання мікрохвильового реактора з герметичним реакційним флаконом.

Ідентифікація всіх одержаних сполук здійснювалася на підставі даних елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C . (див. експериментальну частину). Мас-спектри сполук **4a-v**, **4x** містять піки молекулярних іонів, що відповідають молекулярній масі. ІЧ-спектри, отримані для сполук **4b,c,l,p** мають характеристичні смуги поглинання ($\nu \text{ см}^{-1}$) $\text{C}=\text{C}$ зв'язку і $\text{C}=\text{O}$ (карбонільної, або естерної групи), які відповідають типовим значенням смуг коливань зв'язку $\text{C}=\text{C}$ для 4-7-дигідро-1,2,4-триазолопіримідинових систем, що знаходяться у діапазоні від 1640 до 1680 см^{-1} [39]. Спектри ^{13}C містять сигнали всіх вуглецевих ядер; кількість сигналів відповідає кількості магнітно-нееквівалентних ядер вуглецю. Спектри ЯМР ^1H усіх синтезованих 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **4a-z** містять розширений синглет протона NH-групи дигідропіримідинового кільця при 9.5–10.9 м.ч., чіткий синглет метинового протона триазольного фрагмента при 7.68–7.71 м.ч. (для похідних незаміщеного 3-аміно-1,2,4-триазолу) та інші сигнали протонів, що відносяться до термінальних замісників [103] (рис. 2.1).

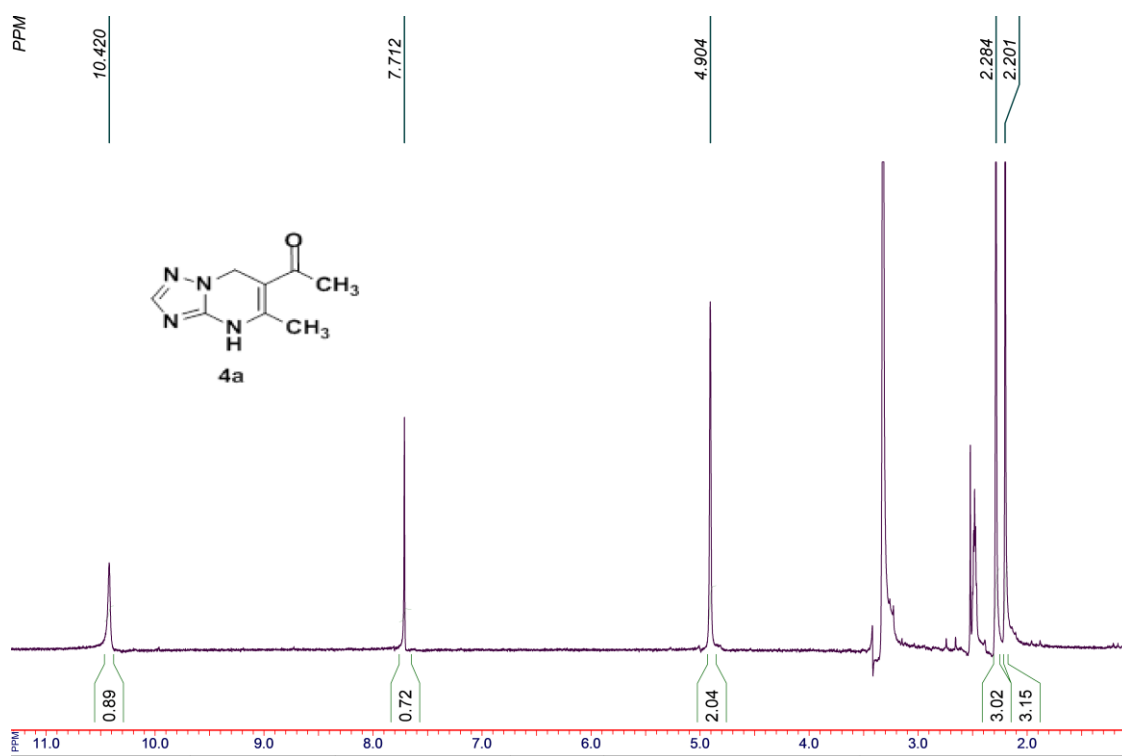


Рис. 2.1. ЯМР ^1H спектр сполуки **4a**

Відомо, що трикомпонентні реакції між аміноазолами, карбонільними сполуками та СН-кислотами в деяких випадках можуть привести до утворення кількох ізомерних сполук з дуже схожими спектральними характеристиками. Так, в досліджуваній реакції можна було очікувати виділення трьох різних типів гетероциклічних сполук: 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **4**, 4,5-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **4'** або 5,8-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину **4''** (Рис. 2.2).

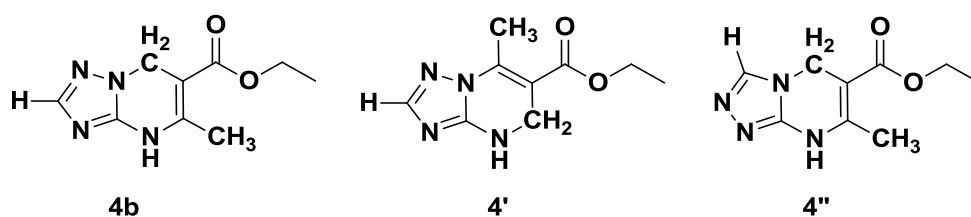


Рис. 2.2 Можливі регіоізомери сполуки **4b**.

Проте зазначимо, що спектри ЯМР ^1H продуктів реакції характеризують індивідуальні сполуки і не містять ознак подвоєння однотипних сигналів. Така сама картина зберігалася і при аналізі реакційних сумішей (після їх упарювання досуха та розчинення у ДМСО- d_6). Таким чином, ми можемо стверджувати, що реакція проходить регіоселективно, з утворенням лише одного з можливих ізомерів.

З літературних джерел відомо, що хімічний зсув протона NH-групи у спектрі ЯМР ^1H є надійним критерієм віднесення продукту реакції до структури **4** або **4'** [39], який становить приблизно 6.9-7.1 м.ч. для 4,5-дигідроструктури та 9.9-10.5 м.ч. для 4,7-дигідроструктури. Таким чином, за даними ЯМР ^1H спектроскопії, усі продукти **4a-z** мали будову саме 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Крім того, в експерименті з ядерного ефекту Овергаузера (NOE) для сполуки **4b** опромінення на частоті NH-протона показало посилення сигналу

протонів C(5)CH₃-групи, а не протонів C(5)H₂-групи (як можна було очікувати у випадку реалізації структури **4'**). До того ж, в експерименті NOESY не спостерігалось перехресних піків між протонами CH₂- і NH-груп, а також між протонами CH₂- і CH-груп дигідропіримідинового та 1,2,4-триазольного фрагментів (які були б присутні у випадку реалізації структури **4''**), що в результаті дозволило остаточно підтвердити структуру **4** (рис. 2.3).

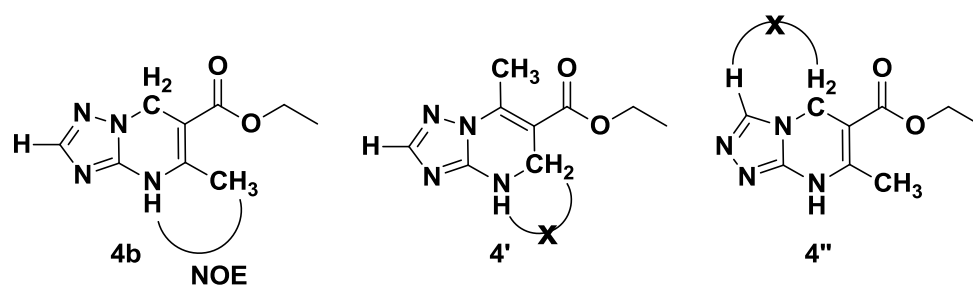


Рис. 2.3 Встановлення будови сполуки **4b** за даними NOE і NOESY

Відомо, що метиленактивні сполуки, які містять трифлуорометильну групу, є більш реакційноздатними, але конденсація за їх участю у розглянутих вище реакціях зазвичай проходить з утворенням тетрагідропохідних, тобто заключний етап дегідратації не відбувається. Саме такий результат було одержано під час вивчення трикомпонентної конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1b**) з ацетальдегідом **2b** та трифлуорацетооцтовим естером **3g**. Взаємодія відбувається у водному середовищі, без застосування каталізатора, за температури 100°C в умовах мікрохвильової активації. Утворений 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин **5** був виділений у вигляді суміші діастереомерів **5A** та **5B** із загальним виходом 87% [105] (схема 2.2).

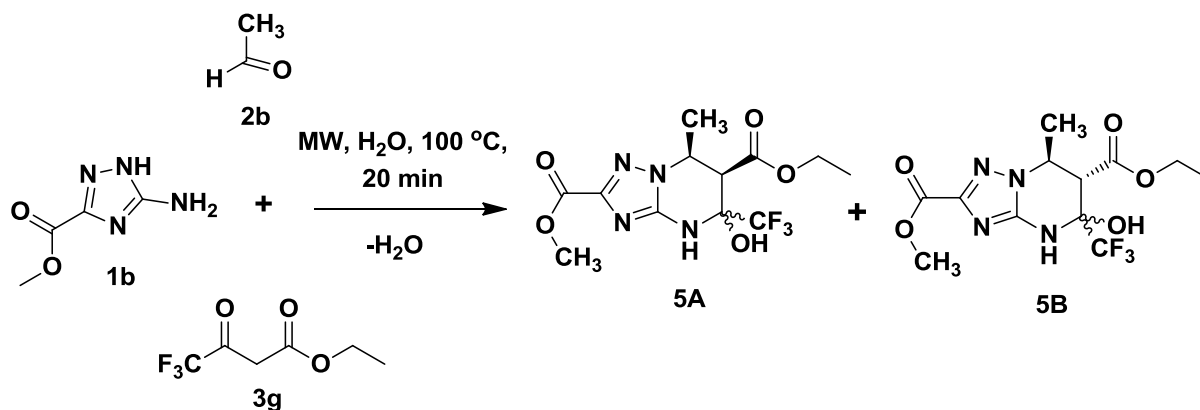


Схема 2.2

Мас-спектр сполуки **5** містить пік молекулярного іону, що відповідає молекулярній масі, а також пік $[M-18]^+$, що вказує на відщеплення молекули води, як один з основних фрагментаційних процесів. Спектр ^{13}C гідроксипохідної **5** містить подвійний набір сигналів усіх вуглецевих ядер.

У спектрі ЯМР ^1H сполуки **5** представлений подвійний набір сигналів, зокрема, по два синглети протонів NH- (9.12 м.ч. для **5A** та 8.98 м.ч. для **5B**), C(5)OH-груп (7.77 м.ч. для **5A** та 7.68 м.ч. для **5B**), два дублети протонів C(6)H (3.23 м.ч. для **5A** та 7.68 м.ч. для **5B**) та два мультиплети протонів C(7)H (4.59 м.ч. для **5A** та 4.46 м.ч. для **5B**), що і вказує на існування діастереомерів **5A** і **5B**.

Константи спінової взаємодії 3J між протонами C(6)H та C(7)H становлять 4.4 Гц для **5A** і 11.6 Гц для **5B**, що свідчить про можливість діаксіальної взаємодії відповідних протонів у **5B** та її відсутність в **5A**, і, отже, дозволяє зробити висновок про відносну *транс*-орієнтацію замісників при атомах C(6) та C(7) у **5B** та їх *цис*-орієнтацію в ізомері **5A** [105].

Тобто, за наведених умов трикомпонентна взаємодія за участю трифлуорацетооцевого естеру, як метиленактивної компоненти, приводить до утворення стабільних синтетичних попередників 4,7-дигідро-1,2,4-

триазолопіримідинів – відповідних 5-гідроксизаміщених тетрагідро-1,2,4-триазолопіримідинів у вигляді суміші двох діастереомерів.

В подальшому суміш діастереомерів сполуки **5** піддавали впливу більш жорстких умов. Так, при збільшенні температури до 130°C та утримання її впродовж 45 хв. нами був одержаний заміщений 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5*a*]піримідин **4aa** (схема 2.3).

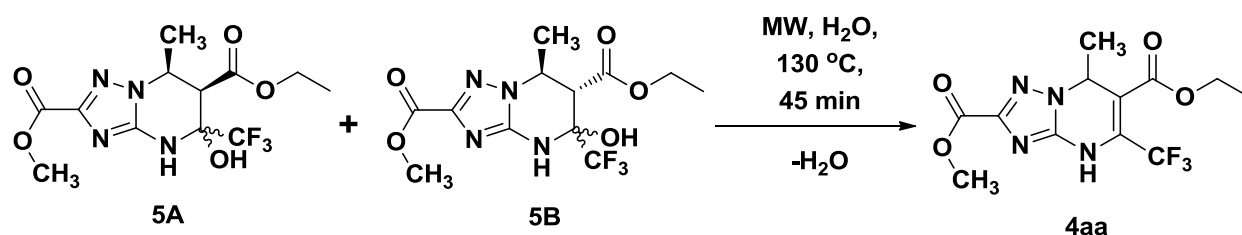


Схема 2.3

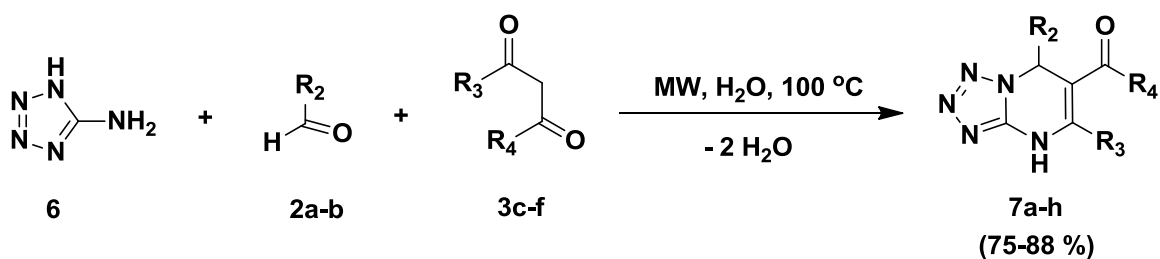
Спектр ЯМР ^1H сполуки **4aa** вже не містив подвоєння сигналів, також був відсутній синглет протона C(5)ОН-групи та дублет протона C(6)H, натомість у ньому були представлені усі інші сигнали, які відповідають структурі 4,7-дигідропохідної.

Таким чином, в результаті досліджень трикомпонентної взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з аліфатичними альдегідами та β -дикарбонільними метиленактивними сполуками було розроблено загальний метод синтезу 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що мають виключно аліфатичні замісники. Встановлено, що циклоконденсація аміноазолів з оцтовим альдегідом та трифлуорацетооцтовим естером приводить до утворення суміші діастереомерів відповідних 5-гідроксизаміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів зі збереженням напівамінальної гідроксигрупи.

2.2. Багатокомпонентний синтез за участю 5-аміно-2*H*-тетразолу.

Вперше похідні 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідину були синтезовані в 2001 році [62] циклоконденсацією ароматичних ненасичених кетонів з 5-аміно-2*H*-тетразолом. Пізніше [83, 84] був запропонований трикомпонентний синтетичний підхід до формування дигідропохідних тетразоло[1,5-*a*]піримідинового біциклу. Але всі ці публікації обмежувались лише ароматичними заміщеними зазначеного гетероциклу; єдиний приклад синтезу похідної 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідину з виключно аліфатичними замісниками – взаємодія 5-амінотетразолу з циклогексаноном [62] – не мав загального характеру та можливості використання для синтезу широкого ряду таких сполук.

Як потенційно загальний метод одержання різноманітних аліфатичних заміщених 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів нами вивчено трикомпонентну конденсацію 5-аміно-2*H*-тетразолу (**6**) з аліфатичними альдегідами **2a,b** та похідними ацетооцтової кислоти **3c-f** у воді під дією мікрохвильового випромінювання при 100°C без застосування каталізатора (схема 2.4).



2a-b: **a** R₂ = H; **b** R₂ = CH₃;

3c-f: **c** R₃ = CH₃, R₄ = OC₂H₅; **d** R₃ = CH₃, R₄ = O-*t*-C₄H₉;

e R₃ = CH₃, R₄ = OCH₂CH₂OCH₃; **f** R₃ = C₃H₇, R₄ = OC₂H₅;

7a-h: **a** R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = OC₂H₅; **b** R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = O-*t*-C₄H₉;

c R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = OCH₂CH₂OCH₃; **d** R₂ = H, R₃ = C₃H₇, R₄ = OC₂H₅;

e R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, R₄ = OC₂H₅; **f** R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, R₄ = O-*t*-C₄H₉;

g R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, R₄ = OCH₂CH₂OCH₃; **h** R₂ = CH₃, R₃ = C₃H₇, R₄ = OC₂H₅.

Схема 2.4

В результаті, нами селективно були отримані нові заміщені 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідини **7a-h** [106] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Характеристики сполук **7a-h**

№ п/п	Сполука	R ₂	R ₃	R ₄	T _{пл} , °C	Вихід, %
1	7a	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	200-202	85
2	7b	H	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	145-147	86
3	7c	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	107-109	88
4	7d	H	n-C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	191-193	75
5	7e	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	173-175	87
6	7f	CH ₃	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	174-175	85
7	7g	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	138-140	85
8	7h	CH ₃	n-C ₃ H ₇	OC ₂ H ₅	137-139	78

При підвищенні температури реакції до 130°C та збільшенні часу взаємодії не спостерігалось підвищення виходів продуктів, тоді як зниження температури до 80°C вело до утворення цільових сполук з низькими виходами, при цьому, в реакційному середовищі методом ТШХ фіксувались залишки вихідних сполук. В результаті дослідження реакційного середовища методом ЯМР ¹H (після випаровування до сухого залишку з подальшим розчиненням у ДМСО-d₆), сигналів, відмінних від цільових сполук, не спостерігалось.

Одержані похідні 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідину **7**, як і очікувалось, мали більшу розчинність у воді, аніж описані вище похідні 1,2,4-триазолопіримідину, що, у свою чергу, трохи ускладнило їх виділення з реакційного середовища. Як правило, сполуки **7** починали кристалізуватися після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, або при

охолодженні до 0°C впродовж в середньому від 1 до 24 год. Синтезовані речовини також мали високу ступінь чистоти, і, як правило, не потребували додаткового очищення. В середньому тривалість реакції складала 25-30 хв.

Ідентифікацію одержаних дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів **7a-h** здійснили на підставі спектральних даних, зокрема елементного аналізу, мас-спектрометрії, одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C (див. експериментальну частину). Мас-спектри одержаних сполук **7** містять піки молекулярних іонів, які відповідають молекулярній масі; також присутній пік $[\text{M}-28]^+$, (свідчить про перебіг фрагментаційного процесу з викидом молекули N_2), що є типовим для похідних тетразолу.

Спектри ЯМР ^1H сполук **7a-h** містять розширений синглет протона NH-групи (10.84–10.90 м.ч.), сполуки **7a-d** (продукти реакції за участю параформальдегіду **2a**) також містять синглет протонів C(7)H₂-групи (5.06-5.08 м.ч.), що відповідає структурі 4,7-дигідропохідних. Крім того, у спектрі ЯМР ^{13}C найбільш характеристичними є п'ять основних сигналів: один сигнал, притаманний атому вуглецю CH₂ групи піримідинового кільця, знаходиться в області резонансу аліфатичних фрагментів при 44.1-44.9 м.ч., інший розташований між сигналами, які відповідають резонансу sp^3 і sp^2 атомів вуглецю (92.5-92.7 м.ч.), і три сигнали присутні у слабкому полі. У цілому спектри ^{13}C містять сигнали всіх вуглецевих ядер; їх кількість відповідає кількості магнітно-нееквівалентних ядер вуглецю.

Остаточно будову 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів **7a-h** підтверджено на підставі даних рентгеноструктурних досліджень сполуки **7a** [106] (рис. 2.4).

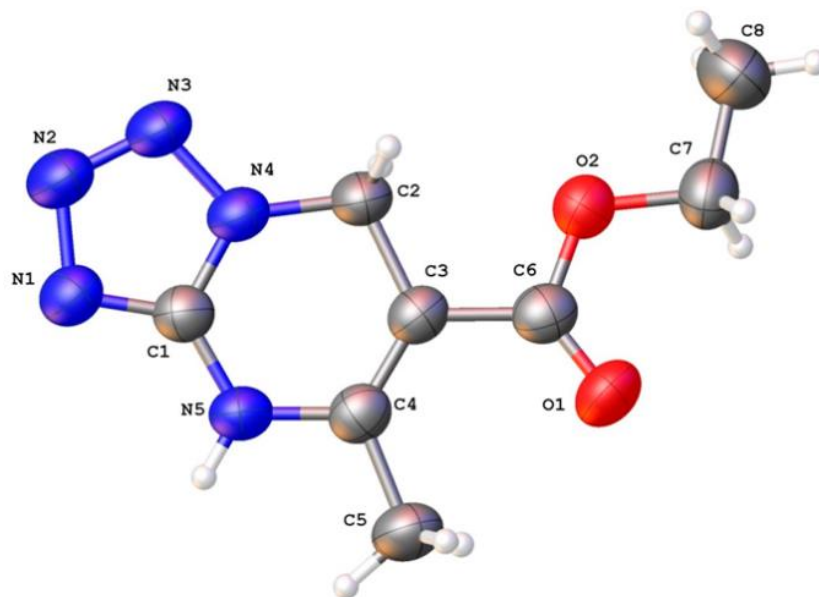


Рис. 2.4 Будова молекули сполуки **7a** за даними РСА.

В процесі дослідження трикомпонентної конденсації виявлено специфічну поведінку ацетилацетону **3a** у ролі метиленової компоненти. Так, в результаті дослідження взаємодії ацетилацетону **3a** з 5-аміно-2*H*-тетразолом (**6**) та параформальдегідом **2a** у воді при 100°C в умовах мікрохвильового випромінювання без використання каталізатора було одержано суміш гетероароматичного тетразоліпримідину **8** і цільової 4,7-дигідропохідної **7i** (схема 2.5) [106]. Обидві сполуки кристалізувалися з реакційної суміші одночасно при охолодженні, тому відділити речовину **7i** без застосування допоміжних засобів було проблематично. Аналіз реакційної суміші показав відсутність інших продуктів реакції, окрім гетероароматичної сполуки **8** і частково гідрогенізованого тетразоліпримідину **7i**. В подальшому за допомогою варіювання умов проведення багатоконпонентної взаємодії тетразоліпримідин **8** було селективно синтезовано у трикомпонентному процесі за кімнатної температури (схема 2.5), однак спираючись на дані ЯМР ¹H спектроскопії, її будова відповідала продукту конденсації аміноазолу **6** та однієї молекули ацетилацетону **3a**.

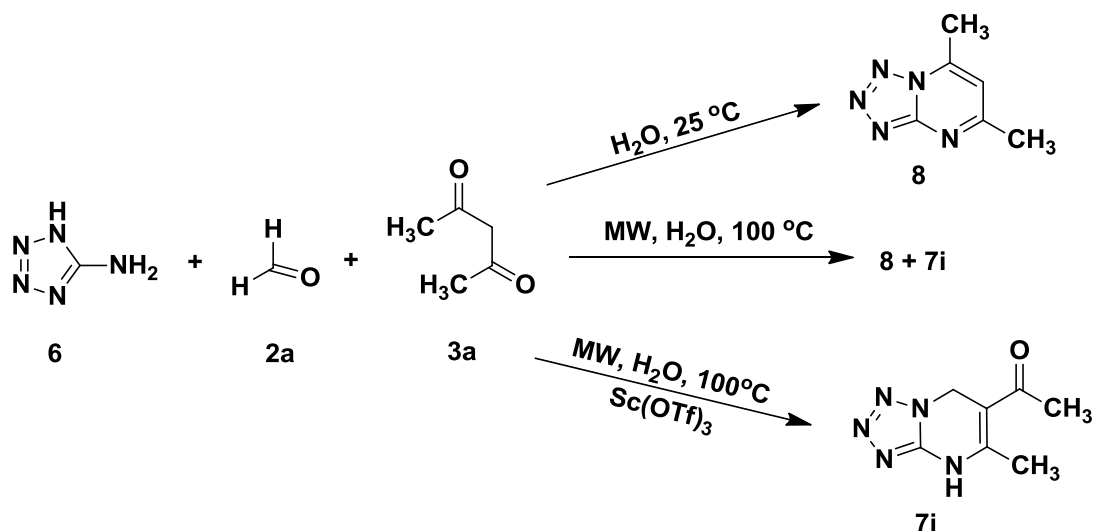


Схема 2.5

Селективне утворення цільової сполуки **7i** було досягнуто в умовах мікрохвильової активації з використанням водорозчинної кислоти Льюїса – скандій (III) трифлату як каталізатора (схема 2.5). Таким методом 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин **7i** було отримано з високою чистотою з виходом 78% [106]. Аналіз сухого залишку реакційної суміші показав наявність лише невеликої кількості цільового 4,7-дигідротетразолопіримідину **7i**.

Як і у випадку похідних 3-аміно-1,2,4-триазолу (схема 2.2), введення трифлуорацетоцевого естеру **3g** в трикомпонентну реакцію з 5-амінотетразолом **6** та ацетальдегідом **2b** у водному середовищі в умовах мікрохвильової активації, без використання каталізатора привело до утворення 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідину **9** (схема 2.6) у вигляді суміші діастереомерів **9A** та **9B** у співвідношенні приблизно 55 : 45 (на основі даних ЯМР ^1H спектрів) [106].

Будову сполуки **9** було підтверджено за допомогою даних елементного аналізу, мас-спектрометрії, одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C . (див. експериментальну частину).

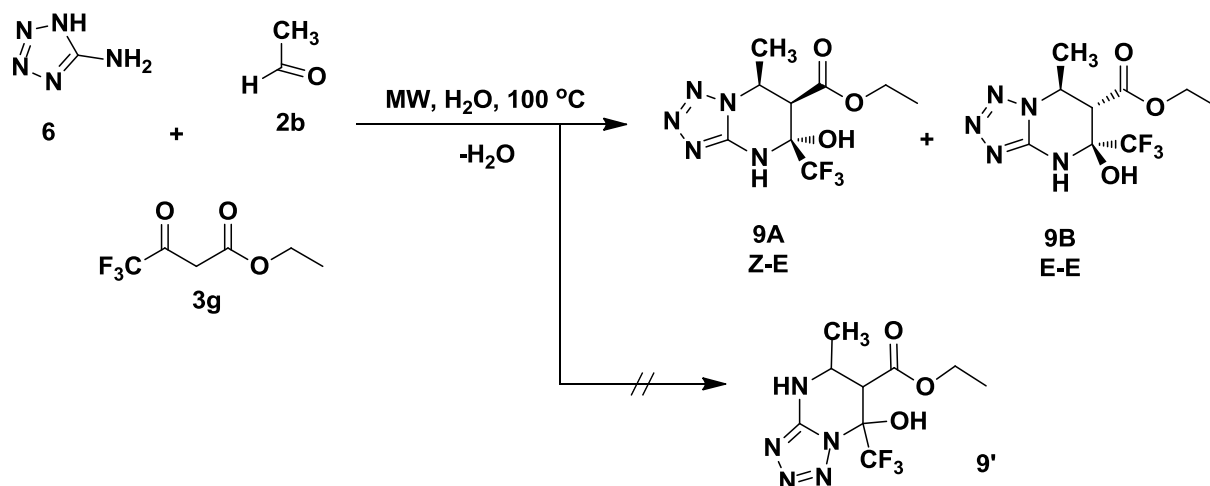


Схема 2.6

Спектр ^{13}C сполуки **9** містить подвійний набір сигналів всіх вуглецевих атомів; сигнали ядер вуглецю CF_3 -групи та $\text{C}(\text{CF}_3)$ кожного з ізомерів додатково розщеплено за рахунок спінової взаємодії з атомами флуору (див. експериментальну частину).

Спектр ЯМР ^1H сполуки **9** також містить подвійний набір сигналів, зокрема, по два синглети протонів NH - та $\text{C}(5)\text{OH}$ -груп, а також два дублети метинових $\text{C}(6)\text{H}$ протонів. Враховуючи наявність у молекулі **9** трьох хіральних центрів, а отже і потенційну можливість утворення 4-х діастеріомерів (з Z-Z, Z-E, E-Z та E-E відносною орієнтацією замісників у тетрагідропіримідиновому кільці), ми інтерпретували подвоєння сигналів у спектрах ЯМР ^{13}C та ^1H , як наслідок утворення двох ізомерів з 4-х вищенаведених. Співставлення інтегральної інтенсивності відповідних груп сигналів у спектрі ЯМР ^1H відображає співвідношення концентрацій ізомерних форм **9A**:**9B** ~ 55:45.

Константи спінової взаємодії 3J між протонами $\text{C}(6)\text{H}$ та $\text{C}(7)\text{H}$ у спектрі ЯМР ^1H для обох ізомерів дорівнюють відповідно 4.4 Гц для **9A** і 11.2 Гц для **9B**. Це вказує на різну відносну орієнтацію цих протонів, та дозволяє зробити висновок, що **9A** має *цис*-конфігурацію замісників в положеннях 6 і 7, а **9B** – *транс*-конфігурацію (рис. 2.5).

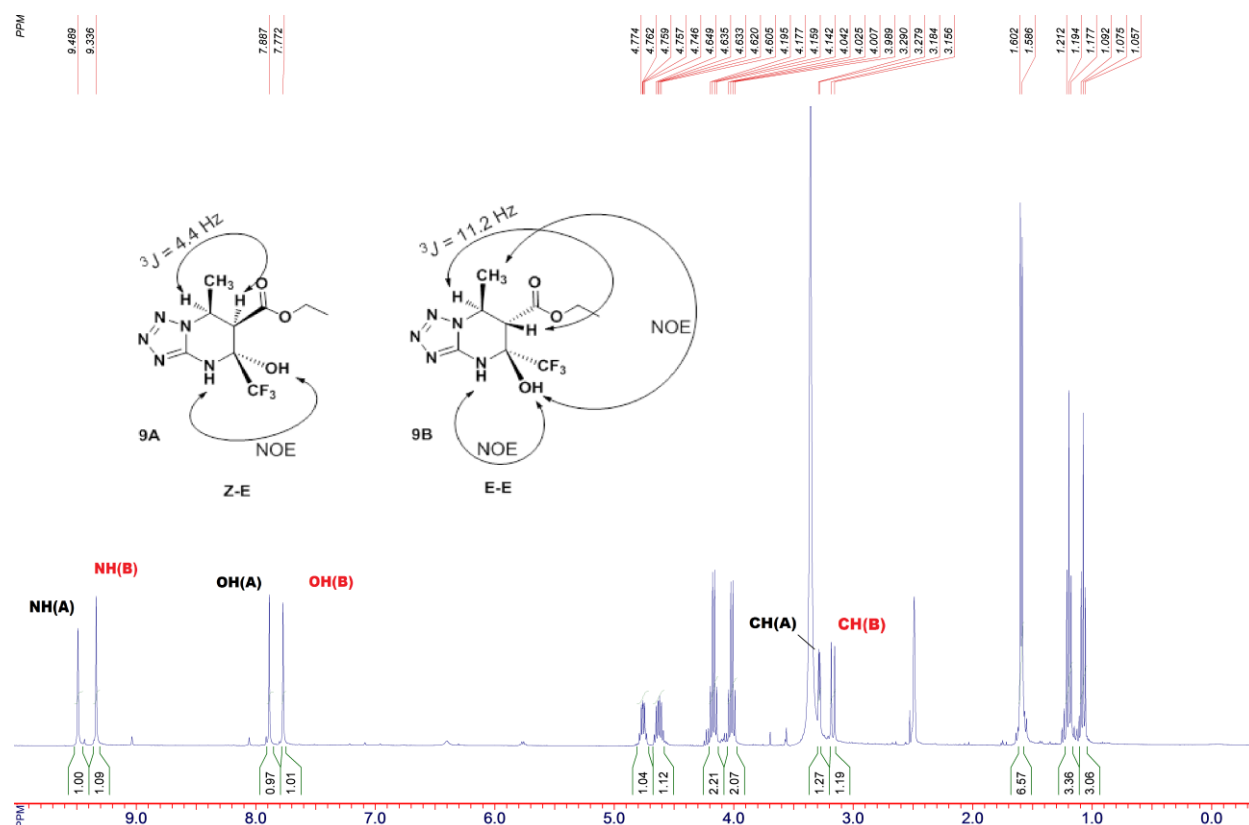


Рис. 2.5. Спектр ЯМР ^1H суміші діастереомерів **9A** і **9B**.

Для остаточного встановлення просторової будови сполуки **9** нами було задіяно експеримент NOESY. Саме за допомогою двомірної спектроскопії вдалось підтвердити структуру та встановити відносну стереохімічну конфігурацію замісників при хіральних центрах обох стереоізомерів. Так, наявність перехресних піків у спектрі NOESY між сигналами протонів NH- та C(5)OH-груп засвідчує, що **9A** і **9B** насправді є стереоізомерами, а не регіоізомерами, а отже можливу структуру **9'** (схема 2.6) однозначно можна відхилити. Крім того, експеримент NOESY показав сильну кореляцію між C(7)CH₃- та C(5)OH-групами для ізомеру **9B** і дуже слабку – для ізомеру **9A**, що дозволяє запропонувати *цис*-орієнтацію цих замісників для **9B** ізомеру і *транс*-орієнтацію – для **9A** (рис. 2.6).

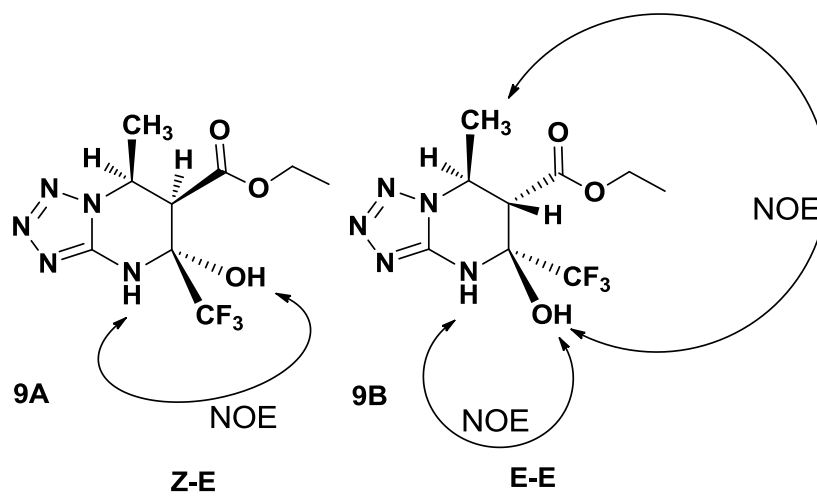
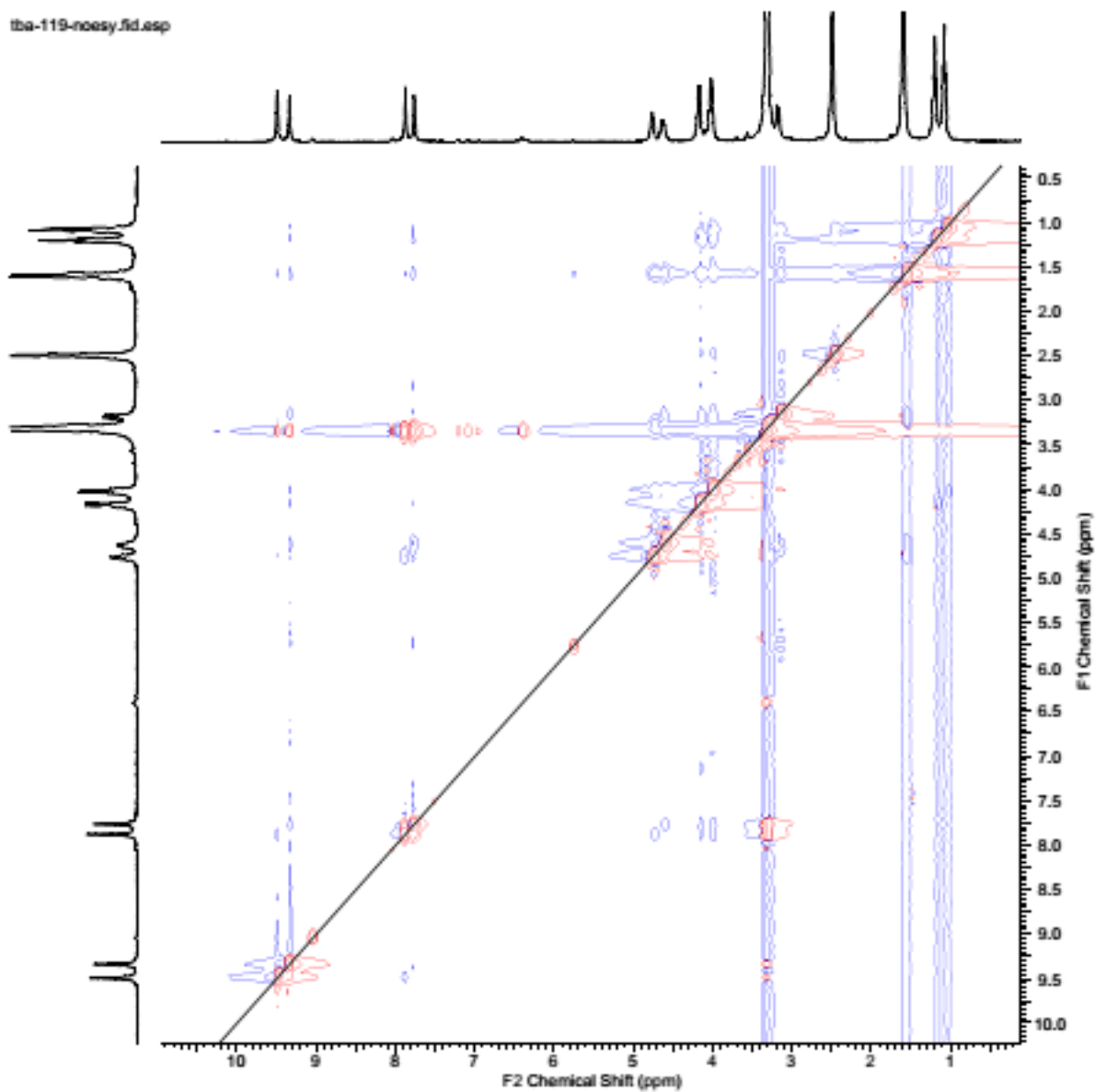


Рис. 2.6. Спектр NOESY сполук **9A** і **9B**

В цілому, на основі вищенаведених спектральних даних (константи спин-спінової взаємодії для відносної конфігурації замісників при C(6) і C(7) вуглецевих атомів та данні спектроскопії NOESY для відносної конфігурації при C(5) і C(7)), можна зробити висновок, що утворений в результаті трикомпонентної реакції трифлуорацетооцтового естеру **3g**, 5-амінотетразолу **6** та ацетальдегіду **2b** 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідин **9**, складається з суміші двох діастереомерів **9A** та **9B** з відотною конфігурацією замісників у тетрагідроциклі **Z-E** та **E-E** відповідно.

Таким чином, можливості трикомпонентної взаємодії аміноазолів з аліфатичними альдегідами та β -дикарбонільними метиленактивними сполуками було використано для синтезу 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів, що мають виключно аліфатичні замісники. Виявлено можливість конкуренції двох- та трьохкомпонентних взаємодій, знайдено умови, що дозволяють керувати напрямком реакції в цілому. Встановлено, що, як і у випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу, циклоконденсація 5-амінотетразолу **6** з оцтовим альдегідом **2b** та трифлуорацетооцтовим естером **3g** приводить до утворення суміші діастереомерів відповідних 5-гідроксизаміщених тетрагідропохідних **9A** і **9B**. Встановлено відносну конфігурацію замісників при всіх насичених атомах вуглецю тетрагідроциклу для обох діастереомерів, що отримано.

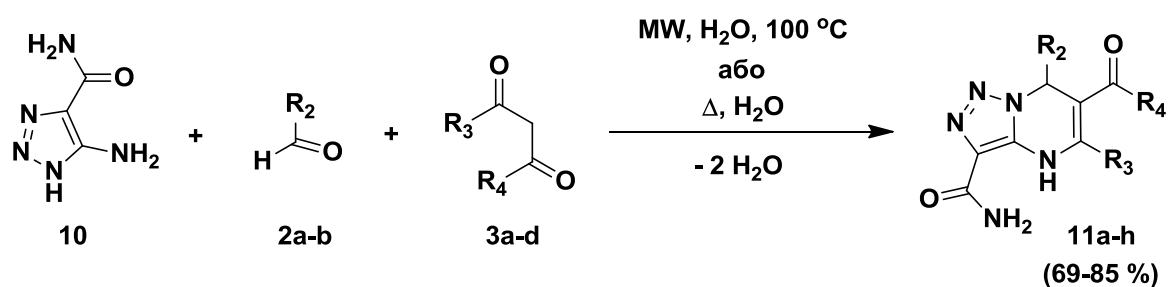
2.3. Трикомпонентна реакція 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, аліфатичних альдегідів та 1,3-дикарбонільних сполук.

Для сполук, що можуть розглядатися як потенційні білдинг-блоки, важливою характеристикою є наявність функціональних груп, та/або замісників, які потенційно придатні до хімічної модифікації через ті чи інші прості та універсальні реакції (так звані «вектори»). Чим більше таких

«векторів», тим доступнішим є синтез широких комбінаторних бібліотек для подальшого фармакологічного скринінгу. В подальшому дослідженні багатокомпонентних реакцій аміноазолів з аліфатичними альдегідами та метиленактивними сполуками, з метою розширення варіабельності замісників та азольного фрагмента у структурі цільових частково гідрованих азолопіримідинів, в трикомпонентну взаємодію нами було введено 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**10**), який вносить у кінцеву молекулу карбоксамідну групу з широким потенціалом її подальшої модифікації.

Нами була вивчена трикомпонентна реакція 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**) з параформальдегідом **2a** (ацетальдегідом **2b**) та 1,3-дикарбонільними сполуками **3a-d** при 100°C у воді під дією мікрохвильового випромінювання без застосування каталізатора (схема 2.7). В результаті, ми фіксували селективне утворення 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **11a-h** з виходами 69-85% [105].

Одержані сполуки, мали високий ступінь чистоти, та не потребували додаткового очищення. Для параформальдегіду **2a** цю взаємодію вдалось провести і з використанням термічного нагріву, що суттєво не вплинуло на виходи та чистоту продуктів.



2a-b: **a** $R_2 = \text{H}$; **b** $R_2 = \text{CH}_3$;

3a-d: **a** $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$; **b** $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OC}_2\text{H}_5$; **c** $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$;

d $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

11a-h: **a** $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$; **b** $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OC}_2\text{H}_5$;

c $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$; **d** $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

e $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$; **f** $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OC}_2\text{H}_5$;

g $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$; **h** $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

Схема 2.7.

Характеристики одержаних нових заміщених 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **11a-h** наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристики сполук **11a-h**

№ п/ п	Сполука	R ₂	R ₃	R ₄	T _{пл} , °C	Вихід, %	
						Δ	MW
1	11a	H	CH ₃	CH ₃	183-185	78	80
2	11b	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	170-172	82	85
3	11c	H	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	150-152	69	75
4	11d	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	152-154	70	74
5	11e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	170-172	-	78
6	11f	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	169-171	-	85
7	11g	CH ₃	CH ₃	O- <i>t</i> -C ₄ H ₉	142-144		80
8	11h	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	138-140	-	82

Ідентифікація усіх синтезованих сполук здійснювалася на підставі даних елементного аналізу, мас-спектрометрії, одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H і ¹³C. (див. експериментальну частину). Мас-спектри сполук **11a-h** містять піки молекулярних іонів, які відповідають молекулярній масі. Спектри ЯМР ¹³C містять сигнали усіх вуглецевих ядер; їх кількість співпадає з кількістю магнітно-нееквівалентних ядер вуглецю у молекулі. Спектри ЯМР ¹H усіх синтезованих 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **11a-h** містять розширений синглет протона NH-групи дигідропіримідинового кільця при 9.20 - 9.50 м.ч., два розширених синглети нееквівалентних протонів амідної NH₂-групи та інші сигнали протонів, які відносяться до термінальних замісників. Важливо відзначити, що спектри ЯМР ¹H усіх сполук відповідають їх 4,7-дигідроструктурі. Тобто, в розчинах ДМСО усі сполуки існують в енамінній таутомерній формі дигідроциклу, принаймні в межах чутливості спектроскопії ЯМР. Це суттєво відрізняє

сполуки **11a-h** від їх 5,7-діарилзаміщених аналогів, які описано раніше [61], і для яких навпаки більш характерно зміщення таутомірної рівноваги у бік імінних 6,7-дигідроформ.

На відміну від 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло-, а тим паче від 4,7-дигідро-тетразоло[1,5-*a*]піримідинів, отримані сполуки на основі 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**) мали меншу розчинність у воді.

Аналогічно реакціям з іншими аміноазолами (схеми 2.2, 2.6), введення трифлуорацетоцевого естеру **3g** в трикомпонентну взаємодію з 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідом (**10**) та ацетальдегідом **2b** при 100°C у воді, без застосування каталізатора привело до утворення 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину **12** у вигляді суміші двох діастереомерів **12A** та **12B** з загальним виходом 85 % [105] (схема 2.8).

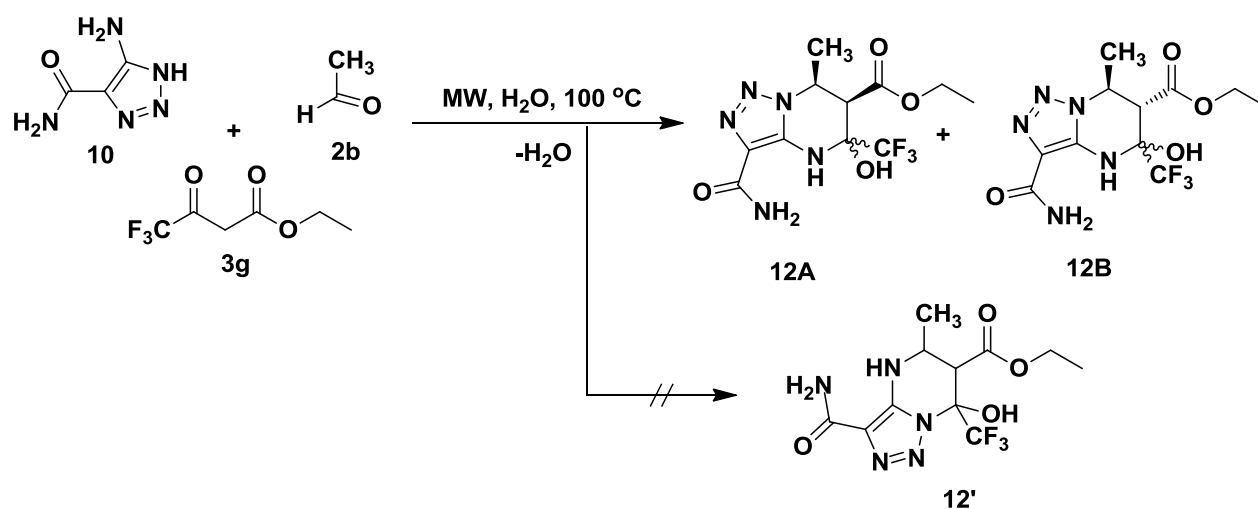


Схема 2.8

Будову одержаної сполуки **12** було встановлено за допомогою одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР, та мас-спектрометрії. Мас-спектр сполуки **12** містить пік молекулярного іону, а також присутній пік [M-18]⁺•, що вказує на відщеплення води, як одного з основних фрагментаційних процесів. Спектр ЯМР ¹³C містить подвійний набір сигналів усіх вуглецевих ядер;

сигнали ядер CF_3 -групи та $\text{C}(\text{CF}_3)$ кожного з ізомерів додатково розщеплено за рахунок спін-спінової взаємодії з атомами флуору.

Спектр ЯМР ^1H сполуки **12** також містить подвійний набір сигналів, особливо характерними є подвоєння синглету протонів NH - та $\text{C}(5)\text{OH}$ -груп, та дублету протона $\text{C}(6)\text{H}$ -групи, як і для його структурних азольних аналогів, описаних раніше (сполуки **5** і **9**). Константи спін-спінової взаємодії 3J між протонами $\text{C}(7)\text{H}$ та $\text{C}(6)\text{H}$ для обох ізомерів складають відповідно 4.4 Гц для **12A** і 11.2 Гц для **12B**. Це вказує на їх різну відносну орієнтацію: **12A** має *цис*-конфігурацію замісників в положеннях 6 і 7, а **12B** – *транс*-конфігурацію.

Таким чином, нами розроблено загальний метод синтезу амідів 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбонових кислот трикомпонентною взаємодією 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду з аліфатичними альдегідами та β -дикарбонільними метиленактивними сполуками. Встановлено, що синтезовані похідні існують в розчинах ДМСО в енамінній таутомерній формі, на відміну від їх 5,7-діарилзаміщених аналогів. Виявлено, що, як і у випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-аміно-2*H*-тетразолу, реакцію за участю трифлуорацетооцевого естеру можна зупинити на стадії утворення 5-гідроксизаміщеної відповідної тетрагідропохідної, що утворюється у вигляді суміші двох діастереомерів.

2.4. Багатокомпонентні реакції за участю малонодинітрилу.

В першому розділі даної роботи були розглянуті роботи авторів [98, 99], в яких описано багатокомпонентні методи синтезу спіропохідних 1,2,4-триазолопіримідинів з вузловим атомом азоту за участю CN -кислот з нітрильною групою у складі молекули та широкого набору альдегідів. Наведені авторами реакції проводили як у водному середовищі, так і в етанолі з додаванням триетиламіну з використанням термічної чи мікрохвильової активації. В тому ж розділі нами зазначено, що публікації

[98, 99] містять суперечливі дані щодо напрямку гетероциклізації та ідентифікації структури одержаних сполук. До того ж вказані умови мікрохвильової активації були не повними.

Ми дослідили багатокomпонентну реакцію, яка включає 3-аміно-1,2,4-триазол (**1a**), циклічні кетони та малононітрил **14** з метою одержання відповідних спіропохідних та однозначного встановлення їх будови. Додатково наше завдання полягало у розширенні набору спіросполук шляхом варіації бінуклеофільного компонента гетероциклізації з використанням похідної 5-аміно-1,2,3-триазолу **10** та одержання спіросполук на основі дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-а]піримідинової системи.

Встановлено, що взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**) з циклогексаноном **13** та малононітрилом **14** в етанолі із застосуванням термічної або мікрохвильової активації за присутності триетиламіну приводила до селективного утворення сполуки **15** (схема 2.9) з виходами при, мікрохвильовій активації при 80°C – 11%, мікрохвильовій активації при 150°C – 55% та термічній активації – 40% [107].

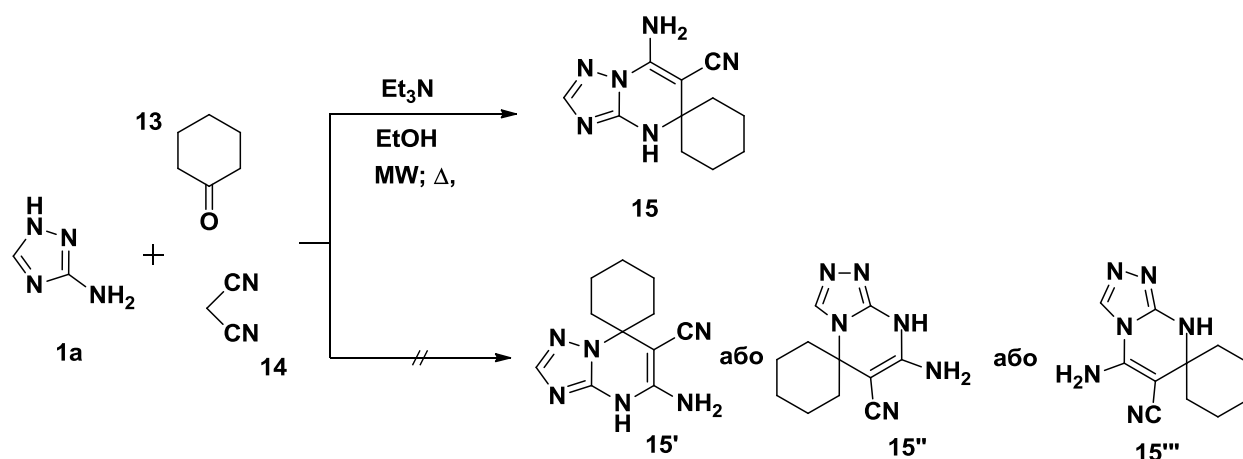


Схема 2.9

Ідентифікацію сполуки **15** здійснено на підставі даних елементного аналізу, мас-спектрометрії, спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H і ¹³C. Мас-спектр

сполуки **15** містить пік молекулярного іону, який відповідає молекулярній масі. У спектрі ЯМР ^{13}C присутні сигнали всіх вуглецевих ядер; їх кількість співпадає з кількістю магнітно-нееквівалентних ядер вуглецю у молекулі. У спектрі ЯМР ^1H сполуки **15** представлені розширені синглети протонів NH_2 - і NH -груп при 6,94 і 8,32 м.ч., синглет протона триазольного фрагмента при 7,69 м.ч. та чотири мультиплети карбоциклу. Такі спектральні дані не дозволили виключити альтернативні структури **15'**, **15''** і **15'''** для продукту реакції. Спираючись на літературні дані [39], хімічний зсув протона NH -групи у спектрі ЯМР ^1H , який приблизно складає 9.9-10.5 м.ч. для 4,7-дигідропохідної та 6.9-7.1 м.ч. для 4,5-дигідросполуки, можна використовувати як критерій для віднесення продукту реакції до певної структури – **15** або **15'**. Тим не менш, слід врахувати різницю впливу ефекту поля подвійного зв'язку внаслідок його поляризації ціано- та аміно- групами, що робить цей критерій (хімічний зсув протону NH -групи) менш надійним. Тому, нами було додатково здійснено експеримент з ядерного ефекту Овергаузера (NOE), в якому опромінення на частоті резонансу протона NH -групи при 8,32 м.ч. показало посилення сигналів протонів спіроциклогексанового фрагмента, що дозволило виключити структури **15'**, **15''**. При цьому не спостерігалось посилення сигналу протона триазольного циклу при опроміненні протонів NH_2 -групи при 6,94 м.ч., що дозволило відхилити структуру **15'''**.

Зміна умов реакції шляхом використання термічної активації або мікрохвильової, зміни температури (від 80 до 150°C) не впливала на напрямок циклізації; в усіх випадках було виділено лише продукт **15**. Спектри ЯМР ^1H реакційного середовища після випаровування розчинника показали наявність лише невеликої кількості сполуки **15** разом з продуктами розкладання або полімеризації.

Важливо, що наші експериментальні результати суперечать результатам дослідників [98, 99]. Описана у роботах [98, 99] реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**) з циклогексаноном **13** та малондинітрилом **14** у подібних умовах (етанол, триетиламін) приводила, на думку авторів, до утворення одного продукту, який ними було віднесено до структури **15''**. Опубліковані дані ЯМР ^1H та ^{13}C для нього значно відрізняються від таких для сполуки **15**, одержаної у наших експериментах. Також цими авторами повідомлялося про утворення спіросполук з використанням циклопентанону або циклогептанону замість циклогексанону, як компоненти гетероциклізації [98, 99]. Однак наші спроби повністю відтворити ці результати виявились безуспішними: після тривалого нагрівання не було виділено жодного твердого продукту, а ні при звичайному нагріві, а ні у мікрохвильовому полі. Спроби ж відтворити експерименти у воді також виявились невдалими. Спектри ЯМР ^1H залишку після випаровування розчинника показали наявність вихідного аміну **1a** і відсутність сигналів, які можна було б ідентифікувати як такі, що притаманні цільовим сполукам.

Через безуспішність спроб розширити набір спіросполук шляхом варіації циклічних кетонів, ми спробували досягти того самого результату, принаймні частково, шляхом варіації аміноазольного компонента, і дослідили аналогічний трикомпонентний синтез із заміною 3-аміно-1,2,4-триазолу (схема 2.9) на 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід **10**. Реакція аміну **10** з циклогексаноном **13** і малондинітрилом **14** в етанолі у присутності триетиламіну (схема 2.10) із застосуванням мікрохвильової активації або традиційного нагрівання привела до селективного утворення спіросполуки **16** з виходами 61-66% [107].

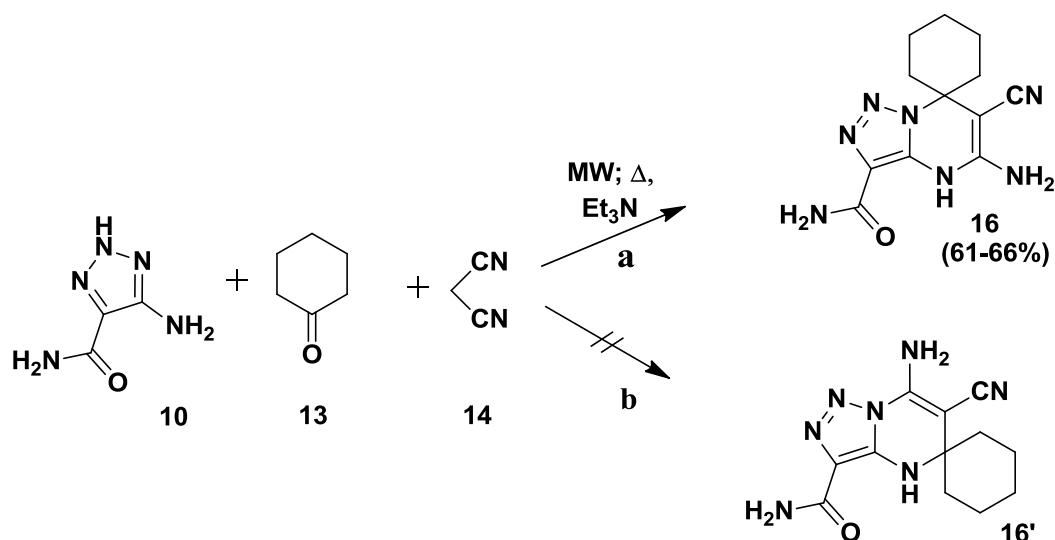


Схема 2.10

Як і в попередньому випадку з 3-аміно-1,2,4-триазолом (схема 2.9), циклопентанон та циклогептанон не реагували у таких умовах. Низька реакційна здатність п'яти- і семичленних кетонів у порівнянні з шестичленним циклогексаном є важливим спостереженням, яке, певною мірою, можна розглядати як загальний висновок для такого роду реакцій.

Структура сполуки **16** була підтверджена ¹H і ¹³C ЯМР-спектроскопією та мас-спектрометрією. Мас-спектр сполуки **16** містить пік молекулярного іону, який відповідає молекулярній масі.

Спектр ЯМР ¹H містив мультиплети протонів циклогексанового фрагмента в аліфатичній області та чотири синглети протонів NH₂- і NH-груп (резонанс екзоциклічної NH₂-групи представлений одним сигналом, а NH₂-групи карбоксаміду – двома сигналами). Отже, спектр відповідає структурі **16**. Спектр ЯМР ¹³C містить 10 сигналів вуглецю; п'ять з них знаходяться в аліфатичній зоні, а п'ять – в слабкому полі.

Рентгеноструктурний аналіз сполуки **16** (рис. 2.7) дозволив остаточно встановити її будову як 4,7-дигідропохідної **16** [107].

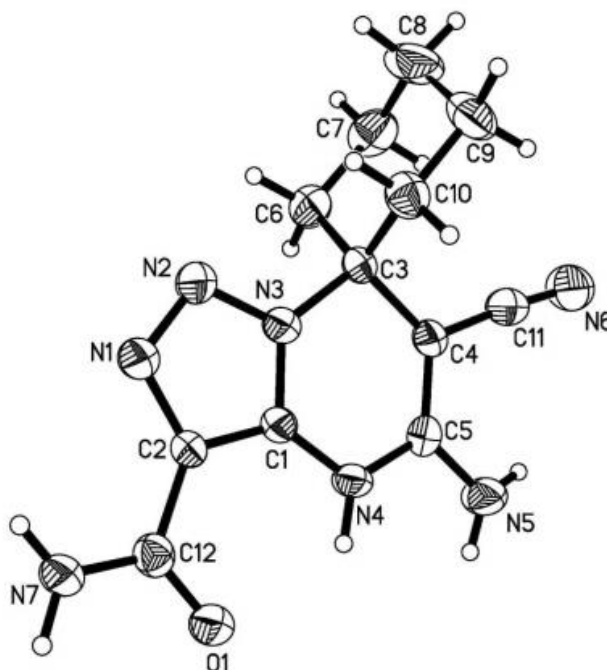


Рис. 2.7. Будова молекули сполуки **16** за даними РСА.

Таким чином, досліджуване перетворення аміну **10** має протилежний напрямок гетероциклізації, аніж 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a**. Така різниця не може бути пояснена електронними ефектами. У випадку 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**) попереднє формування продукту будови **16'** теоретично можливе. Однак кінцева сполука **16** може утворитися із сполуки **16'** через перегрупування Дімрота (схема 2.11).

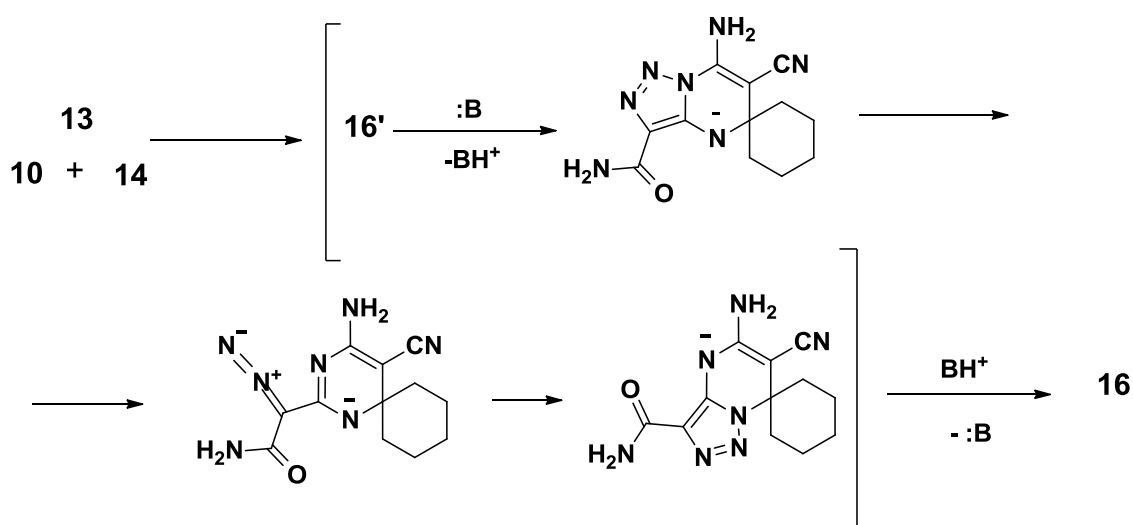


Схема 2.11

Причина появи продукту **16**, замість сполуки **16'**, може критися у більш низькій розчинності першого через дуже особливу міжмолекулярну асоціацію. Даними рентгеноструктурного аналізу показано, що молекули сполуки **16** утворюють ланцюги з водневих зв'язків за участі CN, C=O, NH, NH₂-груп (рис. 2.8).

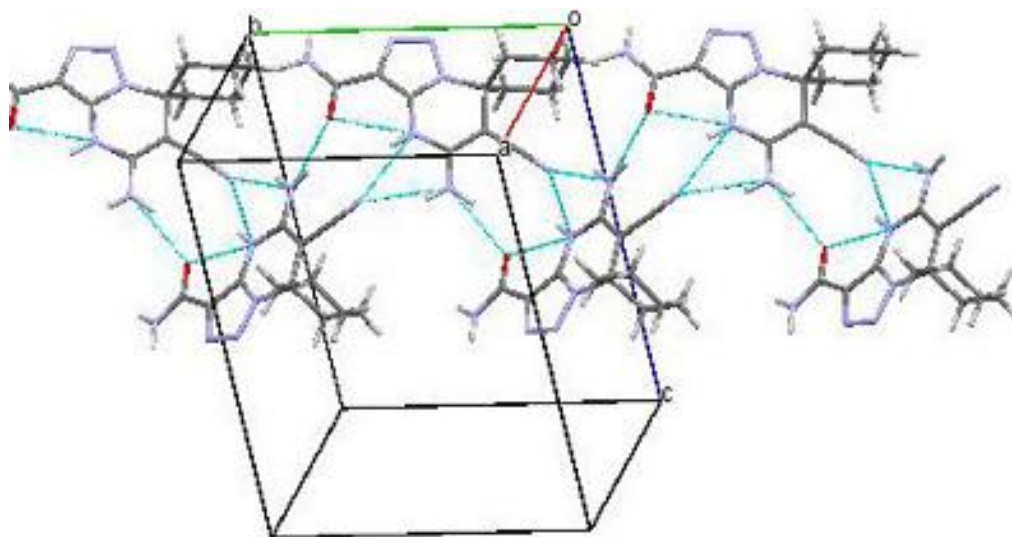


Рис. 2.8. міжмолекулярні зв'язки у кристалі сполуки **16** за даними РСА.

Формування таких ланцюгів у кристалі сполуки **16** обумовлене сусідством NH- і NH₂-груп, що є основною відмінністю від структури **16'** де такий тип асоціації неможливий.

Таким чином, нами проведено ревізію літературних даних групи індійських вчених [98, 99] щодо взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з малонодинітрилом та карбонільними сполуками; встановлено її реальний напрямок та будову сполук, що утворюються. Вивчено реакцію 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**) з циклогексаноном (**13**) і малонодинітрилом **14**. Зроблено висновок, що трикомпонентні конденсації аміноазолів з циклогексаноном і малонодинітрилом відбуваються з утворенням двох різних регіоізомерних типів [1,5-*a*]-конденсованих похідних дигідрозолопіримідину.

2.5. Псевдо-п'ятикомпонентні конденсації на основі 3-аміно-5-метилпіразолу

Відомо [83], що багатокомпонентні конденсації азотовмісних бінуклеофілів з карбонільними сполуками не завжди є еквівалентними за продуктами реакції, тим процесам, які відбуваються як послідовні взаємодії між тими самими вихідними речовинами. Можливі випадки порушення комутативності (тобто $(A+B+C) \neq A+(B+C)$), наприклад, внаслідок зміни механізму взаємодії та її регіоспрямованості [39, 83], перебігу вторинних процесів (на кшталт перегрупувань), а також взаємодії за участю двох або більше мольних еквівалентів окремих компонентів ($A+A+B+C$ – псевдо-чотирьохкомпонентна взаємодія, $A+A+B+B+C$ – псевдо-п'ятикомпонентна, і т.д.). З подібним випадком ми зіткнулися і при вивченні реакцій аміноазолів з аліфатичними альдегідами та 1,3-дикарбонільними сполуками.

Так, нами було зроблено спробу розширити запропонований багатокомпонентний підхід та синтезувати піразоло[1,5-*a*]піримідини з використанням похідної 3-амінопіразолу **17**, щоб перевірити діапазон застосування та обмеження трикомпонентного синтезу азолопіримідинів у воді. Проте одержані результати були дещо несподіваними. Так, багатокомпонентна конденсація 3-аміно-5-метилпіразолу (**17**), аліфатичних альдегідів **2a-c** та ацетилацетону **3a** при 100⁰C у воді, без використання каталізатора привела до формування *біс*(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-заміщених сполук **18a-c** [108, 109] (схема 2.11). Продукти реакції починали формувати твердий осад вже під час проведення реакції.

Варіювання умов процесу, зокрема, використання термічної, а також мікрохвильової та ультразвукової активації, не вплинуло на напрямок взаємодії: з реакційної суміші було виділено лише *біс*-продукти **18a-c**. Утворення очікуваних «класичних» дигідропохідних будови **18'** не спостерігалось навіть у слідових кількостях (схема 2.11).

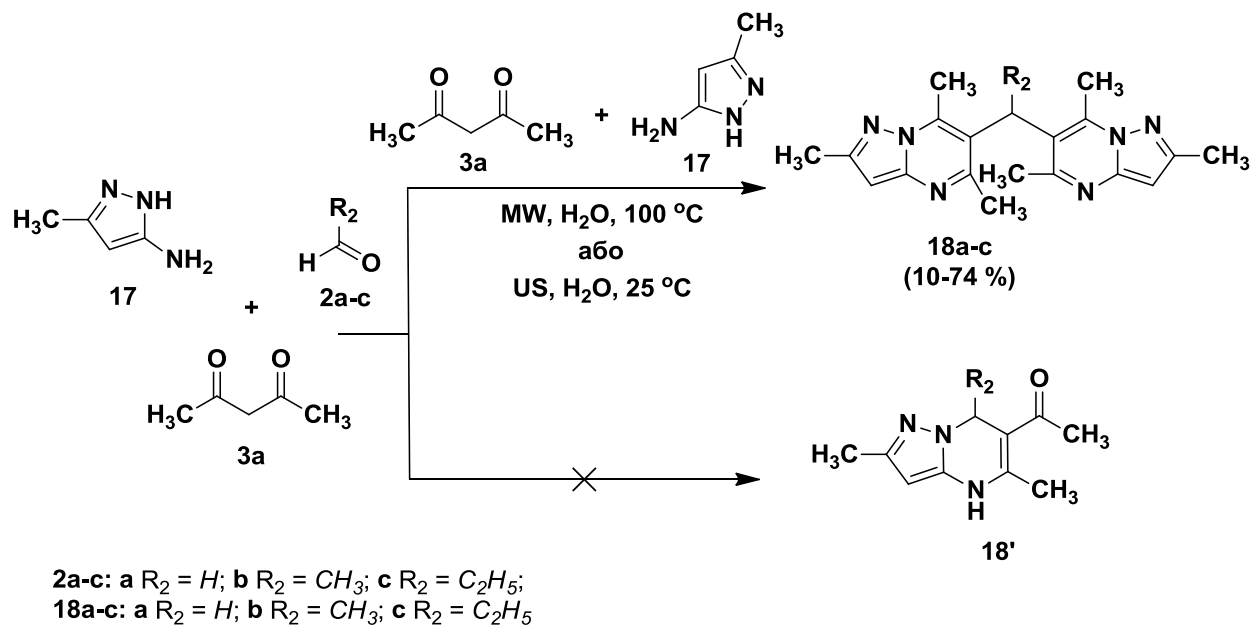


Схема 2.11

Слід зауважити, що при використанні еквімольних кількостей вихідних речовин сполуки **18a-c** були виділені з низьким виходами. Однак, змішування амінопіразолу **17**, альдегідів **2a-c** та ацетилацетону **3a** у співвідношенні 2:1:2, відповідно, дозволило досягти кращих виходів продуктів **18**. У випадках взаємодії з параформальдегідом та оцтовим альдегідом найкращий результат (виходи 65-74 %) отримано в умовах ультразвукової активації. Що ж стосується пропіонового альдегіду, то в цьому разі виходи продуктів реакції були низькими в усіх вищеперерахованих умовах (до 10%), мабуть, це пов'язано з його низькою реакційною здатністю у порівнянні з його гомологами з меншим алкільним ланцюгом. Адже нами також були проведені спроби введення в цю реакцію бутаналу та 3-метилбутаналу, однак отримати за їх участю продукти реакції у зазначених умовах (мікрохвильова активація, ультразвукова та термічний нагрів у воді без застосування каталізатора) не вдалося. При аналізі реакційної суміші (після випарювання до сухого залишку реакційної суміші з подальшим розчиненням у ДМСО- d_6), у спектрі ЯМР ^1H були виявлені сигнали лише вихідних речовин.

Будова одержаних сполук **18a-c** були підтверджені даними ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, спектр ЯМР ^1H сполуки **18a** містить синглетні сигнали протонів CH_3 -груп (2.31, 2.44 та 2.53 м.ч., інтенсивність кожного сигналу відповідає 6 протонам), синглет метинових протонів піразольних циклів (6.63 м.ч., інтенсивність відповідає 2 протонам) та синглет протонів CH_2 -групи (4.00 м.ч., інтенсивність відповідає 2 протонам), які підтверджують участь амінопіразолу **17**, формальдегіду **2a** та ацетилацетону **3a** у співвідношенні 2:1:2, відповідно, у формуванні структури кінцевого продукту реакції. Крім того, піки з найбільшим значенням m/z в мас-спектрах EI (іонізація електронним ударом) відповідають саме молекулярним іонам продуктів псевдо-п'ятикомпонентної взаємодії (молекулярна маса сполук **18** свідчить про участь у взаємодії двох молей амінопіразолу **17**, двох молей ацетилацетону **3a** та одного молю альдегіду). Основні напрямки фрагментації, що проявляються у мас-спектрі (рис 2.9): відщеплення однієї з метильних груп ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, та розрив одного зі зв'язків біля «центрального» атома вуглецю ($[\text{Het}-\text{C}(\text{R}^2)-\text{Het}]^{+\bullet} - [\text{Het}]^{\bullet} \rightarrow [\text{Het}-\text{C}(\text{R}^2)]^+$).

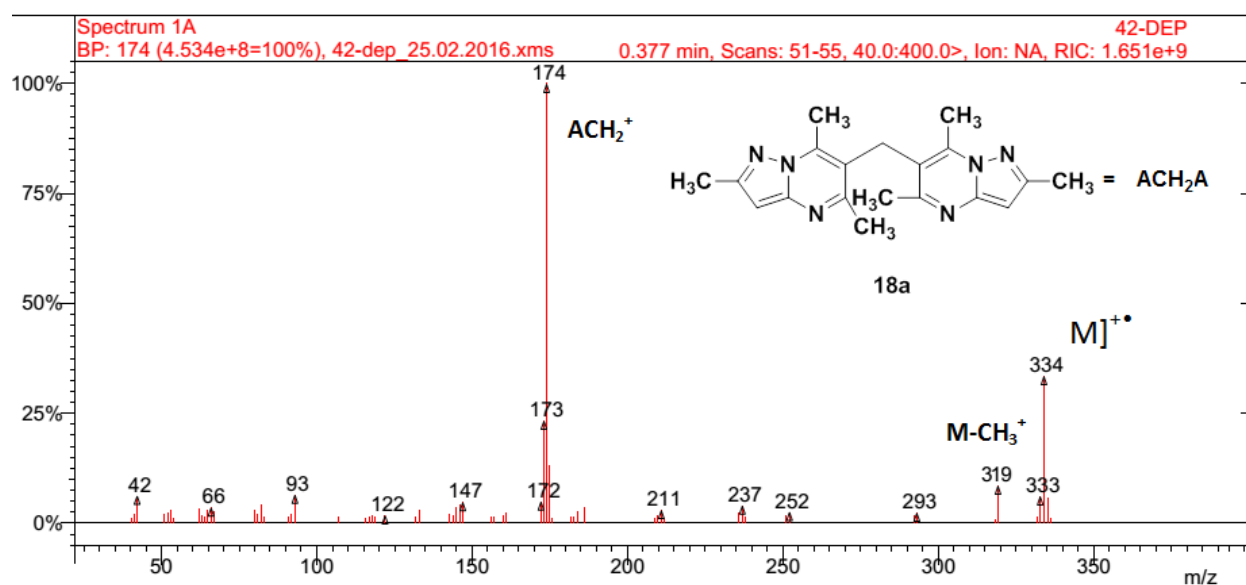


Рис. 2.9. Мас-спектр сполуки **18a**.

Ми зробили припущення, що ймовірний механізм досліджуваної псевдо-п'ятикомпонентної реакції повинен включати формування ключового інтермедиату **19** з однієї молекули альдегіду **2** та двох молекул ацетилацетону **3a** (схема 2.12). Очевидно, цей інтермедіат знаходиться у рівновазі з α,β -ненасиченим дикетоном **20**, поява якого, в свою чергу, з великою вірогідністю має приводити до утворення продукту трикомпонентної реакції – піразолопіримідину **18'**.

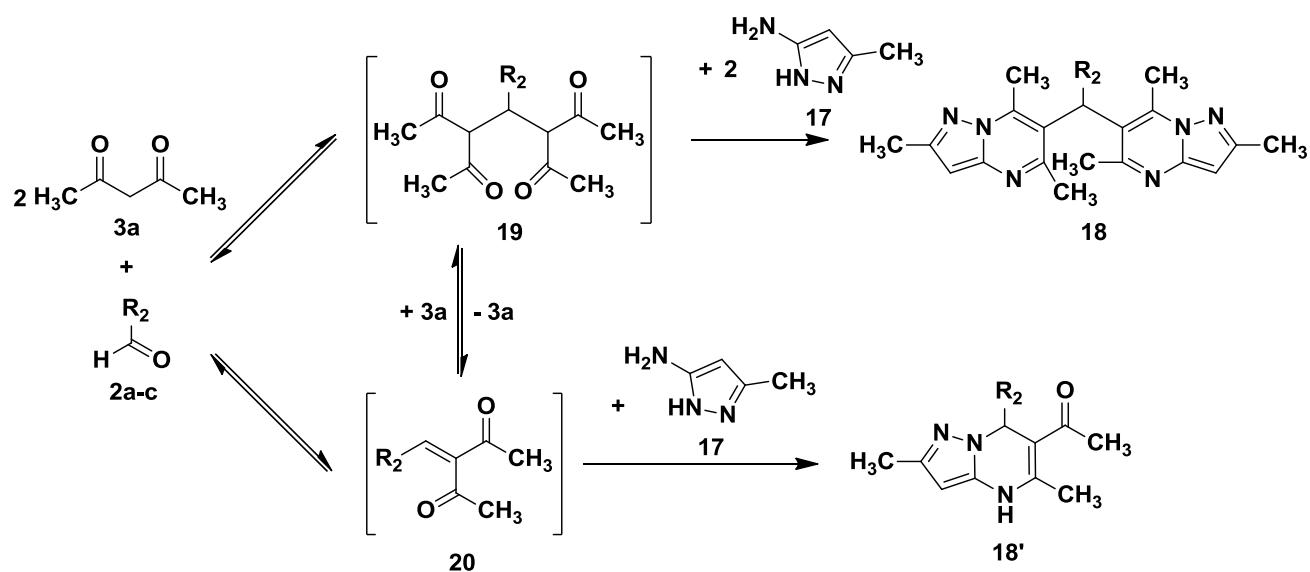


Схема 2.12

Однак у випадку взаємодії з 3-аміно-5-метилпіразолом (**17**) цього не спостерігається, проте в аналогічних конденсаціях з іншими аміноазолами селективно реалізується саме такий напрямок реакції. Реалізація двох різних шляхів перетворення вихідних речовин може бути пояснена рівноважними процесами між альдегідом **2** і ацетилацетоном **3a** та продуктами їх конденсації **19** і **20** у воді у присутності основи. Вища основність 3-аміно-5-метилпіразолу (**17**), у порівнянні, наприклад, з 3-аміно-1,2,4-триазолом (**1a**), сприяє реалізації першого напрямку та утворенню *біс*-похідних піразолопіримідину **18** [108].

Отже, ми встановили, що взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу (**17**), ацетилацетону та аліфатичних альдегідів в водному середовищі відбувається

у стехіометричному співвідношенні 2:2:1, тобто є псевдо-п'ятикомпонентною конденсацією, з утворенням *біс*-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-заміщених сполук **18a-c**.

2.6. Похідні 5-(бромометил)-4,7-дигідрозолопіримідинів.

В рамках вирішення однієї з задач даної роботи, а саме пошуку можливих шляхів хімічної модифікації одержаних азолопіримідинів, нами були проведені спроби одержання високо функціональних, з хімічної точки зору, монобромпохідних вперше синтезованих дигідрозолопіримідинів.

З цією метою було проведено бромовання 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **4b** та **4i** при нагріванні з бромом в оцтовій кислоті (схема 2.13), результатом якого стало формування 5-бромометилзаміщених похідних **21a,b** [110].

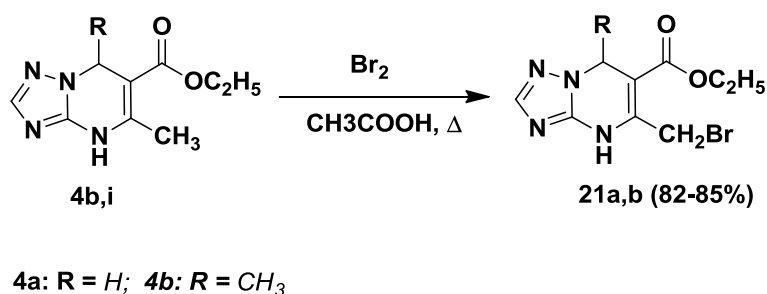


Схема 2.13

Зауважимо, що останні зберегли дигідроструктуру, що досить цікаво, адже взаємодія з бромом в оцтовій кислоті є відомим методом гетероароматизації. Температурні умови варіювали в залежності від часу, необхідного для знебарвлення реакційної суміші. Як правило це становило ~ 60-70°C.

Будова одержаних бромпохідних **21a,b** були підтверджені даними ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, спектр ЯМР ¹H бромометилпохідної **21a** містив синглетний сигнал протонів C(7)H₂-групи при 4.83 м.ч., і до того ж з'явився синглетний сигнал CH₂-групи при

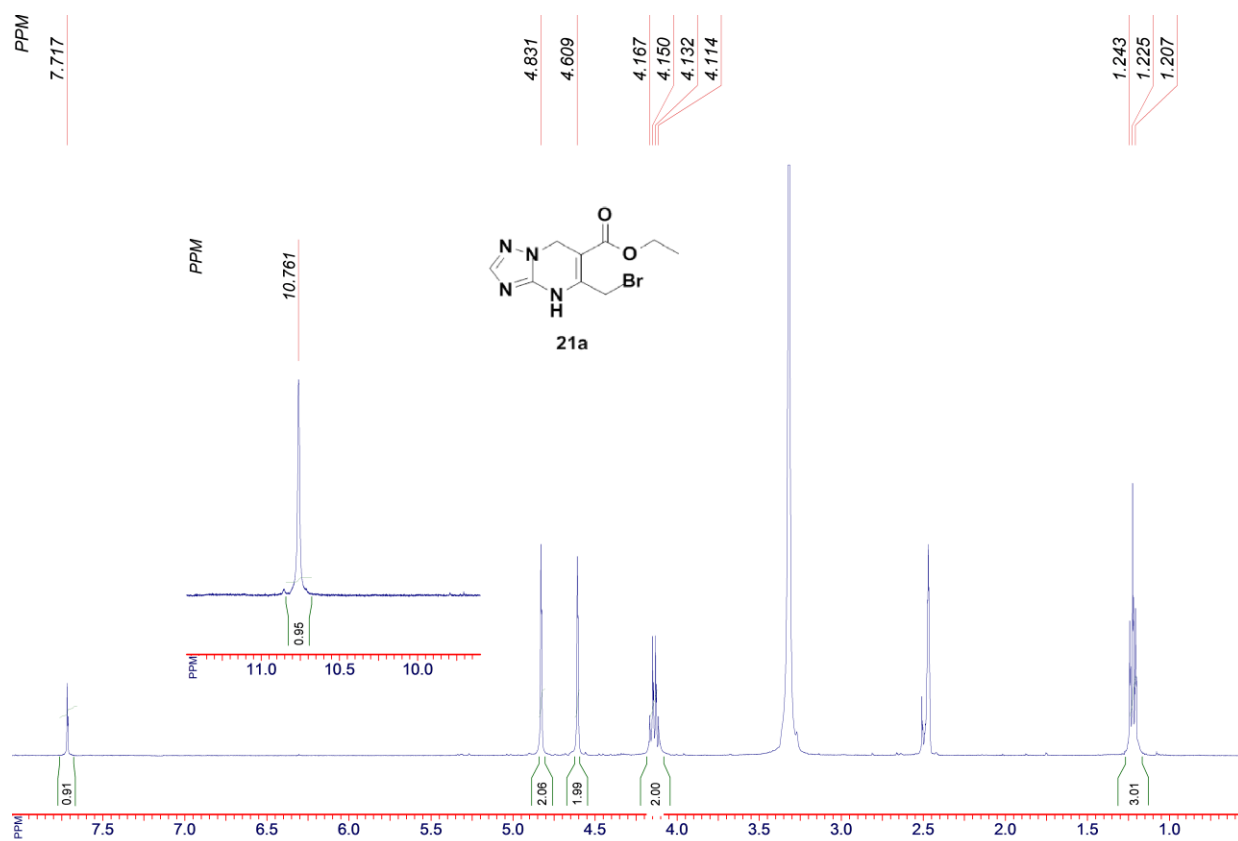


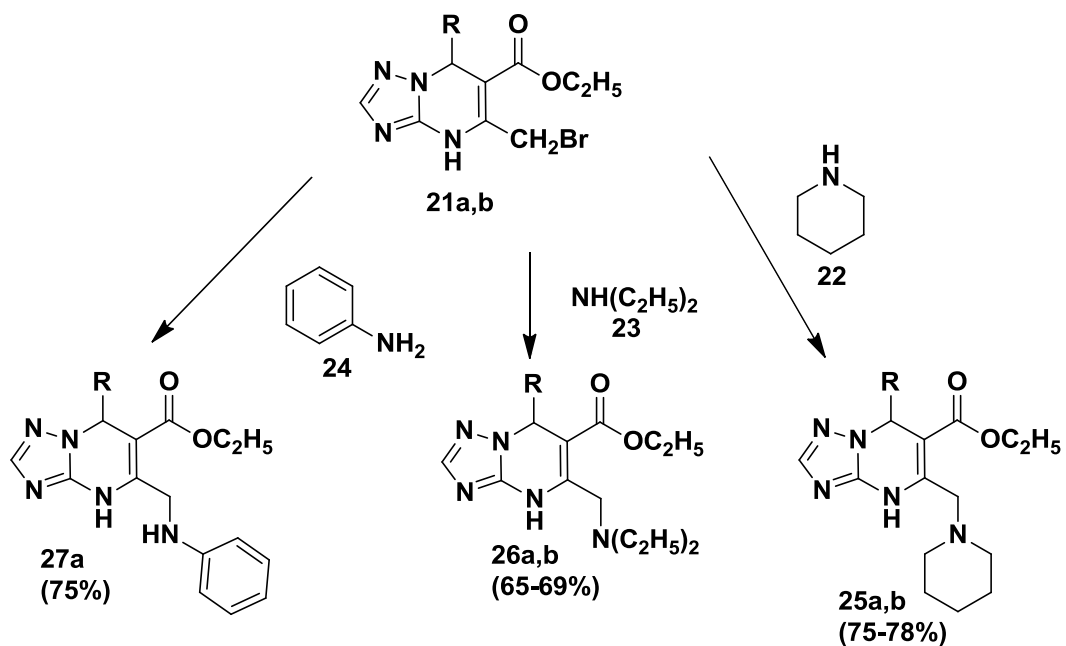
Рис. 2.9. Спектр ЯМР ^1H сполуки **21a**.

4.61 м.ч. замість сигналу протонів CH_3 -групи, який був присутній у спектрі ЯМР ^1H вихідної сполуки **4b** при 2.30 м.ч. (рис. 2.9).

Що ж стосується ЯМР ^1H сполуки **21b**, то він також містив сигнал бромометильної групи у вигляді двох дублетів при 4.69 та 4.46 м.ч. для кожного протона. Проявлення діастереотопності цих протонів можна пояснити наявністю хірального центра у молекулі **21b** при вуглецевому атомі C(7).

Монобромпохідні **21a,b** містять дуже функціонально-сприятливу бромометильну групу, що уможливорює їх подальше використання як білдинг-блоків. З метою демонстрації такого синтетичного підходу сполуки **21a,b** надалі були введені у реакції нуклеофільного заміщення з аліфатичними та ароматичними амінами. Зокрема, взаємодія речовин **21a,b** з надлишком піперидину (**22**), діетиламіну (**23**) та аніліну (**24**) привела до відповідних *N*-заміщених похідних **25a,b**, **26a,b** та **27a** з виходами 65-78%.

(схема 2.14). Реакція проводилась в апротонному розчиннику, а саме – ацетоні.



4b,i: R=H; R = CH₃; 21a,b: a R=H; b R = CH₃; 25a,b: a R=H; b R = CH₃;
26a,b: a R=H; b R = CH₃; 27a: a R=H

Схема 2.14

Характеристики отриманих монобромпохідних 25a,b, 26a,b, 27a наведені у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристики сполук 25a,b, 26a,b, 27a

№ п/п	Сполука	R ₂	T _{пл} , °C	Δ, Вихід, %
1	25a	H	209-211	78
2	25b	CH ₃	170-171	73
3	26a	H	189-191	89
4	26b	CH ₃	168-170	86
5	27a	H	218-220	75

Будова одержаних сполук **25a,b**, **26a,b**, **27a** підтверджена даними ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії. У спектрах ЯМР ^1H одержаних сполук зберігалися усі сигнали відповідних протонів дигідрозолопіримідинового циклу, а саме: синглет протонів при C(7), для 7-незаміщених похідних, при 4.80 – 4.84 м.ч., дублет метильної групи (для R = CH_3) при 1.31 - 1.32 м.ч., та етоксикарбонільної OCH_2CH_3 -групи у вигляді триплету (1.21 - 1.18 м.ч.), та квартету (4.08 - 4.10), а також сигнал метиленової групи, та додатково з'явилися сигнали відповідних амінних фрагментів (див. експериментальну частину). Крім того, піки з найбільшим значенням m/z в мас-спектрах EI (іонізація електронним ударом) відповідали саме молекулярним іонам продуктів реакції **25a,b**, **26a,b**, **27a**.

Важливо відмітити, що взаємодія бромопохідних **21** в наведених умовах залишала без змін карбетоксигрупу. Це надає потенційну можливість окремого використання двох реакційних центрів молекул **21**, як двох незалежних «векторів» для формування комбінаторних бібліотек сполук.

Таким чином, нами розроблено метод селективного бромовання 5-метилзаміщених 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину зі збереженням дигідроструктури гетероциклу. На прикладі взаємодій із вторинними амінами, та аніліном проілюстровано можливість використання нового реакційного центра для подальшої хімічної модифікації дигідрозолопіримідинових систем.

2.7. Дослідження біологічної активності отриманих сполук *in vitro*.²

З метою перевірки теоретичних передумов стосовно наявності біологічної активності у синтезованих нами частково гідрогенізованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, що містять лише аліфатичні замісники у азиновому циклі, окремі представники синтезованих сполук **4a-d**, **4f**, **11k** та **12** були досліджені на наявність антимікробної та

² Дослідження біологічної активності сполук проведені в Запорізькому державному медичному університеті.

протигрибкової активності (до штамів *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 885-653). Як контрольні речовини застосовували антибіотик ампіцилін та протигрибковий препарат ністатин [102, 103]. Отримані результати наведені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

**Результати дослідження протимікробної та протигрибкової активності
сполук 4a-d, 4f, 11k та 12**

Сполука	<i>E.Coli</i>		<i>S.aureus</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>C.albicans</i>	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MFC
	µg /mL	µg /mL	µg /mL	µg /mL	µg /mL	µg /mL	µg /mL	µg /mL
4c	100	200	25	50	100	200	50	50
4b	100	200	50	100	100	200	50	50
4d	100	200	25	50	100	200	100	200
4f	100	200	50	100	100	200	100	200
4a	100	200	25	50	50	100	50	100
12	100	200	100	200	50	100	100	100
11k	100	200	100	200	100	200	100	100
Ampicillin	0,78	0,78	0,1	0,195	50	200		
Nystatin	100	>200	200	>200	100	>200	0,78	1,56

Одержані результати свідчать, що більшість випробуваних сполук виявляють активність щодо патогенної мікрофлори лише при набагато вищих концентраціях МІС (мінімальна інгібіторна концентрація), МВС (мінімальна бактерицидна концентрація), МФС (мінімальна фунгіцидна концентрація), ніж контрольні препарати. Однак, триазоло[1,5-*a*]піримідини **4a** і **4c** показали найкращі результати серед випробуваних зразків, причому етоксикарбонільна похідна **4c** виявила дещо вищу антимікробну активність, ніж ацетильна похідна **4a**, тоді як протигрибкова активність для **4a** та **4c** виявилася співставною. Таким чином, можна зробити висновок, що теоретичні передумови стосовно потенційної біологічної активності отриманих сполук знайшли своє підтвердження у експериментах *in vitro*.

Ряд синтезованих тетразоло[1,5-*a*]піримідинів **4a,b,d,f,j**, **7d,f**, **8**, **9**, **11a-k** було також досліджено на наявність антиоксидантної активності [106, 111]. Серед методів її оцінки, використання 1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозилу є одним із найбільш поширених та розповсюджених. Активність поглинання вільних радикалів вимірювалась спектрофотометрично, як відсоток зменшення концентрації вільних радикалів у присутності випробуваної сполуки в розчині. Аскорбінову кислоту використовували як препарат порівняння. Результати експериментів показали, що сполуки **8** і **7d,f** і **9** виявили досить високу антиоксидантну активність, а для сполук **11k** і **12** при концентрації 10^{-3} моль/л ця властивість наближається до результатів контрольної речовини. Отримані результати з дослідження антиоксидантної активності отриманих гетероциклічних систем підтверджують перспективність використання отриманих азолопіримідинів як білдинг-блоки для подальшого спрямованого конструювання лікоподібних сполук із прогнозованими властивостями. Результати дослідження антиоксидантної активності сполук **8**, **7d**, **7f**, **9**, **12** і **11k** наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

**Результати дослідження антиоксидантної активності
сполук 8, 7d, 7f, 9, 12 I 11k.**

Сполука	АОА (%)		
	10^{-3} mol/L	10^{-5} mol/L	10^{-7} mol/L
8	15.30	9.35	6.80
7d	19.10	2.64	0.06
7f	14.98	14.68	11.01
9	13.89	3.47	0.00
12	70.96	-	-
11к	64.58	-	-
Аскорбінова кислота	92.17	60.15	64.43

Отже, проаналізувавши отримані результати, ми знайшли підтвердження, що одержані нами повністю аліфатичні заміщені частково гідровані похідні азолопіримідину підтверджують теоретичні засади, які ми враховували під час планування експериментів даної роботи та її напрямку в цілому. Синтезовані частково гідрогенізовані азолопіримідини з вузловим атомом азоту справді є перспективними білдинг-блоками не тільки з теоретичних міркувань можливості подальших хімічних перетворень [7, 8], а й з точки зору спрямованого конструювання лікоподібних сполук із прогнозованими властивостями, адже вже на початковому етапі вихідні сполуки проявляють різноманітну біологічну активність *in vitro*. Таким чином, в подальшому є перспективним синтез гетероциклічних систем для скринінгу на основі одержаних нами білдинг-блоків з метою пошуку серед

них біологічно активних сполук різної спрямованості дії (фармакологічної активності) і виявлення потенційних структур-лідерів.

Висновки до розділу 2

1. 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини з виключно аліфатичними замісниками можливо селективно одержувати трикомпонентною взаємодією 3-аміно-1,2,4-риазолу (або його похідних), аліфатичного альдегіду та 1,3-дикарбонільної сполуки у водному середовищі без застосування каталізатора. Можливе використання термічної та мікрохвильової активації. У випадку використання у зазначеній взаємодії в тих самих умовах інших аміноазолів, а саме 5-аміно-2*H*-тетразолу або 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду, напрямок реакції зберігається і в результаті також утворюються заміщені 4,7-дигідротетразоло(-1,2,3-триазоло)[1,5-*a*]піримідини, що підтверджує загальний характер розглянутої багатокомпонентної конденсації.

2. Трикомпонентна реакція аміноазолів з трифлуорацетооцтовим естером та аліфатичних альдегідів в водному середовищі без використання каталізатора при 100°C зупиняється на стадії формування 4,5,6,7-тетрагідрозоло[1,5-*a*]піримідинів без відщеплення молекули води. За допомогою спектральних методів аналізу встановлено, що в даному випадку має місце утворення двох діастереомерів, та охарактеризовано відносну конфігурацію замісників при хіральных центрах утворених сполук.

3. Спростовано дані щодо напряму реакції, описаної у роботах [98, 99], та достовірно встановлено будову одержаного продукту реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу, з циклогексаноном та малонодинітрилом. Доведено, що взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду з циклогексаноном та малонодинітрилом має протилежну спрямованість формування піримідинового циклу; дане явище пояснюється

перегрупуванням Дімрота на одній зі стадій циклоконденсації за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду.

4. Встановлено діапазон застосування та обмеження трикомпонентного синтезу азолопіримідинів у воді за участю аліфатичних карбонільних сполук, на прикладі введення в багатоконпонентну реакцію 3-аміно-5-метилпіразолу. Доведено її перебіг як псевдо-п'ятикомпонентної конденсації з утворенням *bis*-похідних піразоло[1,5-*a*]піримідину.

5. Продемонстровано використання аліфатичних заміщених дигідрозолопіримідинів як білдинг-блоків для спрямованої хімічної модифікації шляхом бромовання 5-метильного замісника з подальшим синтезом на їх основі відповідних амінометиленових похідних.

6. Виявлена в експериментах *in vitro* біологічна активність синтезованих частково гідрованих азолопіримідинів підтвердила теоретичні передумови щодо одержання потенційних біологічно активних сполук [7, 8], та підтверджує перспективність використання повністю аліфатичних заміщених азолопіримідинів з вузловим атомом азоту як білдинг-блоків для конструювання лікоподібних сполук із прогнозованими властивостями.

Основні результати цього розділу представлені у публікаціях автора [101 - 111].

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

В даному розділі описані методики синтезу, застосовані під час виконання дисертаційної роботи, умови спектрометричних вимірювань, встановлення фізико-хімічних характеристик, рентгеноструктурні дослідження, дослідження біологічної активності *in vitro*.

3.1. Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик.

Спектри ЯМР ^1H и ^{13}C реєстрували на спектрометрах Varian Mercury VX-200 (200 МГц), Varian Unity Plus-400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 (внутрішній стандарт Me_4Si). Мас-спектри записували на GC/MS спектрометрі Varian 1200L (70 eV), використовуючи систему прямого вводу зразка, GC/MS спектрометрі TRASE ULTRA GC/ISQ/AS 3000 II, LC-MS спектрометрі Thermo Scientific ISQ (BEPIX). ІЧ-спектри реєстрували на ІЧ-Фур'є спектрометрі Thermo Scientific Nicolet IN 10 Infrared Microscope. Елементний аналіз проводили на EuroVector EA3000. Температури плавлення вимірювали на спеціальному пристрої у відкритих капілярних трубках. Чистоту отриманих сполук контролювали методом ТШХ на платівках Sorbfil UV 254 (розчинники – ацетонітрил, хлороформ, етилацетат и їх суміші, етанол і суміші етанол-етилацетат, проявляли в УФ і парах йоду).

3.2. Рентгеноструктурні дослідження

3.2.1. Етил-(5-метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (7a).

Безбарвні кристали сполуки **7a** ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$) триклинні. При 293 К (20 °С): $a = 4.2983(5)$ Å, $b = 9.4739(8)$ Å, $c = 13.1398(4)$ Å; $\alpha = 73.252(8)^\circ$, $\beta = 88.290(9)^\circ$, $\gamma = 79.628(8)^\circ$; $V = 503.87(9)$ Å³; $M_r = 209.22$; $Z = 2$; просторова

група P^{-1} ; $d_{\text{обч}} = 1.379 \text{ г/см}^3$; $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.104 \text{ мм}^{-1}$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 3905 відбиттів (2320 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.031$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою програмного пакету SHELXTL [101]. Положення атомів водню виявлено за картами різниці електронної густини та уточнено за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ атому-носія, зв'язаного з даним атомом водню ($n = 1.5$ для метильних груп, $n = 1.2$ для інших атомів водню). Структуру було уточнено за F^2 повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для важких атомів до значень $R_1 = 0.135$, $wR_2 = 0.171$ за 3905 відбиттями ($R_1 = 0.062$, $wR_2 = 0.136$ для 2504 відбиттів з $I \geq 2\sigma(I)$, $S = 1.024$). Остаточні атомні координати та інші кристалографічні дані для молекули **7a** були депоновані в Кембриджському кристалографічному банку даних (депонент CCDC 1942287).

3.2.2. 5'-Аміно-6'-ціано-4'*H*-спіро[циклогексан-1,7'-[1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин]-3'-карбоксамід (16).

Безбарвні кристали сполуки **16** ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$) були отримані з системи ДМФА/метанол дифузійним методом. Кристали орторомбічні. При 293 К (20 °С): $a = 8.0027(9) \text{ \AA}$, $b = 11.362(1) \text{ \AA}$, $c = 14.711(2) \text{ \AA}$; $V = 1337.5(2) \text{ \AA}^3$; $M_r = 273.31$; $Z = 4$; просторова група $P2_12_12_1$; $d_{\text{обч}} = 1.357 \text{ г/см}^3$; $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.095 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 576$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 13075 відображень (3902 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.094$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою програмного пакету SHELXTL [101]. Положення атомів водню виявлено за картами різниці електронної густини та уточнено за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} =$

1.2U_{екв} атому-носія, зв'язаного з даним атомом водню. Атоми водню, що беруть участь в утворенні водневих зв'язків, були уточнені з використанням ізотропного наближення. Структуру було уточнено за F² повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для важких атомів до значення wR₂ = 0.084 за 3872 відбиттями (R₁ = 0.060 для 1963 відбиттів з F > 4σ(F), S = 0.922). Остаточні атомні координати та інші кристалографічні дані для молекули **16** були депоновані в Кембриджському кристалографічному банку даних (депонент CCDC 1435294).

3.3. Умови проведення досліджень з виявлення біологічної активності *in vitro*.³

В рамках досліджень даної дисертаційної роботи для окремих представників серед нових синтезованих частково гідрованих азолопіримідинів були проведені дослідження з виявлення біологічної активності *in vitro*.

3.3.1. Умови проведення досліджень з виявлення антимікробної та протигрибкової активності отриманих сполук *in vitro*.

Протимікробну та протигрибкову активність проводили на стандартних штаммах *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Штами отримані у бактеріологічній лабораторії Запорізького обласного лабораторного центра Державної епідеміологічної служби України.

Основний розчин готували шляхом розчинення 1 мг досліджуваної речовини в 1 мл ДМСО. До основного розчину для отримання розведення з концентрацією речовини 200 мкг/мл додавали 4 мл середовища агар Мюллера-Хінтона [115] (для 25923 *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC 25922,

³ Дослідження біологічної активності сполук проведені в Запорізькому державному медичному університеті.

P. aeruginosa ATCC 27853) або середовища бульйон Сабуро [115] (для *S. albicans* ATCC 885-653).

Після серії дворазових розведень готували три додаткові розчини з концентраціями 100, 50, 25 мкг/мл відповідно, кожен об'ємом 1 мл. Суспензію мікробної культури кількісно (0,1 мл) додавали у кожную пробірку. Пробірки з посівами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* інкубували при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 16-24 годин, з посівами *S. albicans* - при $28 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 44 - 48 годин. МІС визначали за візуальною відсутністю росту бактерій у пробірці з мінімальною концентрацією досліджуваної речовини.

Для визначення МВС та МФС вміст пробірки після визначення МІС без росту бактерій поміщали в 0,1 мл агару Мюллера-Хінтона [115] (для *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) або в 0,1 мл бульйону Сабуро [115] (для *S. albicans*); чашки інкубували при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 16 - 24 годин і при $28 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 44 - 48 годин відповідно. Значення МВС та МФС були виявлені за візуальною відсутністю розмноження культур бактерій. Як контрольні речовини застосовували антибіотик ампіцилін та протигрибковий препарат ністатин.

3.3.2. Умови проведення досліджень з виявлення антиоксидантної активності отриманих сполук *in vitro*.

Розчин 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилу (DPPH) 0,1 ммоль/л (2 мл) в метанолі додавали до 2 мл розчину досліджуваної речовини у диметилсульфоксиді (ДМСО) при різних концентраціях (10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} моль/л). Контрольний розчин готували змішуванням 2 мл ДМСО та 0,1 ммоль/л розчину DPPH (2 мл). Розчин енергійно струшували і витримували при кімнатній температурі протягом 30 хв. без доступу світла. Поглинання вимірювали при довжині хвилі 517 нм за допомогою спектрофотометра Specord-200. Відсоток очищення DPPH розраховували за формулою (3.1) :

$$(\text{AOA}\%) = [A_0 - A_1 / A_0] \times 100, \quad (3.1)$$

де A_0 – поглинання контрольного розчину, A_1 - поглинання досліджуваного розчину.

Аскорбінова кислота, розчинена в ДМСО, використовувалась як еталонна сполука.

3.4. Умови проведення мікрохвильових та ультразвукових експериментів

Мікрохвильові експерименти проводились із використанням реактора Emrys™ Creator EXP (фірма Biotage AB, Швеція), оснащеного мономодовою реакційною камерою, яка генерує випромінювання з частотою 2.45 ГГц. Експерименти проведені в закритому флаконі з використанням режиму «high absorbance level». Час реакції відображає час знаходження суміші при температурі проведення реакції за винятком часу розігріву і охолодження (режим «fixed hold times»). Визначення температури реакційної суміші здійснювалось за допомогою зовнішнього ІЧ-сенсору.

Ультразвукове опромінення здійснювалось за допомогою стандартної ультразвукової бані (фірма СЕЛДІ, Україна), яка забезпечує випромінювання на частоті 44.2 кГц, і ультразвукового диспергатора УЗД-22/44 (Україна).

3.5. Синтез вихідних сполук

Аліфатичні альдегіди **2a-c** та циклічний кетон **13**, ацетилацетон **3a**, похідні ацетооцтової кислоти **3b-f**, трифлуорацетооцтовий естер **3g**, малондинітрил **14**, 3-аміно-2-карбметокси-1,2,4-триазол **1b**, 3-аміно-2-трифлуорметил-1,2,4-триазол є комерційно доступними реагентами та застосовувались без додаткового очищення. 3-Аміно-1,2,4-триазол **1a** було отримано за допомогою відомої літературної методики [102]. 5-Аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід **10** було отримано за допомогою відомої літературної методики [115].

3.6. Синтез цільових сполук

3.6.1. Загальна методика синтезу 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів 4a-z.

Метод синтезу А (термічна активація). Суміш 0,0012 моль 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a** (або -2-карбметокси- (**1b**), -2-трифторметил- (**1c**) похідної), 0.0013 моль аліфатичного альдегіду **2a,c** і 0.0012 моль 1,3-дикарбонільної сполуки **3a-g** поміщають у колбу об'ємом 10 мл, додають 4,5 мл води та кип'ятять зі зворотнім холодильником впродовж 20-30 хв. Після цього реакційну суміш охолоджують. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою та сушать в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу В (мікрохвильовий синтез). Еквімолярну кількість (0,0012 моль) 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a** (або -2-карбметокси- (**1b**), -2-трифторметил- (**1c**) похідної), аліфатичного альдегіду **2a-c**, 1,3-дикарбонільної сполуки та 4 мл води **3a-g** піддають дії мікрохвильового випромінювання при 100°C впродовж 20-30 хв. Реакційну суміш охолоджують, осад починає кристалізуватися вже під час реакції або після охолодження реакційної суміші. Осад фільтрують, промивають водою та висушують в умовах вільного випаровування розчинника.

Одержані продукти реакції мали високий ступінь чистоти і не потребували додаткового очищення.

1-(5-Метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-етанон (4a). Вихід 68% – Δ; 69% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 233-234°C (254-256°C [97]).

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2.21 (3H, с, CH₃), 2.29 (3H, с, CH₃), 4.91 (2H, с, CH₂), 7.72 (1H, с, 2-H), 10.43 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 19.2, 30.2, 46.0, 102.5, 145.9, 146.9, 149.8, 194.6 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (41) $[M]^+$, 177 (16), 163 (100), 135 (22), 109 (13).
 Розраховано для $C_8H_{10}N_4O$ (178.19) (%): C 53.92, H 5.66, N 31.44. Знайдено (%): C 54.17, H 5.90, N 31.43.

Етил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (4b). Вихід 72% – Δ ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 189-190°C (196-198°C [92], 194-197°C [94], 222-224°C [97]).

ІЧ (ν , cm^{-1}): 1711 (C=O), 1665 (C=C) [103] (рис 3.1).

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.21 (3H, т, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц, CH_3), 2.29 (3H, с, CH_3), 4.09 (2H, кв, CH_2), 4.80 (2H, с, CH_2), 7.70 (1H, с, 2-H), 10.43 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.9, 17.7, 45.2, 59.1, 92.1, 146.6, 147.0, 149.4, 165.0 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (44) $[M]^+$, 180 (19), 179 (100), 163 (10).
 Розраховано для $C_9H_{12}N_4O_2$ (208.22) (%): C 51.92, H 5.81, N 26.91. Знайдено (%): C 51.77, H 5.56, N 26.63.

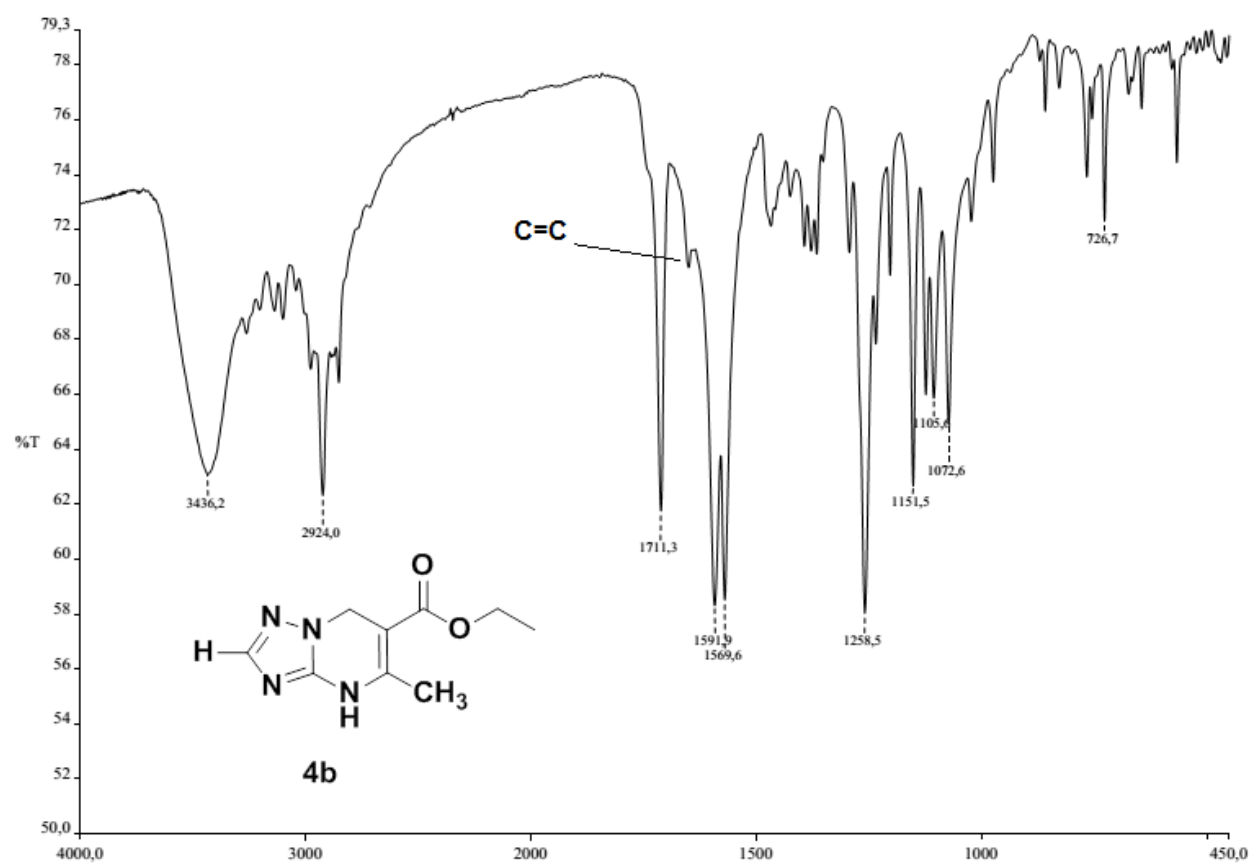


Рис. 3.1. ІЧ-спектр сполуки **4b**.

Метил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (4c). Вихід 70% – Δ; 70% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 241-242°C. ІЧ (ν , cm^{-1}): 1678 (C=O), 1649 (C=C).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 3.64 (3H, с, OCH_3), 4.81 (2H, с, CH_2), 7.71 (1H, с, 2-H), 10.47 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.1, 45.4, 51.0, 91.9, 147.1, 147.2, 149.7, 165.7 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (28) $[\text{M}]^{+}$, 179 (100), 161 (25), 163 (12).

Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (194.19) (%): C 49.48, H 5.19, N 28.85. Знайдено (%): C 49.62, H 5.18, N 28.67.

***m*-Бутил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (4d).** Вихід 69% – Δ; 72% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 179-181°C (200-202°C [97]).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.44 (9H, с, 3 CH_3), 2.26 (3H, с, 5- CH_3), 4.97 (2H, с, CH_2), 7.70 (1H, с, 2-H), 10.45 (1H, с, NH) м.ч. ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.2, 27.9, 51.2, 80.2, 99.6, 145.4, 148.6, 151.7, 164.2 м.ч. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (9) $[\text{M}]^{+}$, 179 (100), 177 (10). Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (236.27) (%): C 55.92, H 6.83, N 23.71. Знайдено (%): C 55.90, H 6.84, N 23.73.

2-Метоксиетил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (4e). Вихід 72% – Δ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 219-220°C. ІЧ (ν , cm^{-1}): 1700 (C=O), 1645 (C=C).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 3.27 (3H, с, CH_3), 3.57 (2H, т, CH_2), 4.18 (2H, т, CH_2), 4.81 (2H, с, CH_2), 7.72 (1H, с, 2-H), 10.50 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.1, 45.3, 58.1, 62.6, 69.9, 91.8, 147.1, 147.4, 149.7, 165.2. м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (9) $[\text{M}]^{+}$, 179 (54), 163 (43), 161 (13), 135 (22), 134 (100).

Розраховано для $C_{10}H_{14}N_4O_3$ (238.24) (%): C 50.41, H 5.92, N 23.52. Знайдено (%): C 50.49, H 6.01, N 23.41.

Етил-(5-*n*-пропіл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4f). Вихід 72% – Δ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 190-191°C. ІЧ (ν , cm^{-1}): 1705 (C=O), 1650 (C=C).

ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.91 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 1.21 (3H, т, CH_3), 1.49-1.61 (2H, м, CH_2), 2.69 (2H, т, CH_2), 4.10 (2H, кв, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, OCH_2CH_3), 4.81 (2H, с, CH_2), 7.71 (1H, с, 2-Н), 10.43 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.7, 14.1, 21.7, 32.6, 45.4, 59.4, 91.7, 147.2, 149.7, 151.1, 165.0 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (19) $[M]^+$, 208 (19), 207 (100), 149 (11), 134 (19).

Розраховано для $C_{11}H_{16}N_4O_2$ (236.27) (%): C 55.92, H 6.83, N 23.71. Знайдено (%): C 55.78, H 6.72, N 23.84.

Етил-(5-трифлуорометил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4g). Вихід 69% – Δ; 74% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 170-171°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.20 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 4.15 (2H, кв, CH_2), 4.98 (2H, с, CH_2), 7.79 (1H, с, 2-Н), 11.1 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.9, 17.7, 45.2, 59.1, 80.8 (C-5, кв, $^2J_{CF} = 31.0$ Гц), 146.6, 147.0, 123.0 (кв, $^1J_{CF} = 286.0$ Гц), 165.0 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (26) $[M]^+$, 180 (28), 179 (100), 163 (14).

Розраховано для $C_9H_9F_3N_4O_2$ (262.19) (%): C 41.23, H 35.46, N 21.37. Знайдено (%): C 41.25, H 35.47, N 21.39.

1-(5,7-Диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-етанон (4h). Вихід 82% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 167-169°C. (147-150°C [97]).

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.28 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7- CH_3), 2.29 (6H, с, 5- CH_3 , C(O) CH_3), 5.42 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7-CH), 7.70 (1H, с, 2-Н), 10.48 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 19.4, 22.8, 30.4, 51.9, 108.9, 145.5, 146.8, 149.9, 194.7 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192 (15) $[\text{M}]^+$, 177 (100), 135 (14), 93 (10).

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ (192.22) (%): С 56.24, Н 6.29, N 29.15. Знайдено (%): С 56.44, Н 6.48, N 29.30.

Етил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4і). Вихід 89% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 149-151°C. (150-152°C [92], 151-153°C [94], 164-167°C [97]),)

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.22 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, CH_3), 1.36 (3H, д, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH_3), 2.29 (3H, с, CH_3), 4.05-4.15 (2H, м, CH_2), 5.30 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7-Н), 7,70 (1H, с, 2-Н), 10.49 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.2 (CH_3), 18.5 (CH_3), 22.7 (CH_3), 51.9 (С-7), 59.5 (CH_2), 97.7 (С-6), 146.6, 146.9, 149.9 (С-2,3а,5), 165.4 (С=O) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (18) $[\text{M}]^+$, 208 (11), 207 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 179 (63) 177 $[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5]^+$ (17), 161 (20).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (222.10) (%): С 54.04, Н 6.35, N 25.21. Знайдено (%): С 54.20, Н 6.40, N 25.33.

Метил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4ј). Вихід 85% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 168-169°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.37 (3H, д, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH_3), 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 3.64 (3H, с, OCH_3), 5.31 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7-Н), 7.71 (1H, с, 2-Н), 10.48 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.3 (CH_3), 18.1 (CH_3), 45.4 (С-7), 51.0 (OCH_3), 92.4 (С-6), 147.1, 147.2, 149.7 (С-2,3а,5), 165.7 (С=O) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (17) $[\text{M}]^+$, 192 (100), 161 (15).

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (208.22) (%): С 51.92, Н 5.81, N 26.91. Знайдено (%): С 51.90, Н 5.82, N 26.94.

***m*-Бутил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4к).** Вихід 79% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 151-153°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.35 (3H, д, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH_3) 1.45 (9H, с, 3 CH_3), 2.25 (3H, с, 5- CH_3), (1H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH), 7.68 (1H, с, 2-Н), 10.35 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.4, 22.9, 27.9, 51.6, 80.2, 99.6, 145.3, 148.6, 151.6, 164.2 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (6) $[\text{M}]^+$, 179 (100), 135 (14), 177 (10).

Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (250.14) (%): С 57.58, Н 7.25, N 22.38. Знайдено (%): С 57.47, Н 7.11, N 22.29.

2-Метоксиетил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4l). Вихід 85% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 130-132°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.37 (3H, д, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH_3), 2.29 (3H, с, 5- CH_3), 3.27 (3H, с, OCH_3), 3.56 (2H, т, $^3J_{\text{HH}}=4.8$ CH_2), 4.13-4.17 (1H, м) і 4.22-4.26 (1H, м CO_2CH_2), 5.30 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH), 7.70 (1H, с, 2-Н), 10.52 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.4, 22.6, 51.9, 58.0, 62.4, 69.9, 97.4, 145.4, 149.2, 149.9, 165.3. м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (15) $[\text{M}]^+$, 238 (12), 237 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (100), 193 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3]^+$ (14), 179 (83), 177 $[\text{M}-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]^+$ (19), 161 (31), 109 (12).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (252.27) (%): С 52.37, Н 6.39, N 22.21. Знайдено (%): С 52.25, Н 6.30, N 22.10.

Етил-(5-*n*-пропіл-7-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4m). Вихід 71% – MW. Безбарвні кристали з жовтим відтінком. Т. пл. 184-186 С.

ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.91 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}=7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.21 (3H, т, CH_3), 1.36 (3H, д, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH_3), 1.50-1.51 (2H, м, CH_2), 2.69-2.70 (2H, м, CH_2), 4.10 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}}=7.2$, OCH_2CH_3), 5.29 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц, 7- CH), 7.70 (1H, с, 2-Н), 10.49 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.7, 14.1, 21.7, 22.5, 32.5, 43.6, 59.4, 91.8, 147.3, 149.5, 151.1, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (22) $[\text{M}]^+$, 207 (100), 149 (16).

Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (250.30) (%): С 57.58, Н 7.25, N 22.38. Знайдено (%): С 57.60, Н 7.26, N 22.41.

Етил-(7-етил-5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4п). Вихід 68% – Δ ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 149-151°C (148-150°C [94]).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,54 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц, CH_3), 1.19 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, CH_3), 1,59-1,65 (1H, м) і 1.87-1.92 (1H, м CH_2), 2.29 (3H, с, CH_3), 4.08 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, CH_2), 5.29-5.32 (1H, м, 7-Н), 7,68 (1H, с, 2-Н), 10.46 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.0, 14.6, 18.9, 28.5, 56.7, 59.8, 95.6, 148.2, 148.4, 150.3, 165.8 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (14) $[\text{M}]^+$, 207 (100), 179 (60), 161 (11).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (236.27) (%): С 55.92, Н 6.83, N 23.71. Знайдено (%): С 55.90, Н 6.38, N 25.31.

Метил-(6-ацетил-5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбоксилат) (4о). Вихід 72% – Δ ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 248-249°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.22 (3H, с, CH_3), 2.30 (3H, с, CH_3), 3.81 (3H, с, CH_3), 4.96 (2H, с, CH_2), 10.57 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 19.2, 30.3, 46.4, 52.2, 103.0, 145.6, 148.0, 151.6, 159.9, 194.6, м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (48) $[\text{M}]^+$, 221 (99), 177 (20).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (236.23) (%): С 50.84, Н 5.12, N 23.72. Знайдено (%): С 50.98, Н 5.26, N 23.59.

6-Етил-2-метил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-2,6-дикарбоксилат) (4р). Вихід 75% – Δ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 244-245°C. ІЧ (ν , cm^{-1}): 1740, 1715 (2C=O), 1738 (C=C).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.21 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3), 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 3.81 (3H, с, OCH_3), 4.11 (2H, кв, CH_2), 4.86 (2H, с, CH_2), 10.59 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.2, 18.1, 45.8, 52.1, 59.6, 92.5, 146.7, 148.1, 151.5, 159.9, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (25) $[\text{M}]^+$, 238 (29), 237 (100), 221 (42), 193 (19), 189 (20), 179 (11), 161 (25).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (266.25) (%): C 49.62, H 5.30, N 21.04. Знайдено (%): C 49.69, H 5.30, N 21.11.

Диметил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-2,6-дикарбоксилат) (4q). Вихід 75% – Δ; 80% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 248-250°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.31 (3H, с, 5- CH_3), 3.63 (3H, с, OCH_3), 3.82 (3H, с, OCH_3) 4.84 (2H, с, CH_2), 10.50 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.2, 45.6, 52.2, 59.7, 92.4, 146.6, 148.1, 151.6, 159.9, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 2524 (28) $[\text{M}]^+$, 179 (100), 161 (18), 163 (10).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (194.19) (%): C 47.62, H 4.80, N 22.21. Знайдено (%): C 47.63, H 4.82, N 22.23.

6-*т*-Бутил-2-метил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-2,6-дикарбоксилат) (4r). Вихід 80% – Δ; 85% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 167-169°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.46 (9H, с, 3 CH_3), 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 3.81 (3H, с, OCH_3), 4.84 (2H, с, CH_2), 10.64 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.0, 28.0, 45.9, 52.2, 60.3, 91.9, 146.7, 148.1, 151.5, 159.9, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (32) $[M]^{+}$, 237 (100), 189 (18), 161 (26).
 Розраховано для $C_{13}H_{18}N_4O_4$ (294.31) (%): C 53.05, H 6.16, N 19.04. Знайдено
 (%): C 53.09, H 6.15, N 19.06.

6-(2-Метоксиетил)-2-метил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилат)(4s). Вихід 74% – Δ ; 78% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 140-142°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.29 (3H, с, 5- CH_3), 3.25 (3H, с, CH_3), 3.57 (2H, т, CH_2), 3.82 (3H, с, OCH_3), 4.18 (2H, т, CH_2), 4.84 (2H, с, CH_2), 10.59 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.1, 45.9, 52.2, 58.1, 62.6, 69.9, 91.7, 146.7, 148.1, 151.5, 159.9, 165.2 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (9) $[M]^{+}$, 163 (23), 134 (100).

Розраховано для $C_{12}H_{16}N_4O_5$ (296.28) (%): C 48.65, H 5.44, N 18.91. Знайдено
 (%): C 48.64, H 5.43, N 18.91.

6-Етил-2-метил-(5-*n*-пропіл-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилат) (4t). Вихід 68% – Δ ; 70% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 191-192°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.92 (3H, т, CH_3), 1.22 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.57-1.59 (2H, м, CH_2), 2.69 (2H, т, CH_2), 3.81 (3H, с, OCH_3), 4.12 (2H, кв, OCH_2CH_3), 4.88 (2H, с, CH_2), 10.56 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.6, 14.1, 21.6, 32.6, 45.8, 52.1, 59.6, 92.3, 148.2, 150.7, 151.5, 159.9, 164.8 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (9) $[M]^{+}$, 238 (29), 265 (99), 221 (42).

Розраховано для $C_{13}H_{18}N_4O_4$ (294.31) (%): C 53.05, H 6.16, N 19.04. Знайдено
 (%): C 53.1, H 6.11, N 19.09.

Метил-(6-ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбоксилат) (4u). Вихід 76% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 180-182°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.29 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, 7- CH_3), 2.31 (6H, с, 5- CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.83 (3H, с, OCH_3), 5.42 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, 7- CH), 10.52 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 19.4, 22.8, 30.4, 51.9, 62.1, 115.7, 148.2, 150.7, 151.5, 159.9, 194.7 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (15) $[\text{M}]^+$, 177 (100), 135 (18), 93 (11).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (250.25) (%): C 52.79, H 5.64, N 22.39. Знайдено (%): C 52.80, H 5.64, N 22.37.

6-Етил-2-метил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піри-мідин-2,6-дикарбоксилат) (4v). Вихід 88% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 161-163°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.23 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, CH_2CH_3), 1.41 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 2.31 (6H, с, 5- CH_3), 3.81 (3H, с, OCH_3), 4.12-4.16 (2H, м, CH_2CH_3), 5.37 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH), 10.66 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.1, 18.4, 22.7, 52.1, 52.6, 59.6, 98.1, 146.2, 147.8, 151.8, 159.9, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (11) $[\text{M}]^+$, 266 (12), 265 (100), 251 (10), 237 (42), 235 (11), 219 (10), 207 (20), 175 (15).

Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (250.25) (%): C 51.42, H 5.75, N 19.99. Знайдено (%): C 51.39, H 5.69, N 19.90.

6-Етил-2-метил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піри-мідин-2,6-дикарбоксилат) (4w). Вихід 82% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 169-171°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.41 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 2.31 (6H, с, 5- CH_3), 3.63 (3H, с, OCH_3), 3.82 (3H, с, OCH_3), 4.12-4.16 (2H, м, CH_2CH_3), 5.37 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH), 10.64 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.4, 19.9, 52.1, 52.6, 59.6, 98.1, 146.2, 147.8, 151.8, 159.9, 165.1 м.ч.

Розраховано для $C_{11}H_{14}N_4O_4$ (266.25) (%): С 49.62, Н 5.30, N 21.04. Знайдено (%): С 49.61, Н 5.31, N 21.08.

6-(2-Метоксиетил)-2-метил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилат) (4x). Вихід 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 132-133°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.40 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), δ 2.32 (3H, с, 5- CH_3), 3.29 (3H, с, CH_3), 3.57 (2H, т, CH_2), 3.82 (3H, с, OCH_3), 4.14-4.18 (1H, м) і 4.23-4.27 (1H, м CO_2CH_2), 5.36 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, 7- CH), 10.53 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.1, 21.0, 52.1, 52.2, 58.1, 62.6, 69.9, 91.7, 146.7, 148.1, 151.5, 159.9, 165.2 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (8) $[M]^+$, 163 (15), 134 (100).

Розраховано для $C_{13}H_{18}N_4O_5$ (310.31) (%): С 50.32, Н 5.85, N 18.06. Знайдено (%): С 50.31, Н 5.88, N 18.09.

Етил-(5-метил-2-(трифлуорометил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4y). Вихід 70% – Δ . Безбарвні кристали з жовтим відтінком. Т. пл. 202-203°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.19 (3H, т, $^3J_{HH} 7.2$ Гц, CH_3), 2.29 (3H, с, CH_3), 4.09 (2H, кв, $^3J_{HH} 7.2$ Гц, CH_2), 4.86 (2H, с, CH_2), 10.69 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (38) $[M]^+$, 148 (14), 147 (100), 233 (10).

Розраховано для $C_{10}H_{11}F_3N_4O_2$ (276.22) (%): С 43.48, Н 4.01, N 20.28. Знайдено (%): С 43.50, Н 4.05, N 20.27.

2-Метоксиетил-(5-метил-2-(трифлуорометил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (4z). Вихід 68% – Δ . Безбарвні кристали з жовтим відтінком. Т. пл. 129-131°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.29 (3H, с, CH_3), 3.25 (3H, с, OCH_3), 3.53 (2H, т, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц, CH_2), 4.17 (2H, т, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц, CH_2), 4.86 (2H, с, 7- CH_2), 10.71 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.5, 46.3, 58.6, 63.3, 70.3, 93.4, 127.8 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 280.0$ Гц), 145.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 30.0$ Гц), 147.2, 149.1, 165.4. м.ч.

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ (306.24) (%): С 43.14, Н 4.28, N 18.29. Знайдено (%): С 43.18, Н 4.29, N 23.46.

3.6.2. Методика синтезу 6-етил-2-метил-(6R,7S)/(6S,7R)-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилату (5A) і 6-етил-2-метил-(6S,7S)/(6R,7R)-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилату (5B)

Розчин метил 3-аміно-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (1b) (1,1 ммоль), ацетальдегід (2b) (1,25 ммоль) та етил 4,4,4-трифлуоро-3-оксобутаноату (3g) (1,2 ммоль) у 3,5 мл води опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 20 хв. Маслянисту речовину, яка твердне після охолодження, відфільтровують, промивають водою і сушать в умовах вільного випаровування розчинника.

Вихід 87%. Т.п. 185–187°C. Безбарвні кристали.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) ізомер А: 1.08 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 1.48 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, 7- CH_3); 3.23 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, 6- CH); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.02 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 4.57 - 4.61 (1H, м, CH); 7.76 (1H, с, OH), 9.12 (1H, с, NH); ізомер В: 1.19 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 1.48 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, CH_3); 3.12 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Гц, 6- CH); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.16 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц, CH_2CH_3); 4.44 - 4.48 (1H, м, 7- CH); 7.67 (1H, с, OH); 8.98 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) ізомер А: 13.7, 14.3, 48.6, 49.7, 51.9, 60.8, 80.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = -32.0$, С-5); 123.0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$, CF_3); 150.9, 152.0, 160.3, 166.5; ізомер В: 13.7, 16.3, 46.9, 49.7, 62.0, 61.2, 80.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 32.0$, С-5); 123.0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$, CF_3); 151.4, 154.3, 160.2, 167.2 м.ч. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 352 (3) $[\text{M}]^+$, 334 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (17), 320 (12), 319 (100), 291 (15), 289 (21), 285 (29),

265 (11), 261 (11), 251 (41). Розраховано для $C_{12}H_{15}F_3N_4O_5$ (352.11) (%): C 40.92, H 4.29, N 15.90. Знайдено (%): C 40.93, H 4.30, N 15.89 [105].

При подальшому нагріванні сполук **5A** і **5B** впродовж 45 хв. за допомогою мікрохвильової активації та збільшенні температури до 130°C спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) набув наступних сигналів: δ 1.23 (3H, т, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц, CH_2CH_3), 1.41 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 3.80 (3H, с, OCH_3), 4.12-4.16 (2H, м, CH_2CH_3), 5.37 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, 7-CH), 10.65 (1H, с, NH) м.ч. який відповідає сполуці **6-етил 2-метил 7-метил-5-(трифлуорометил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-2,6-дикарбоксилату (4aa)**.

3.6.3. Загальна методика синтезу **4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів 7a-h**.

Суміш 5-амінотетразолу **6** (1,7 ммоль), альдегіду **2** (параформальдегід **2a** або ацетальдегід **2b**) (2 ммоль) та похідної ацетооцтового естеру **3c-f** (1,77 ммоль) у воді (3,5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 25–30 хв. Продукт починає кристалізуватись або під час реакції, або вже після охолодження. Осад відфільтровували, промивали водою та сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Цільові продукти реакції були отримані з високою чистотою і не потребували додаткового очищення.

Етил-(5-метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (7a) Вихід 85%. Безбарвні кристали. Т. пл. 200-202°C (199-202°C [97]). ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.22 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 2.32 (3H, с, 5- CH_3), 4.11 (2H, кв, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_2), 5.07 (2H, с, CH_2), 10.87 (1H, с, NH) м.ч. ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.2, 18.1, 44.1, 59.8, 92.7, 146.7, 148.9, 164.8 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (13) $[M]^+$, 181 (21), 109 (10).

Розраховано для $C_8H_{11}N_5O_2$ (209.09) (%): C 45.93, H 5.30, N 33.48. Знайдено (%): C 45.63, H 5.07, N 33.71.

***m*-Бутил-(5-метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7b).** Вихід 86%. Безбарвні кристали. Т. пл. 145-147°C
 ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.43 (9H, с, 3CH₃), 2.28 (3H, с, 5-CH₃), 5.00 (2H, с, CH₂), 10.72 (1H, с, NH) м.ч.
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (13) [M]⁺, 236 (100), 209 (8).
 Розраховано для C₁₀H₁₅N₅O₂ (237.26) (%): C 50.62, H 6.37, N 29.52. Знайдено (%): C 50.63, H 6.38, N 29.53.

2-Метоксиетил-(5-метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7c). Вихід 88%. Безбарвні кристали. Т. пл. 107-109°C.
 ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.33 (3H, с, 5-CH₃), 3.27 (3H, с, CH₃), 3.56 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, CH₂), 4.20 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, CH₂), 5.07 (2H, с, CH₂), 10.89 (1H, с, NH) м.ч.
 ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.1, 44.1, 58.1, 62.8, 69.8, 92.5, 147.0, 148.9, 164.8, м.ч.
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (12) [M]⁺, 238 (100), 211 (22).
 Розраховано для C₉H₁₃N₅O₃ (239.23) (%): C 45.18, H 5.48, N 29.27. Знайдено (%): C 45.27, H 5.65, N 29.09.

Етил-(5-*n*-пропіл-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7d). Вихід 75%. Безбарвні кристали. Т. пл. 191-193°C
 ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.92 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH₃), 1.22 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH₃), 1.57 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH₂), 2.71 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, CH₂), 4.12 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH₂), 5.08 (2H, с, CH₂), 10.84 (1H, с, NH) м.ч.
 ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.6, 14.1, 21.6, 32.7, 44.2, 59.8, 92.5, 149.0, 150.6, 164.6, м.ч.
 MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (2) [M]⁺, 137 (13), 111 (10), 109 (19).
 Розраховано для C₁₀H₁₅N₅O₂ (237.12) (%): C 50.62, H 6.37, N 29.52. Знайдено (%): C 50.42, H 6.54, N 29.38.

Етил-(5,7-диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7e). Вихід 87%. Безбарвні кристали. Т. пл. 173-175°C (172-173°C [97]).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.24 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.47 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH_3), 2.32 (3H, с, 5- CH_3), 4.14-4.15 (2H, м, CH_2), 5.66 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, 7-H), 10.96 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.1, 18.4, 23.0, 51.5, 59.8, 98.4, 146.3, 148.6, 164.8, м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 223 (10) $[\text{M}]^+$, 222 (100), 195 (9).

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ (223.11) (%): С 48.42, Н 5.87, N 31.37. Знайдено (%): С 48.60, Н 5.65, N 31.52.

***m*-Бутил-(5,7-диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7f).** Вихід 85%. Безбарвні кристали. Т. пл. 174-175°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.43 (9H, с, 3 CH_3), 1.44 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц, CH_3), 2.26 (3H, с, 5- CH_3), 5.57 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 10.82 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.4, 22.9, 27.9, 51.6, 80.2, 99.6, 145.3, 148.6, 164.2, м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (19) $[\text{M}]^+$, 250 (100), 223 (8).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (251.28) (%): С 52.68, Н 6.82, N 27.87. Знайдено (%): С 52.69, Н 6.92, N 27.78.

2-Метоксиетил-(5,7-диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7g). Вихід 85%. Безбарвні кристали. Т. пл. 138-140°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.48 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH_3), 2.32 (3H, с, 5- CH_3), 3.27 (3H, с, CH_3), 3.57 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, CH_2), 4.14-4.15 (1H, м, CH_2), 4.2-4.29 (1H, м, CH_2), 5.65 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, 7-H), 10.99 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.5, 23.0, 51.6, 58.1, 62.8, 69.9, 98.2, 146.8, 148.6, 164.8 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (13) $[\text{M}]^+$, 252 (100), 225 (10).

Розраховано для $C_{10}H_{15}N_5O_3$ (253.26) (%): С 47.42, Н 5.97, N 27.65. Знайдено (%): С 47.53, Н 5.88, N 27.76.

Етил-(7-метил-5-н-пропіл-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат) (7h). Вихід 78%. Безбарвні кристали. Т. пл. 137-139°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0.91 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.24 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.46 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц, CH_3), 1.56-1.57 (2H, м, CH_2), 2.68-2.69 (2H, м, CH_2), 4.15 (2H, м, CH_2), 5.67 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.0$ Гц, 7-Н), 10.96 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.6, 14.1, 21.6, 23.1, 32.9, 51.5, 59.9, 98.3, 148.7, 150.2, 164.6 м.ч (рис. 3.2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (18) $[M]^+$, 250 (100), 223 (11).

Розраховано для $C_{11}H_{17}N_5O_2$ (251.14) (%): С 52.58, Н 6.82, N 27.87. Знайдено (%): С 52.69, Н 6.74, N 27.96.

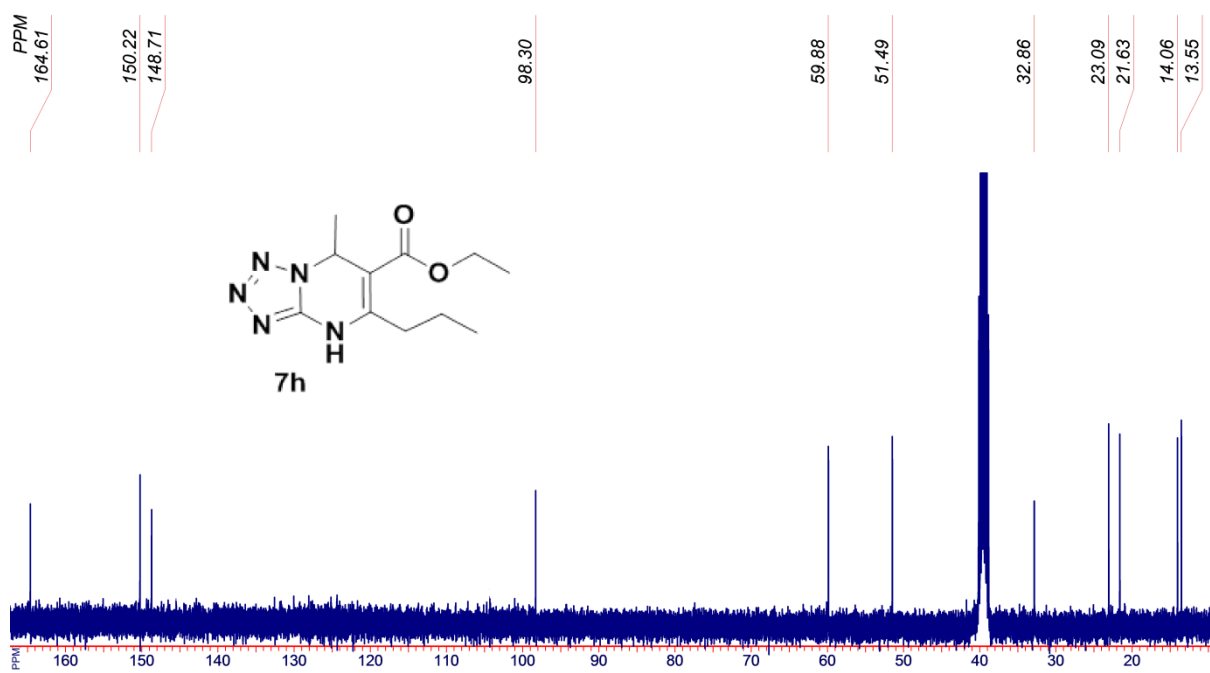


Рис. 3.2. Спектр ЯМР ^{13}C сполуки 7h [106].

3.6.4. Методика синтезу 1-(5-метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)етанону (7i)

Суміш 5-амінотетразолу **6** (1,2 ммоль), параформальдегіду **2a** (1.26 ммоль), ацетилацетону **3a** (1,2 ммоль) та 0,012 г трифлату скандію (III)

(Sc(OTf)₃·nH₂O) у воді (3,2 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 20 хв. Продукт починає кристалізуватись після охолодження до 5°C. Осад відфільтровували, промивали водою та сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Вихід: 78%. Безбарвні кристали. Т.пл. 165-167°C.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 2.25 (3H, с, CH₃), 2.32 (3H, с, CH₃), 5.20 (2H, с, 7-CH₂), 10.84 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 19.2, 30.3, 44.6, 102.9, 145.5, 148.8, 194.6 м.ч.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 179 (15) [M]⁺, 178 (100), 151 (7), 122 (32).

Розраховано для C₇H₉N₅O (179.08) (%): С 46.92, Н 5.06, N 39.09. Знайдено (%): С 47.20, Н 5.35, N 39.36.

3.6.5. Методика синтезу Етил-(5RS,6RS,7SR)-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату (9A) і Етил-(5SR,6SR,7SR)-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату (9B)

Розчин 5-амінотетразолу **6** (1,7 ммоль), ацетальдегіду (**2b**) (2 ммоль) та етил 4,4,4-трифлуор-3-оксобутаноату (**3g**) (1,77 ммоль) у 3,5 мл води опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 30 хв. Продукт реакції кристалізувався з реакційної суміші після охолодження, надалі осад відфільтровують, промивають водою і сушать в умовах вільного випаровування розчинника.

Вихід 90%. Безбарвні кристали. Т.пл. 139–140°C.

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) **ізомер А**: 1.08 (3H, т, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH₂CH₃); 1.9 (3H, д, ³J_{HH} = 6.4 Гц, 7-CH₃); 3.28 (1H, д, ³J_{HH} = 4.4 Гц, 6-CH); 4.02 (2H, кв, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH₂CH₃); 4.76 - 4.77 (1H, м, CH); 7.77 (1H, с, OH), 9.49 (1H, с, NH); **ізомер В**: 1.19 (3H, т, ³J_{HH} = 7.2 Гц, CH₂CH₃); 1.59 (3H, д, ³J_{HH} = 6.4 Гц,

7-CH₃); 3.17 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц, 6-CH); 4.17 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH₂CH₃); 4.63 - 4.64 (1H, м, CH); 7.89 (1H, с, OH); 9.34 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆) **ізомер А**: 13.7, 16.2, 46.9, 49.3, 61.4, 80.3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = -31.0$, С-5); 123.0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$, CF₃); 151.6, 167.0 м.ч.; **ізомер В**: 13.7, 14.3, 48.2, 49.0, 61.0, 80.8 (кв, $^2J_{\text{CF}} = -32.0$, С-5); 123.0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$, CF₃); 152.3, 166.3 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295 (15) [M]⁺, 294 (100), 277 (12), 276 (60), 180 (25).

Розраховано для C₉H₁₂F₃N₅O₃ (295.23) (%): С 36.62, Н 4.10, F 19.31, N 23.72.

Знайдено (%): С 36.53, Н 4.21, F 19.20, N 23.84.

3.6.6. Загальна методика синтезу 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **1a-h**.

Метод синтезу А (термічна активація). Суміш 1,1 ммоль 5-аміно-2Н-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміду (**10**), 1,25 ммоль параформальдегіду **2a** і 1,2 ммоль 1,3-дикарбонільної сполуки **3a-d** поміщають у колбу об'ємом 10 мл, додають 4,5 мл води, та кип'ятять зі зворотнім холодильником впродовж 20-30 хв. Після цього реакційну суміш охолоджують. Кристалічний продукт реакції фільтрують, промивають водою та сушать в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу В (мікрохвильовий синтез). Суміш 1,1 ммоль 5-аміно-2Н-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміду (**10**), 1,25 ммоль параформальдегіду **2a**, або ацетальдегіду **2b**, 1,2 ммоль 1,3-дикарбонільної сполуки **3a-d** і 4 мл води поміщають у герметичний реакційний флакон і піддають дії мікрохвильового випромінювання при 100°C впродовж 20-30 хв. Після цього реакційну суміш охолоджують. Осад починає кристалізуватися вже під час реакції або після охолодження реакційної суміші. Осад фільтрують, промивають водою та висушують в умовах вільного випаровування розчинника.

Синтезовані продукти реакції були одержані з високою чистотою і не потребували додаткового очищення.

6-Ацетил-5-метил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбоксамід (11a). Вихід 78% – Δ; 80% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 183-185°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.24 (3H, с, 5- CH_3), 2.40 (3H, с, OCH_3), 5.13 (2H, с, CH_2), 7.40 (1H, с) і 7.76 (1H, с, NH_2), 9.33 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 19.3, 44.9, 102.9, 124.2, 135.5, 145.7, 162.8, 195.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221 (28) $[\text{M}]^+$, 205 (11).

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (221.22) (%): C 48.86, H 5.01, N 31.66. Знайдено (%): C 48.84, H 5.015, N 31.68.

Етил-(3-карбамоїл-5-метил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (11b). Вихід 82% – Δ; 85% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 170-172°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.21 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц, CH_3), 2.40 (3H, с, CH_3), 4.10 (2H, кв, CH_2), 5.03 (2H, с, CH_2), 7.37 (1H, с) і 7.73 (1H, с, NH_2), 9.36 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (11) $[\text{M}]^+$, 250 (100), 222 (12), 166 (88).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ (251.24) (%): C 47.81, H 5.22, N 27.87. Знайдено (%): C 47.80, H 5.20, N 27.89.

***m*-Бутил-(3-карбамоїл-5-метил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (11c).** Вихід 69% – Δ; 75% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 150-152°C.

Безбарвні кристали. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.42 (9H, с, 3 CH_3), 2.35 (3H, с, CH_3), 4.97 (2H, с, CH_2), 7.34 (1H, с) і 7.70 (1H, с, NH_2), 9.20 (1H, с, NH) м.ч. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (13) $[\text{M}]^+$, 279 (100), 222 (10), 166 (65).

Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ (279.30) (%): C 51.60, H 6.14, N 25.08. Знайдено (%): C 51.62, H 6.15, N 25.10.

3-Метоксиетил-(3-карбамоїл-5-метил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло-[1,5-*a*])піримідин-6-карбоксилат) (11d). Вихід 70% – Δ; 74% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 152-154°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.39 (3H, с, 5- CH_3), 3.26 (3H, с, CH_3), 3.55 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, CH_2), 4.17 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, CH_2), 5.02 (2H, с, CH_2), 7.38 (1H, с) і 7.75 (1H, с, NH_2), 9.40 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.3, 44.4, 58.6, 63.2, 70.3, 92.4, 124.2, 135.7, 147.2, 162.9, 165.5 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (11) $[\text{M}]^+$, 250 (100), 166 (65).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ (281.24) (%): С 46.97, Н 5.38, N 24.90. Знайдено (%): С 46.95, Н 5.34, N 24.87.

6-Ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-3-карбоксамід (11e). Вихід 78% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 170-172°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.34 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 2.30 (3H, с, 5- CH_3), 2.39 (3H, с, OCH_3), 5.71 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH), 7.36 (1H, с) і 7.72 (1H, с, NH_2), 9.48 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 19.6, 23.9, 30.9, 51.4, 109.4, 123.8, 135.3, 146.0, 162.9, 195.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (25) $[\text{M}]^+$, 220 (100), 205 (11).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_2$ (235.24) (%): С 51.06, Н 5.57, N 29.77. Знайдено (%): С 51.08, Н 5.59, N 29.80.

Етил-(3-карбамоїл-5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (11f). Вихід 85% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 169-171°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.24 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.46 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 2.41 (3H, с, 5- CH_3), 4.13-4.17 (2H, м, CH_2), 5.63 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH), 7.37 (1H, с) і 7.73 (1H, с, NH_2), 9.48 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.2, 18.3, 23.5, 51.1, 59.7, 97.9, 123.4, 135.0, 146.4, 162.5, 165.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (21) [M^+], 251 (14), 250 (100), 222 (10), 220 (10), 194 (35), 167 (11), 166 (85), 148 (10), 139 (15).

Розраховано для $C_{11}H_{15}N_5O_3$ (265.10) (%): C 49.81, H 5.70, N 26.40. Знайдено (%): C 49.74, H 5.79, N 26.51.

***m*-Бутил-(3-карбамоїл-5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло-[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (11g).** Вихід 80% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 142-144°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.42 (9H, с, 3CH₃), 1.48 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7-CH₃), 2.36 (3H, с, CH₃), 5.62 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7-CH), 7.35 (1H, с) і 7.72 (1H, с, NH₂), 9.26 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293 (11) [$M]^+$, 279 (100), 166 (55).

Розраховано для $C_{13}H_{19}N_5O_3$ (293.32) (%): C 53.23, H 6.53, N 23.88. Знайдено (%): C 53.22, H 6.52, N 23.83.

3-Метоксиетил-(3-карбамоїл-5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (11h). Вихід 82% – MW. Безбарвні кристали. Т. пл. 138-140°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.47 (3H, д, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7-CH₃), 2.41 (3H, с, 5-CH₃), 3.28 (3H, с, CH₃), 3.58 (2H, т, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц, CH₂), 4.16-4.20 (1H, м) і 4.24-4.28 (1H, м, CH₂), 5.63 (1H, кв, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц, 7-CH), 7.38 (1H, с) і 7.73 (1H, с, NH₂), 9.52 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 18.3, 23.5, 51.1, 58.1, 63.7, 69.9, 97.7, 123.4, 135.0, 146.8, 162.5, 165.0 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 295 (14) [$M]^+$, 281 (12), 280 (100), 224 (25), 166 (95), 148 (13), 139 (13).

Розраховано для $C_{12}H_{17}N_5O_4$ (295.22) (%): C 48.81, H 5.80, N 23.72. Знайдено (%): C 48.77, H 5.89, N 23.61.

3.6.7. Методика синтезу етил-(6R,7S)/(6S,7R)-3-карбамоїл-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло-[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату (12A) і етил-(6R,7R)/(6S,7S)-3-карбамоїл-5-гідрокси-7-метил-5-(трифлуорометил)-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату (11B)

Розчин 5-аміно-2H-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміду (**10**) (1,1 ммоль), ацетальдегіду (**2b**) (1,25 ммоль) та етил 4,4,4-трифлуор-3-оксобутаноату (**3g**) (1,2 ммоль) у 3,5 мл води опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 20 хв. Маслянисту речовину, яка твердне після охолодження, відфільтровують, промивають водою і сушать в умовах вільного випаровування розчинника.

Вихід 89%. Безбарвні кристали. Т.пл. 153–155°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) **ізомер А**: δ 1.09 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 1.59 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3); 3.36 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц, 6-CH); 4.04 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 4.75 - 4.79 (1H, м, CH); 6.80 (1H, с, OH), 7.37 (1H, с) і 7.75 (1H, с, NH_2) 8.03 (1H, с, NH); **ізомер В**: δ 1.20 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 1.64 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3); 3.28 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц, 6-CH); 4.18 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3); 4.63 - 4.67 (1H, м, CH); 6.77 (1H, с, OH), 7.39 (1H, с) і 7.79 (1H, с, NH_2) 8.94 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) **ізомер А**: δ 13.7, 14.1, 46.8, 48.9, 61.0, 79.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = -30.0$, C-5); 123.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3); 123.3, 140.4, 163.6, 166.3; **ізомер В**: δ 13.7, 16.2, 48.6, 49.6, 61.4, 79.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = -30.0$, C-5); 123.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 280.0$, CF_3); 123.2, 139.6, 163.5, 166.8 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 337 (4) $[\text{M}]^+$, 319 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (17), 305 (12), 304 (100), 274 (11), 248 (30), 221 (10), 220 (89), 125 (24).

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ (352.11) (%): C 39.17, H 4.18, N 20.77. Знайдено (%): C 39.15, H 4.18, N 20.78.

3.6.8. Методики синтезу спіропохідних сполук 15 і 16.

7'-Аміно-4'-H-спіро[циклогексан-1,5'-[1,2,4]триазоло-[1,5-a]піримідин]-6'-карбонітрил (15).

Метод синтезу А (мікрохвильова активація, невисока температура). Суміш 6 ммоль 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**), 6 ммоль циклогексанону (**13**), 10 ммоль малононітрилу (**14**) та 0.6 ммоль триетиламіну у 2.5 мл етанолу нагрівали в герметичному мікрохвильовому флаконі за температури 80°C протягом 40 хв. Утворення осаду спостерігалось приблизно через 20 хв. Після охолодження осад відфільтровували та сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу В (мікрохвильова активація, висока температура, подовжений час). Суміш 6 ммоль 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**), 6 ммоль циклогексанону (**13**), 10 ммоль малононітрилу (**14**) та 0.6 ммоль триетиламіну у 2.5 мл етанолу нагрівали в герметичному мікрохвильовому флаконі за температури 150°C протягом 60 хв. Утворення осаду спостерігалось приблизно через 22 хв. Після охолодження осад відфільтровували та сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу С (термічна активація). Суміш 1.2 ммоль 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**), 1.2 ммоль циклогексанону (**13**), 1.2 ммоль малононітрилу (**14**), 0.1 ммоль триетиламіну і невеликого об'єму етанолу (0.1 мл) нагрівали на водяній бані за температури 95°C протягом 20 хв. Кристалізація розпочалася вже через 3 хв., через 20 хв. реакційна суміш затверділа повністю. Після охолодження суміші додавали етанол (0.5 мл) і відфільтровували осад.

Вихід сполуки **5** 11% (метод А), 55% (метод В), 40% (метод С). Безбарвні кристали. Т.пл. 204-206°C (розкладається при плавленні).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.09–1.23 (1H, м), 1.43–1.60 (5H, м), 1.60–1.70 (2H, м), 1.70–1.79 (2H, м), 6.94 (2H, с, NH_2), 7.69 (1H, с, Н-2'), 8.32 (1H, с, NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 20.1, 24.6, 37.5, 54.1, 62.4, 118.8, 147.0, 151.9, 153.9 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (9) $[\text{M}]^{+}$, 187 (100).

Обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (%): С 57.38, Н 16.13, N 36.50. Знайдено (%): С 57.51, Н 16.05, N 36.65.

5'-Аміно-6'-ціано-4'-H-спіро[циклогексан-1,7'-[1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]-піримідин]-3'-карбоксамід (16).

Метод синтезу А (мікрохвильова активація). Суміш 10 ммоль 5-аміно-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**), 10 ммоль циклогексанону (**13**), 10 ммоль малононітрилу (**14**) та 0.1 ммоль триетиламіну у 5 мл етанолу нагрівали в герметичному мікрохвильовому флаконі за температури 150°C протягом 60 хв. Реакційну суміш охолоджували до 5°C; осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом і сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу В (термічна активація). Суміш 1.2 ммоль 5-аміно-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**), 1.2 ммоль циклогексанону (**13**), 1.2 ммоль малононітрилу (**14**) та 0.1 ммоль триетиламіну у 5 мл етанолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 год. Утворення осаду спостерігалось протягом останніх 3 год. нагрівання. Після охолодження реакційної суміші осад відфільтровували і сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Вихід сполуки **16** 66% (метод А), 61% (метод В). Безбарвні кристали. Т.пл. 229–231°C (розкладається при плавленні).

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.30–1.41 (1H, м), 1.59–1.75 (3H, м), 1.79–1.98 (4H, м), 1.99–2.10 (2H, м), 6.52 (2H, с, 6'- NH_2), 7.45 (1H, с, CONH_2), 7.80 (1H, с, CONH_2), 9.62 (1H, с, 4'-NH) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 22.2, 24.3, 38.4, 58.6, 59.1, 120.4, 122.4, 135.5, 151.2, 162.9 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (10) $[\text{M}]^{+}$, 233 (51), 231 (100), 174 (33).

Обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$ (%): С 52.74, Н 5.53, N 35.88. Знайдено (%): С 52.80, Н 5.45, N 35.86.

3.6.9. Загальна методика синтезу біс-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл)-заміщених сполук 18а-с.

Метод синтезу А (термічна активація) Суміш 3-аміно-5-метилпіразлу (**17**) (2,4 ммоль), альдегіду **2** (1,3 ммоль; параформальдегід **2a** або пропіоновий альдегід **2c**) та ацетилацетон (**3a**) (2,4 ммоль) у воді (5 мл) кип'ячать із зворотним холодильником протягом 30 хв. Кристалічний продукт починає утворюватися під час реакції. Осад відфільтровували, промивали водою і сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу В (мікрохвильова активація) Суміш 3-аміно-5-метилпіразлу (**17**) (2,4 ммоль), альдегіду **2** (1,2 ммоль) (параформальдегід (**2a**) або ацетальдегід **2b**, або пропіоновий альдегід **2c**) та ацетилацетон (**3a**) (2,4 ммоль) у воді (4 мл) опромінювали у мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 25 хв. Осад, що утворився, відфільтрували, промивали водою і сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Метод синтезу С (ультразвукова активація) Суміш 3-аміно-5-метилпіразлу (**17**) (2,4 ммоль), альдегіду **2** (1,2 ммоль) (параформальдегід (**2a**) або ацетальдегід **2b**, або пропіоновий альдегід **2c**) та ацетилацетон (**3a**) (2,4 ммоль) у воді (5 мл) обробляли ультразвуком при кімнатній температурі протягом 25-30 хв. Кристалічний продукт починає утворюватися під час реакції. Осад відфільтрували, промивали водою і сушили в умовах вільного випаровування розчинника.

Біс-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)метан (18а).

Вихід сполуки **18а** склав 44% (метод А), 55% (метод В), 65% (метод С).

Безбарвні кристали. Т.пл. 215-217°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 2.31 (6H, с, 2 CH_3), 2.44 (6H, с, 2 CH_3), 2.53 (6H, с, 2 CH_3), 4.00 (2H, с, CH_2), 6.63 (2H, с, 2H) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.3, 15.5, 16.7, 24.7, 105.9, 107.6, 144.6, 146.2, 152.4, 157.1 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (33) $[\text{M}]^+$, 319 (12), 173 (23), 174 (99), 175 (13).

Обчислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6$ (334.19) (19%): C 68.24, H 6.63, N 25.13. Знайдено (%): C 68.26, H 6.66, N 25.16.

6,6'-(Етан-1,1-дііл)-біс-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин (18b).

Вихід сполуки **18b** склав 35% (метод В), 40% (метод С). Безбарвні кристали. Т.пл. 148-150°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.90 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, 7- CH_3), 2.36 (6H, с, 2 CH_3), 2.45 (6H, с, 2 CH_3), 2.53 (6H, с, 2 CH_3), 4.75 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 6.62 (2H, с, 2H) м.ч.

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.6, 15.8, 16.7, 21.8, 22.7, 104.5, 106.8, 143.8, 146.1, 152.4, 156.4 м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (21) $[\text{M}]^+$, 334 (21), 333 (100) $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 188 (27), 187 (20), 174 (11).

Обчислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6$ (348.21) (%): C 68.94, H 6.94, N 24.12. Знайдено (%): C 68.96, H 6.98, N 24.14.

6,6'-(Пропан-1,1-дііл)-біс-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин (18с). Вихід сполуки **18с** склав 5% (метод А), 5% (метод В), 10% (метод С). Безбарвні кристали. Т.пл. 105-107°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,61 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} 7.6$ Гц, CH_3), 1,63-1,67 (1H, м) і 1.90-1.94 (1H, м CH_2), 2.33 (6H, с, 2 CH_3), 2.41 (6H, с, 2 CH_3), 2.50 (6H, с, 2 CH_3), 5.32-5.34 (1H, м, H), 6.59 (2H, с, 2H) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 (11) $[M]^{+}$, 347 (10), 334 (15), 333 (100) $[M-CH_2CH_3]^+$, 188 (22).

Обчислено для $C_{21}H_{26}N_6$ (362.47) (%): C 69.58, H 7.23, N 23.19. Знайдено (%): C 69.51, H 7.24, N 23.14.

3.6.10. Загальна методика синтезу отримання монобромпохідних 4,7-дигідрозолопіримідинів 21a,b.

До 0,54 ммоль етил-(5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату) **4b** (етил-(5,7-диметил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилату) **4i**) у 0,2 мл оцтової кислоти по краплях додають 0,27 мл 10%-го розчину бром у оцтовій кислоті (0,58 ммоль), нагрівають до повного знебарвлення розчину ($\sim 60^{\circ}C$). Після додавання нагрівають ще 15 хв. Після охолодження виливають на чашку та додають 10 мл 10% водного розчину натрій ацетату. Через 12 год. відфільтровують, промивають водою та висушують в умовах вільного випаровування розчинника.

Етил-(5-(бромометил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат) (21a). Вихід 85%. Безбарвні кристали. Т.пл. 220-222°C.

ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.23 (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_3), 4.14 (2H, кв, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_2), 4.61 (2H, с, CH_2), 4.83 (2H, с, 7- CH_2), 7,71 (1H, с, 2-H), 10.76 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 287 (11) $[M]^{+}$, 207 (10), 206 (74), 178 (48), 161 (100) 160 (95).

Розраховано для $C_9H_{11}BrN_4O_2$ (287.11) (%): C 37.65, H 3.86, N 19.51. Знайдено (%): C 37.66, H 3.84, N 19.48.

Етил-(5-(бромометил)-7-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (21b). Вихід 82%. Безбарвні кристали. Т.пл. 171-173°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1.23 (3H, т, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц, CH_3), 1.35 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 4.09-4.22 (2H, м, CH_2), 4.69 (1H, д) і 4.46 (1H, д, CH_2), 5.33 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, 7-H), 7,71 (1H, с, 2-H), 10.85 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301 (7) $[\text{M}]^+$, 221 (12), 207 (100), 177 (17), 161 (15).

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$ (301.14) (%): С 39.88, Н 4.35, N 18.60.
Знайдено (%): С 39.81, Н 6.30, N 18.61.

3.6.11. Загальна методика синтезу сполук **25a,b**, **26a,b**, **27a**.

Розчиняють 0,9 ммоль сполуки **21a** (**21b**) у 5,0 мл ацетону, додають 1,8 ммоль піперидину **22** (діетиламіну **23**, або аніліну **24**), нагрівають ($\sim 30^\circ\text{C}$) та витримують при перемішуванні протягом 30 хв. Виливають на чашку. Після висихання додають 5 мл 10% водного розчину натрій ацетату. Відфільтровують та висушують в умовах вільного випаровування розчинника.

Етил-5-(піперидин-1-іл-метил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (25a). Вихід 78%. Безбарвні кристали. Т.пл. 209-211 $^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.20 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.32-1.38 (2H, м) і 1.47-1.52 (4H, м) і 2.37-2.40 (4H, м, піперидин), 3.63 (2H, с, CH_2), 4.08 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} 7.2 =$ Гц, CH_2), 4.82 (2H, с, 7- CH_2), 7.70 (1H, с, 2-CH), 10.41 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (36) $[\text{M}]^+$, 290 (20), 262 (13), 179 (16), 98 (30), 84 (100).

Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (291.35) (%): С 57.71, Н 7.27, N 24.04. Знайдено (%): С 57.74, Н 7.29, N 24.03.

Етил-(7-метил-5-(піперидин-1-іл-метил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (25b). Вихід 73%. Безбарвні кристали. Т.пл. 170-171 $^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.21 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3), 1.32 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7- CH_3), 1.36-1.40 (2H, м) і 1.44-1.50 (4H, м) і 2.38-2.44 (4H, м, піперидин), 3.66-3.78 (2H, м, CH_2), 4.10 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2), 5.28 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, 7-CH), 7.73 (1H, с, 2-CH), 10.45 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (26) $[\text{M}]^+$, 291 (22), 179 (17), 98 (100).

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ (305.38) (%): С 59.00, Н 7.59, N 22.93. Знайдено (%): С 59.03, Н 7.56, N 22.94.

Етил-5-((діетиламіно)метил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (26a). Вихід 89%. Безбарвні кристали. Т.пл. 189-191°C
 ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.05 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.18 (3H, т, OCH_2CH_3), 2.76 (4H, кв, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.68 (2H, с, CH_2), 4.07 (2H, кв, OCH_2CH_3), 4.80 (2H, с, 7- CH_2), 7.69 (1H, с, 2-CH), 10.40 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 279 (21) $[\text{M}]^+$, 206 (15), 193 (24), 86 (100).

Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (279.34) (%): С 55.90, Н 7.58, N 25.07. Знайдено (%): С 55.94, Н 7.53, N 25.09.

Етил-5-((діетиламіно)метил)-7-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (26b). Вихід 86%. Безбарвні кристали. Т.пл. 168-170°C

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.05 (6H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.19 (3H, т, OCH_2CH_3), 1.31 (3H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, 7- CH_3), 2.77 (4H, кв, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.62-3.76 (2H, м, CH_2), 4.09 (2H, кв, OCH_2CH_3), 5.26 (1H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц, 7-CH), 7.72 (1H, с, 2-CH), 10.46 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 293 (20) $[\text{M}]^+$, 220 (29), 207 (38), 86 (100).

Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ (293.36) (%): С 57.32, Н 7.90, N 23.87. Знайдено (%): С 57.35, Н 7.84, N 23.88.

Етил-5-((феніламіно)метил)-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (27a). Вихід 75%. Безбарвні кристали. Т.пл. 218-220°C.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 1.21 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_3), 3.81 (2H, с, CH_2), 4.09 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_2), 4.84 (2H, с, 7- CH_2), 6.84-7.28 (5H, м), 7.72 (1H, с, 2- CH), 9.85 (1H, с, NH), 10.48 (1H, с, NH) м.ч.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (19) $[\text{M}]^+$, 226 (18), 193 (30), 106 (100).

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ (299.33) (%): С 60.19, Н 5.72, N 23.40. Знайдено (%): С 60.22, Н 5.65, N 23.42.

Висновки до розділу 3

1. Охарактеризовано фізико-хімічні методи, які було використано для встановлення будови одержаних сполук. Достовірність результатів, які були отримані, досяглась комплексним використанням ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, елементного аналізу.

2. В окремих випадках, для встановлення будови при структурно близьких альтернативах (напр. при встановленні регіоспрямованості циклоконденсації, при можливості утворення різних стереоізомерів) використані додаткові експерименти з двомірного резонансу, ядерного ефекту Овергаузера, а для сполук **7a** і **16** – застосовано рентгеноструктурний аналіз.

3. Розділ містить як загальні методика синтезу рядів сполук, так і конкретні методика синтезу окремих речовин, які було запропоновано в даній роботі. Ці методика можуть бути використані:

– для синтезу конкретних речовин з подальшим застосуванням як перспективних білдинг-блоків для одержання комбінаторних бібліотек сполук для подальшого фармакологічного скринінгу;

– для синтезу з метою подальшої хімічної модифікації із введенням додаткових фрагментів (наприклад, додаткових фармакофорів) з метою отримання практично значущих речовин;

– для подальшого синтезу з метою розширення набору алкілзаміщених дигідропохідних азолопіримідинів за рахунок додаткового варіювання азольної та/або, альдегідної та/або дикарбонільної компоненти.

Основні результати цього розділу представлені у публікаціях автора [101, 103, 105 - 108].

ВИСНОВКИ

В результаті проведених комплексних досліджень розроблено синтетичні підходи до отримання нових аліфатичних заміщених частково гідрогенізованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які є перспективними білдинг-блоками для конструювання лікоподібних сполук.

1. Трикомпонентна взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних, 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду або 5-аміно-2*H*-тетразолу з аліфатичними альдегідами та β -дикарбонільними метиленактивними сполуками приводить до селективного утворення аліфатичних заміщених 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів.

2. Циклоконденсація аміноазолів з оцтовим альдегідом та трифлуороацетооцтовим естером приводить до утворення суміші діастереомерів відповідних 5-гідроксизаміщених 4,5,6,7-тетрагідрозоло[1,5-*a*]піримідинів без елімінування напівамінальної гідроксигрупи. Їх дегідратація у відповідні дигідропохідні відбувається у більш жорстких умовах.

3. Напрямок формування піримідинового циклу у реакціях аміноазолів з аліфатичними альдегідами та 1,3-дикетонами відповідає взаємодії альдегіду з ендоциклічним атомом азоту, а карбонілу метиленактивної сполуки – з аміногрупою аміноазолу.

4. У реакціях як 3-аміно-1,2,4-триазолу, так і 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду з циклогексаноном та малондинітрилом утворюються спіропохідні відповідних дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів, але з різним положенням замісників та типом дигідроциклу (5,6- і 6,7-дигідро-). Протилежний напрямок формування піримідинового циклу за участю 5-аміно-1,2,3-триазолу-4-карбоксаміду та 3-аміно-1,2,4-триазолу пояснено реалізацією перегрупування Дімрота на одній зі стадій конденсації.

5. Взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами є псевдо-п'ятикомпонентною і приводить до утворення *bis*-похідних піразоло[1,5-*a*]піримідину. Запропоновано можливий механізм взаємодії.

6. Бромовання 5-метил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів при нагріванні в оцтовій кислоті відбувається селективно по метильній групі зі збереженням дигідроструктури гетероциклу. Показані можливості хімічної модифікації нового реакційного центра на прикладі синтезу рядів *N*-заміщених 5-амінометил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів.

7. Окремі представники синтезованих сполук виявили антимікробну, протигрибкову, антиоксидантну активність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Łakomska I. Application of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines for the design of coordination compounds with interesting structures and new biological properties / I. Łakomska, M. Fandzloch // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – P. 327-328, 221–241.
2. Improvement of the synthesis and pharmacokinetic properties of chromenotriazolopyrimidine MDM2-p53 protein-protein inhibitors / H.P. Beck, M. DeGraffenreid, B. Fox [et al.] // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2011 – Vol. 21, – P. 2752.
3. Discovery and investigation of antiproliferative and apoptosis-inducing properties of new heterocyclic podophyllotoxin analogues accessible by a one-step multicomponent synthesis / I.V. Magedov, M. Manpadi, S. Van slambrouck [et al.] // *Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, № 21. – P. 5183-5192.
4. Antimicrobial and antioxidant activity evaluation of tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: A simple diisopropylammonium trifluoroacetate mediated synthesis / C. Raju, K. Madhaiyan, R. Uma [et al.] // *RSC Adv.* – 2012. – Vol. 2. – P. 11657–11663.
5. A substituted tetrahydro-tetrazolo-pyrimidine is a specific and novel inhibitor of hepatitis B virus surface antigen secretion dougherty / A.M. Dougherty, H. Guo, G. Westby [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51. – P. 4427–4437.
6. Atwal K. S. Dihydropyrimidine calcium channel blockers. Bicyclic dihydropyrimidines as potent mimics of dihydropyridines / K. S. Atwal, S. Moreland // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1991. – Vol. 1, № 6. – P. 291–294.
7. Leeson P. D. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry / P. D. Leeson, B. Springthorpe // *Nat Rev Drug Discov.* – 2007. – Vol. 6, № 11. – P. 881–890

8. Lipinski C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution / C. A. Lipinski // *Drug Discovery Today: Technologies.* – 2004. – Vol. 1, № 4. – P. 337–341.

9. Пат. 4178889 US, МПК А61К31/415. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / J. P. Dusza, J. D. Albright (US); American Cyanamid Company (US). – № 896826; Заявл. 17.04.78; Опубл. 11.12.79, www.espacenet.com.

10. Пат. 61263977 JP, МПК С07D487/04. Polyazaheterocyclic derivatives and their use / Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata et al. (JP); Yoshitomi Pharmaceut. Inc. Ltd (JP). – № 84/4735712; Заявл. 12.03.84; Опубл. 26.09.85, www.espacenet.com.

11. Пат. 8504172 WO, МПК С07D487/04; А61К31/505. Polyazaheterocyclic derivatives, process for their preparation, and pharmaceutical composition / Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata et al. (JP); Yoshitomi Pharmaceut. Inc. Ltd (JP). – № 1985JP00115; Заявл. 07.03.85; Опубл. 26.09.85, www.espacenet.com.

12. Пат. 217142 EP, МПК С07D471/04; А61К31/505. A polyazaheterocyclic compounds / Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata et al. (JP); Yoshitomi Pharmaceut. Inc. Ltd (JP). – № 19860111938; Заявл. 28.08.86; Опубл. 08.04.87, www.espacenet.com.

13. Alajarin R. Synthesis of unsymmetrically substituted 1,4-dihydropyrimidines and analogous calcium antagonists by microwave heat / R. Alajarin P. Jordan, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla // *Synthesis.* – 1995. – № 4. – P. 389–391.

14. Imidazo[1,5-*a*]pyrimidine and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine derivatives as calcium antagonists / R. Alajarin, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 2, № 5. – P. 323–329.

15. Deeb A. Synthesis of substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / A. Deeb, M. El-Mobayed, A. Abdel Hamid // *Pol. J. Chem.* – 1992. – Vol. 66, № 3. – P. 449–455.

16. Пат. 220392 HU, МПК C07D487/04. Triazolopyrimidine derivatives and pharmaceutical composition of angiotensin II receptor antagonistic activity containing the same / J.-M. Teulon, T. Guegoer, N. Bru-Magniez (FR); Union pharmaceutique française (FR). – № 02430; Заявл. 18.02.1993; Оpubл. 28.01.2002, www.espacenet.com.

17. Пат. 6333336 US, МПК C07D471/04; A61K031/435. Pyrazolopyridine derivatives as ligands for GABA receptors / W. P. Blackaby, J. L. Castro Pineiro, R. T. Lewis et al. (GB); Merck Sharp & Dohme Ltd. (GB). – № 622878; Заявл. 23.08.2000; Оpubл. 25.12.2001, www.espacenet.com.

18. Пат. 6541484 US, МПК C07D471/04; C07D471/08; C07D471/14; A61K031/435; A61K031/47. Pyrazolo-pyridine derivatives as ligands for GABA receptors / I. J. Collins, L. E. Keown, L. J. Street (GB); Merck Sharp & Dohme Ltd. (GB). – № 149580; Заявл. 14.06.2002; Оpubл. 01.04.2003, www.espacenet.com.

19. Пат. 20060024433 KR, МПК C07D487/04; C07D487/00; A01N43/90; C07D213/55. Triazolopyrimidines / O. Gebauer, N. J. Greul, U. Heinemann et al. (DE); Bayer cropscience AG (DE). – № 20057024439; Заявл. 20.12.2005; Оpubл. 16.03.2006, www.espacenet.com.

20. Пат. 2088125 WO, МПК C07D487/04; A01N43/90; C07C271/16; C07C217/28. Triazolopyrimidines / B.-W. Krueger, A. Mauler-Machnik, R. Dunkel et al. (DE); Bayer AG (DE). – № 2002EP04187; Заявл. 16.04.2002; Оpubл. 11.07.2002, www.espacenet.com.

21. Пат. 2088126 WO, МПК C07D487/04; A01N43/90; C07C271/16; C07C217/28. Triazolopyrimidines / B.-W. Krueger, A. Mauler-Machnik, R. Dunkel et al. (DE); Bayer AG (DE). – № 2002EP04287; Заявл. 18.04.2002; Оpubл. 11.07.2002, www.espacenet.com.

22. Пат. 2088127 WO, МПК C07D487/04; A01N43/90. Triazolopyrimidines / B.-W. Krueger, R. Dunkel, R. Ebbert et al. (DE); Bayer AG (DE). – № 2002EP04441; Заявл. 23.04.2002; Оpubл. 11.07.2002, www.espacenet.com.

23. Чупахин О. Н. Липофильные азотистые гетероциклы – перспективный класс противотуберкулезных препаратов / О. Н. Чупахин, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Т. 1 / Под ред. В. Г. Карцева и Г. А. Толстикова. – Москва : Иридий-Пресс, 2001. – С. 176–188.
24. Fedorova O. V. New synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidines and 5,8-dihydrotriazolo[4,3-*a*]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, I. G. Ovchinnikova, G. L. Rusinov // International conference on chemistry of nitrogen containing heterocycles (CNCH), Kharkiv, Ukraine, October 2-7, 2006: Book of abstracts. – Kharkiv, 2006. – P. 66.
25. Исследование продуктов гетероциклизации арилиденпировиноградных кислот с 5-аминотетразолом и 2-аминобензимидазолом / В. А. Чебанов, С. М. Десенко, Я. И. Сахно [и др.] // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – № 1(33). – С. 10–13.
26. Десенко С. М. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. / С. М. Десенко, В. Д. Орлов – Харьков: Фолио, 1998. – 146 с.
27. Десенко С. М. Дигидроазолопиримидины с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия (обзор) / С. М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – № 2. – С. 125–136.
28. Chebanov V. A. Dihydroazines based on α,β -unsaturated ketones reactions / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Current Org. Chem. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 297–317.
29. Орлов В. Д. Образование пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов в реакции диаминобензимидазола с халконами / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, В. П. Кругленко [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1986. – № 8. – С. 1136–1137.

30. Орлов В. Д. Синтез ароматических производных пиразоло[4,5-*b*]пиридина / В. Д. Орлов, Х. Кирога, Н. Н. Колос // Химия гетероцикл. соед. – 1987. – № 9. – С. 1247–1251.
31. Реакции 4,5-диамино-3-метил-1-фенилпиразола с диарилиденацетонами / В. Д. Орлов, Х. Кирога, А. Марруго [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1987. – № 11. – С. 1563–1567.
32. Орлов В. Д. Циклоконденсация α,β -непредельных кетонов с 3-амино-1,2,4-триазолом / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, К. А. Потехин, Ю. Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 2. – С. 229–234.
33. Орлов В. Д. Ароматические производные 6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Х. Кирога, С. М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 7. – С. 962–965.
34. Орлов В. Д. Синтез и таутомерия 5,7-диарил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов / В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Н. С. Пивненко // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 11. – С. 1489–1493.
35. Десенко С. М. Оксіарильні заміщені дигідрозолопиримідинів / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. І. Бескоровайний, Б. В. Успенський // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1989. – № 3. – С. 36–38.
36. Десенко С. М. Таутомерные формы 5-(2-оксифенил)-7-фенилдигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 7. – С. 1000–1001.
37. Десенко С. М. Циклоконденсация халконов с 2-амино- и 1,2-диаминобензимидазолами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 8. – С. 1071–1075.
38. Десенко С. М. Циклоконденсация халконов с ди- и триамино-1,2,4-триазолами / С. М. Десенко, Н. Н. Колос, М. Туэни, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. – 1990. – № 7. – С. 938–941.
39. Десенко С. М. Образование производных 1,2,4-триазолохиназолина в реакциях амино-1,2,4-триазолов с циклогексанонами /

С. М. Десенко, В. Д. Орлов Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1990. – № 7. – С. 999–1001.

40. Реакции непредельных 1,4-дикетонов с аминазолами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон [и др.] // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1990. – № 7. – С. 44–47.

41. Десенко С. М. Производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина, аннелированные карбоциклами / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада, О. А. Пономарев // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 1. – С. 105–108.

42. Десенко С. М. 2-Аминозамещенные 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада // Вестн. Харьковского государственного университета. – 1991. – № 359. Химия. – С. 75–80.

43. Десенко С. М. Конденсация аминазолов с бензоциклоалканами и диметилформамидом / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 5. – С. 694–695.

44. Десенко С. М. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 2. Синтез и таутомерия 1,4(3,4)-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон, Х. Эстрада // Химия гетероцикл. соед. – 1991. – № 9. – С. 1215–1219.

45. Ароматические замещенные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский [и др.] // Докл. АН СССР. – 1992. – Т. 324, № 4. – С. 801–804.

46. Замещенные 4,5-диаминопиразолы в реакциях с халконами и ацетиларенами / В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Х. Кирога [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1992. – № 4. – С. 506–510.

47. Синтез и окисление ароматических замещенных 6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, В. В. Липсон [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 1. – С. 109–113.

48. Фторсодержащие дигидропроизводные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Е. Н. Рындина [и др.] // Доп. АН України. Сер. Б. – 1993. – № 8. – С. 122–125.
49. Трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола с карбонильными соединениями – новый метод синтеза производных триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, О. В. Шишкин [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 4. – С. 481–485.
50. 3-Оксизамещенные пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, О. В. Шишкин [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 5. – С. 688–693.
51. Производные новой гетероциклической системы - 4,11-дигидро-10-Н-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидо[6,5-*c*]бензо[*b*]пиранов / С. М. Десенко, В. Д. Орлов, Н. В. Гетманский [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 10. – С. 1433–1439.
52. Synthesis, characterization and *in vitro* anthelmintic activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of new 5-aryl-2-phenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / J. Quiroga, B. Insuasti, A. Hormaza [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 36. – P. 11–13.
53. Synthesis and structural analysis of 5-cyanodihydropyrazolo[3,4-*b*]pyridines / J. Quiroga, S. Cruz, B. Insuasti [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2001. – Vol. 38. – P. 53–60.
54. Reaction of 5-aminopyrazoles with β -dimethylaminopropiophenones. Synthesis of new pyrazolo[3,4-*b*]pyridines / J. Quiroga, B. Insuasti, S. Cruz [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 333–338.
55. Synthesis of 4-aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones / J. Quiroga, B. Insuasti, A. Hormaza [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 575–578.

56. Regioselective synthesis of 4,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6H)-ones. Mechanism and structural analysis / J. Quiroga, D. Mejia, B. Insuasti [et al.] // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 6947 - 6953.
57. Липсон В. В. Синтез, химические свойства, биологическая активность дигидроазолопиримидинов: Автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03. – Харьков, 1991. – 18 с.
58. Гетманський М. В. Частково гідровані похідні триазолопиримідину та піразолобензоксазину: Автореф. дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 1993. – 16 с.
59. Комихов С. О. Дигідропохідні 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримідину та нові гетероциклічні системи на їх основі: Автореф. дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 1996. – 15 с.
60. Синтез и тетразоло-азидная таутомерия 5,7-диарилтетразоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, А. С. Кагановский [и др.] // *Вісник ХНУ*. – 1999. – № 437. *Хімія*. Вип.3(26). – С. 103–106.
61. Синтез и таутомерия 6,7-дигидро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, С. А. Комыхов [и др.] // *Фізіологічно активні речовини*. – 2001. – № 1(31). – С. 14–16.
62. Частично гидрированные ароматические замещенные тетразоло[1,5-*a*]пиримидина / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, С. А. Комыхов [и др.] // *Химия гетероцикл. соед.* – 2001. - № 6. – С. 811–819.
63. Папонов Б. В. Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії діаміноазолів з α,β -ненасиченими кетонами: Автореф. дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 1999. – 14 с.
64. Кагановский А. С. Синтез, таутомерия и реакции дигидропроизводных имидазо[1,2-*a*]- и 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина: Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Харьков, 2000. – 153 с.
65. Гладков Є. С. Дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]пиримідини та їх аза-аналогі: Автореф. дис. ...канд. хім. наук: 02.00.03. – Харків, 2001. – 17 с.

66. Колос Н. М. Гетероциклізації за участю енонових систем та азотовмісних бінуклеофілів: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук: 02.00.03. – Харків, 2003. – 35 с.
67. Кофман Т. П. 5-Амино-3-нитро-1,2,4-триазол и его производные / Т. П. Кофман // Журн. органич. хим. – 2002. – Т. 38, вып. 9. – С. 1289–1300.
68. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. – Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. П. Г. Сэммса. – М.: Химия. – 1985. – 752 с.
69. Сагитуллин Р. С. Химия индола. XX. Взаимодействие 2-аминоиндолов с α,β -непредельными кетонами / Р. С. Сагитуллин, А. Н. Кост, Н. А. Симонова // Химия гетероцикл. соед. – 1971. – № 1. – С. 62–64.
70. Attaby F. A. Reactions of 3-aminopyrazole derivatives with cyanothioacetamide and its derivatives: synthesis and reactions of several new pyrazole and pyrazolo[3,2-*b*]pyrimidine derivatives / F. A. Attaby, S. M. Eldin // Arch. Pharmacol. Res. – 1997. – Vol. 20(4). – P. 330–337
71. Пат. 62270584 JP, МПК А61К31/505; А61Р3/00; А61Р9/04; А61Р9/08; С07D487/00; С07D487/04. 4,7-Dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivative / Y. Tsuda, T. Mishina, M. Obata et al.; Yoshitomi Pharmaceutical (JP). – № 19860098499; Заявл. 28.04.86; Оpubл. 24.11.87, www.espacenet.com.
72. Maquestiau A. Preparation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / A. Maquestiau, H. Taghret, J. J. Vanden Eynde // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1992. – Vol. 101, № 2. – P. 131–136.
73. Moawad E. B. Synthesis of certain heteroaryl fused pyrimidines and pyridines, and selen- and thiadiazoles with α -naphthyl substituent as potential antifungal agents / E. B. Moawad, M. Y. Yousif, M. A. Metwally // Pharmazie. – 1989. – Bd. 44, № 12. – P. 820–822.
74. Nawrocka W. New derivatives of 2-aminobenzimidazole. Part III. Reaction of 2-aminobenzimidazole with α,β -unsaturated ketones and chloroacids chlorides / W. Nawrocka // Pol. J. Chem. – 1996. – Vol. 79. – P. 193–196.

75. Moawad E. B. Synthesis of certain heteroaryl fused pyrimidines and pyridines, and selen- and thiadiazoles with α -naphthyl substituent as potential antifungal agents / E. B. Moawad, M. Y. Yousif, M. A. Metwally // *Pharmazie*. – 1989. – Bd. 44, № 12. – S. 820–822.

76. Metwally M. A. Ferrocene derivatives. Part I. Synthesis of some ferrocenylpyrimidobenzimidazole, -triazolopyrimidine, -pyrazolopyridine and pyrimidine as antimicrobial agents / M. A. Metwally, E. E. M. Kandel, F. A. Amer // *J. Indian Chem. Soc.* – 1987. – Vol. 64, № 12. – P. 753–755.

77. Metwally M. A. Ferrocene derivatives. Part II. Synthesis of some ferrocenyl (semikarbazone, 1,2-benzodiazepine, cyclohexenone, tetrazolopyrimidine and pyrazolopyrimidines) as antimicrobial agents / M. A. Metwally, F. A. Amer // *J. Indian Chem. Soc.* – 1988. – Vol. 65, № 1. – P. 51–53.

78. Shaban M. A. E. The chemistry of 1,2,4-triazolopyrimidines. I: 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines / M. A. E. Shaban, A. E. A. Morgaan // *Advanc. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 73. – P. 131–176.

79. Maeba I. C-Nucleosides. 24. Synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine c-nucleoside through cyclocondensation of enamionone glycoside with aminopyrazoles / I. Maeba, Y. Nishiyama, S. Kanazawa, A. Sato // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 41, № 3. – P. 507–513.

80. Ямашкин С. А. Реакции ацетоуксусного эфира с арил- и гетариламинами / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // *Химия гетероцикл. соед.* – 1997. – № 5. – С. 579–597.

81. Синтез ароматических производных 1,5-бензодиазепина в реакции 4-нитро-*o*-фенилендиамина с халкондибромидами / Н. Н. Колос, В. Д. Орлов, Е. Я. Юзефовская [и др.] // *Химия гетероцикл. соед.* – 1995. – № 7. – С. 950–958.

82. Kolos N. N. Regioselective interaction of β -aroylacrylic acids with 1,2-diaminoimidazoles / N. N. Kolos, T. V. Beryozkina, V. D. Orlov // *Mendeleev Commun.* – 2002. – P. 91–92.

83. Чебанов В. Многокомпонентные гетероциклизации с управляемой селективностью. Реакции карбонильных соединений с азотсодержащими моно-, би- и полинуклеофилами. / В. Чебанов, С. Десенко. – LAP LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, Germany. – 2011. – 332 с.

84. Three-component procedure for the synthesis of 5-aryl-5,8-dihydrofzolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids / V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // *Synthesis.* – 2005. – № 15. – P. 2597–2601.

85. Cyclocondensation reactions of 5-aminopyrazoles, pyruvic acids and aldehydes. Multicomponent approaches to pyrazolopyridines and related products / V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – P. 1229–1242.

86. Циклоконденсации 3(5)-аминопиразолов с арилглиоксалями и циклогексан-1,3-дионами / О. Н. Петрова, Л. Л. Замигайло, М. Г. Широбокова, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2013. – № 7. – С. 1026–1039.

87. A facile one-pot highly chemo- and regioselective synthesis of the novel heterocyclic system tetrahydroindolo[1,2-*c*]azolo[1,5-*a*]quinazoline-8,10-(5*H*,11*H*)-dione / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, A. V. Borisov, V.V. Lipson // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – P. 11185–11190.

88. Синтез и химические свойства 4-ароил-3-метил-4,10-дигидроиндено[1,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-5-онов / О.Н. Петрова, Л.Л.Замигайло, М.Г.Широбокова [и др.] // *Журнал органической химии.* – 2015. – Т. 51, вып.11. – С. 1627–1635.

89. Multicomponent reaction of 2-aminobenzimidazole, arylglyoxals, and 1,3-cyclohexanedione / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, K. S. Ostras [et al.] // Хим. гетероцикл. соединений. – 2015. – Vol. 51(4). – С. 310–319.
90. Three-component synthesis of 4-aryoyl-2(1),4,5,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones and their properties / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, I. M. Gella [et al.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – № 4. – С. 562–576.
91. Domino-реакции пиразол-5-аминов с арилглиоксалями и малононитрилом / О.Н. Петрова, Л.Л. Замигайло, М.Г. Широбокова [et al.] // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, вып. 8. – С.1176–1180.
92. Aminoazoles in the three_component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, G. L. Rusinov [et al.] // Russian Chem. Bull., International Edition. – 2003. – Vol. 52, №. 8. – P. 1768–1769.
93. Synthesis of 7-alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, [et al.] // Russian J. Org. chem. – 2004. – Vol. 40, №. 6. – P. 938–943.
94. Kumkum Kumari. An expeditious synthesis of tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4H)-ones and dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / Kumari Kumkum, D. S. Raghuvanshi, N. S. Krishna // Org. Prep. Proced. Int. – 2012. – Vol. 44. – P. 460–466.
95. El Rady E. A. Three-component uncatalyzed eco-friendly reactions for one-pot synthesis of 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / E. A. El Rady // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51. – P. 869.
96. A synthesis of 6-functionalized 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58, Is. 12. – P. 1207–1210.

97. A synthesis of 6-functionalized 7-unsubstituted- and 7-methyl[1,2,4]azolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / M. A. Kolosov, E. H. Shvets, D. A. Manuenkov, O. [et al.] // *Synth. Commun.* – 2019. – Vol. 49, Is. 4. – P. 611–615.

98. Mild and ecofriendly tandem synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines in aqueous medium / A. Dandia, P. Sarawgi, K. Arya [et al.] // *ARKIVOC.* – 2006. Vol. (xvi). P. 83–92.

99. Facile regioselective green synthesis of triazolo[4,3-*a*]pyrimidines in aqueous medium / A. Dandia, R. Singh, D. Singh [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 6. – P. 100–105.

100. Синтез и химические превращения 5-алкил(фенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов / Н. И. Земляная, Т. М. Карножицкая, В. И. Мусатов, И. С. Коновалова, С. В. Шишкина, В. В. Липсон // *Журн. орг. химии.* – 2018. – Т. 54, вып. 8. – С. 1227–1235.

101. Патент 62958 Україна, МПК (2011.01) C07D 471/00. Спосіб одержання 6-заміщених 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів / С.О. Комихов, С.М. Десенко, Л.М. Афанасіаді, І.Г. Біла. Заявл. 09.02.2011; опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.

102. 7-Unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1.5-*a*]pyrimidines as products of multicomponent condensations in water medium / I. G. Bila, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, D. S. Sofronov, M. V. Diachkov, S. M. Desenko // *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : VII international conference, 9-13 November 2015 : abstr.* – Kharkiv, 2015. – P. 17.

103. Multicomponent synthesis in water of 7-unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their antimicrobial and antifungal activity / S. A. Komykhov, I. G. Tkachenko, V. I. Musatov, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // *ARKIVOC.* – 2016. – Vol. 2016, Is. 4. – P. 277–287.

104. Ткаченко І. Г. Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук / І. Г. Ткаченко, С. О. Комихов,

М. В. Д'ячков // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 : тези доповідей. – Полтава, 2016. – С. 61.

105. Acetic aldehyde in multicomponent synthesis of azolopyrimidine derivatives in water / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, E. S. Gladkov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55, № 4–5. – P. 392–396.

106. In water multicomponent synthesis of low-molecular-mass 4,7-dihydro-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-dihydro-1,5-*a*-pyrimidines / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, V. V. Dyakonenko, V. N. Shvets, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 15. – P. 2390–2397.

107. New spiro derivative of dihydro-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine as a product of multicomponent reaction / E. S. Gladkov, S. M. Sirko, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, № 12. – P. 1139–1144.

108. Unusual in water multicomponent reaction of 3-amino-5-methylpyrazole, acetylacetone and aldehyde / I.G. Tkachenko, S.A. Komykhov, V.I. Musatov, V.A. Chebanov, S.M. Desenko // French-Ukrainian Journal of Chemistry. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 90–95.

109. Ткаченко І. Г. 3-Аміно-5-метилпіразол у багатокомпонентній взаємодії з альдегідами та ацетилацетоном у водному середовищі / І. Г. Ткаченко, С. О. Комихов // Актуальні питання хімії та інтегрованих технологій : Міжнародна науково-практична конференція присвячена 80-річчю кафедри хімії ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 7-8 листопада 2019 : тези доповідей. – Харків, 2019. – С. 72.

110. Tkachenko I. G. Bromomethyl derivatives of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their modification / I. G. Tkachenko // Current chemical problems : II International (XII Ukrainian) scientific conference for

students and young scientists, 19-21 March 2019 : abstr. – Vinnytsia, 2019. – P. 104.

111. Синтез нових похідних азоло[1,5-*a*]піримідину, та їх біологічна активність / С. О. Комихов, І. Г. Ткаченко, А. О. Бондаренко, М. В. Д'ячков, В. М. Швець // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії призначення лікарських засобів : XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, 30-31 березня 2017 : тези доповідей. – Харків, 2017. – С. 171.

112. Sheldrick G. M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data / G. M. Sheldrick // Rev. 5.1. 1998.

113. Методы получения химических реактивов и препаратов – Москва, ИРЕА, выпуск 14, – 1966. – С. 78.

114. Hoover J. R. Metabolite Analogs. VI. Preparation of Some Analogs of 4-Amino-5-imidazole-carboxamide1 / J. R. E. Hoover, A. R. Day // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – Vol. 78. – №. 22. – P. 5832–5836.

115. Handbook of Microbiological Media Atlas, R.M., CRC Press: London, 2004; p 1226.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

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

1. Multicomponent synthesis in water of 7-unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their antimicrobial and antifungal activity / S. A. Komykhov, **I. G. Tkachenko**, V. I. Musatov, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // ARKIVOC. – 2016. – Vol. 2016, Is. 4. – P. 277–287. (Scopus та Web of Science.) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті. Здійснено синтез декількох серій цільових сполук для проведення біологічних випробувань in vitro.*
2. New spiro derivative of dihydro-1,2,3-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine as a product of multicomponent reaction / E. S. Gladkov, S. M. Sirko, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, Is. 12. – P. 1139–1144. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою узагальнено літературні дані стосовно багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу, синтезовано нову цільову сполуку, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті.*
3. Acetic aldehyde in multicomponent synthesis of azolopyrimidine derivatives in water / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, E. S. Gladkov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55, Is. 4-5. – P. 392–396. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

4. In water multicomponent synthesis of low-molecular-mass 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, V. V. Dyakonenko, V. N. Shvets, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 15. – P. 2390–2397. (Scopus та Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

5. Unusual in water multicomponent reaction of 3-amino-5-methylpyrazole, acetylacetone and aldehyde / **I. G. Tkachenko**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // *French-Ukrainian Journal of Chemistry.* – 2019. – Vol. 7, Is. 1. – P. 90–95. (Web of Science) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

Патенти України:

6. Патент 62958 Україна. Спосіб одержання 6-заміщених 5-метил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів / С. О. Коміхов, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді, **І. Г. Біла**. – № u201101459 ; заявл. 09.02.2011 ; опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18. – 4 с. *Здобувачкою запропоновано корисну модель синтезу 7-незаміщених 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів у водному середовищі, охарактеризовано нові цільові сполуки, взято участь в обговоренні результатів та підготовці тексту патенту.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. 7-Unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1.5-*a*]pyrimidines as products of multicomponent condensations in water medium / **I. G. Bila**, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, D. S. Sofronov, M. V. Diachkov, S. M. Desenko // *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : VII International Conference, 9-13 November 2015 : abstr.* – Kharkiv, 2015. – P. 17. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Ткаченко І. Г. Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук / **І. Г. Ткаченко**, С. О. Комихов, М. В. Д'ячков // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 : тези доповідей. – Полтава, 2016. – С. 61. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Синтез нових похідних азоло[1,5-*a*]піримідину, та їх біологічна активність / С. О. Комихов, **І. Г. Ткаченко**, А. О. Бондаренко, М. В. Д'ячков, В. М. Швець // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів, 30-31 березня 2017 : тези доповідей. – Харків, 2017. – С. 171. *Здобувачкою здійснено синтез сполук для дослідження біологічної активності, та взято участь в обговоренні результатів, підготовці тексту повідомлення.*

10. Tkachenko I. G. Bromomethyl derivatives of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their modification / **I. G. Tkachenko** // Current chemical problems : II International (XII Ukrainian) scientific conference for students and young scientists, 19-21 March 2019 : abstr. – Vinnytsia, 2019. – P. 104. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Ткаченко І. Г. 3-Аміно-5-метилпіразол у багатокомпонентній взаємодії з альдегідами та ацетилацетоном у водному середовищі / **І. Г. Ткаченко**, С. О. Комихов // Актуальні питання хімії та інтегрованих технологій : Міжнародна науково-практична конференція присвячена 80-річчю кафедри хімії ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 7-8 листопада 2019 : тези доповідей. – Харків, 2019. – С. 72. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*