

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

МУРЛИКІНА МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 547.826 + 547.853

**АМІНОАЗОЛИ В КЕРОВАНИХ БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ
РЕАКЦІЯХ ЗА ТИПАМИ ДЬОБНЕРА, ГРЬОБКЕ ТА УГІ.**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
ЧЕБАНОВ ВАЛЕНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ
ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»,
в.о. першого заступника генерального директора з наукової роботи

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
ЖУРАВЕЛЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
Харківська медична академія післядипломної освіти
МОЗ України, завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
ФРАСИНЮК МИХАЙЛО СЕРГІЙОВИЧ
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
старший науковий співробітник відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Захист відбудеться «21» вересня 2017 р. о 14-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

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

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом фокус органічної хімії значно змістився з цільового синтезу окремих молекул до створення бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії молекулярної різноманітності і медично-орієнтованого синтезу, зокрема, з метою виявлення нових біологічно активних речовин.

Багатокомпонентні реакції є одним із потужних інструментів у досягненні цих цілей. Наприклад, азоловмісні фрагменти, які присутні у багатьох природних та синтетичних біологічно активних сполуках, зручно будувати у багатокомпонентних реакціях за типами Ганча, Біджинеллі, Дьобнера, Грьобке за участю аміноазолів. Проте, внаслідок поліфункціональності вихідних сполук та тандемного характеру багатокомпонентних реакцій, такі процеси часто характеризуються ще й багатовекторністю. Розроблена раніше стратегія хемокерованих багатокомпонентних реакцій дозволяє селективно перемикати їх направленість за допомогою зміни реакційних параметрів і одержувати велику кількість структурно-складних продуктів із обмеженого числа відносно простих вихідних реагентів. Для подальшого збільшення молекулярної різноманітності цільових сполук також застосовують й інші стратегії: пост-циклізацій, заміни одного реагента, комбінування декількох багатокомпонентних процесів, блочних реакційних послідовностей.

Одночасна успішна реалізація декількох стратегій генерування молекулярної різноманітності та розробка селективних методів контролю таких процесів забезпечує ще більшу структурну складність та молекулярну різноманітність цільових сполук, а, отже, і збільшення вірогідності прояву різних видів біологічної активності. Тому вирішення цього завдання на прикладі реакцій за участю аміноазолів є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» і виконувалась у рамках наступних наукових тем:

- дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій (№ держреєстрації 0110U000487);
- розробка нових методів синтезу та очищення гетероциклічних сполук із застосуванням неklasичних методів активації (№ держреєстрації 0113U001412);
- розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук (№ держреєстрації 0116U001209).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка синтетичних підходів до збільшення молекулярної різноманітності гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій та комбінування багатокомпонентних реакцій. Для досягнення основної мети вирішувалися такі завдання:

– дослідити багатоконпонентні реакції аміноазолів: за типом Дьобнера за участю гідрокси(алкокси-) заміщених бензальдегідів та піровиноградних кислот; за типом Грьобке за участю ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів; за типом Угі з використанням ароматичних альдегідів, алкілізоціанідів та фенілпропаргілової кислоти; провести комбінацію багатоконпонентних реакцій за типами Дьобнера та Угі;

– вивчити залежність перебігу обраних реакцій від будови вихідних сполук, типу розчинника і каталізатора, температури, а також інших факторів;

– провести дослідження можливих типів антибактеріальної та противірусної активності синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження – піровиноградна кислота, арилпіровиноградні кислоти, 5-аміно-3-арилпіразоли, 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди, 3-аміно-5-метилізоксазол, ароматичні альдегіди, саліцилові альдегіди, алкілізоціаніди, фенілпропаргілова кислота, 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти.

Предмет дослідження – багатоконпонентні реакції за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів і ароматичних альдегідів, а також їх комбінації.

Методи дослідження – сучасний органічний синтез, що проводиться в умовах термічної активації, під впливом мікрохвильового випромінювання (МХ) та ультразвуку (УЗ), набір хімічних і фізико-хімічних методів дослідження, у тому числі одно- та двовимірні спектроскопія ЯМР (1D та 2D ЯМР), ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія і рентгеноструктурні дослідження (РСД).

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації вперше:

– Систематично вивчено багатоконпонентну реакцію за типом Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів та піровиноградних кислот із саліциловими альдегідами, в якій синтезовано нові типи гетероциклічних сполук, зокрема: 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти.

– Знайдено нову псевдочотириконпонентну реакцію між 3-аміно-1,2,4-триазолом, гідрокси- та метокси-заміщеними бензальдегідами і піровиноградною кислотою, в якій утворюються 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти.

– Детально вивчено багатоконпонентну реакцію Грьобке за участю 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів, у якій одержані раніше не описані 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди, оптимальні умови синтезу яких залежали від електронної природи замісника в альдегідній компоненті та від структури ізоціаніду.

– Показано, що 3-аміно-5-метилізоксазол може виступати як амінна компонента у реакції Угі з формуванням раніше не описаних *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, які в подальшому зазнають керованих пост-перетворень із формуванням нових 2-арил-

N-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів та 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів.

–Проведено тандемну комбінацію двох багатокомпонентних реакцій: одержані у конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти введені до реакції Угі з ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом, що дозволило синтезувати раніше не описані *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

Практичне значення одержаних результатів.

У роботі розширено молекулярну різноманітність гетероциклів та одержано 128 нових представників азотовмісних органічних сполук, що відносяться до класів 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-, 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамідів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів, 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів, *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамідів.

Проведено *in vitro* скринінг синтезованих сполук на наявність антибактеріальної та противірусної активності. Для ряду сполук виявлено пробіотичні властивості; представник класу піролонів, 3-гідрокси-5-(2-метоксифеніл)-4-феніл-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-он, показав високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 ($EC_{50} = 0.57 \mu M$) та низьку цитотоксичність ($CC_{50} > 100 \mu M$).

Особистий внесок автора є визначним на всіх етапах і полягає у зборі, аналізі та систематизації літературних даних за темою дисертації, проведенні експериментів із синтезу вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій, вимірюванні та інтерпретації фізико-хімічних та значної частини спектральних характеристик синтезованих сполук; участі у постановці задач, аналізі, обговоренні й узагальненні отриманих результатів, формулюванні висновків; написанні статей, дисертації та автореферату.

Рентгеноструктурні дослідження проведено у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О. В. Шишкіна, ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» спільно з д.х.н. О. В. Шишкіним і к.х.н. С. В. Шишкіною. Скринінг *in vitro* на наявність антибактеріальної активності проведено у співпраці з к.б.н. М. М. Корнет у лабораторії біотехнології фізіологічно активних сполук Запорізького національного університету, а скринінг *in vitro* на наявність противірусної активності проведено у співпраці з проф. Д. Сколзом, у лабораторії вірології та хемотерапії (Інститут медичних досліджень Рега, Католицький університет м. Левен, Бельгія).

Автор вдячний науковому керівнику д.х.н., проф. В. А. Чебанову, д.х.н., проф. С. М. Десенко та к.х.н. Я. І. Сахно (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»), проф. Е. В. Ван дер Ейкену (Католицький університет м. Левен,

Бельгія) за допомогу у постановці задач та обговоренні отриманих результатів, к.б.н. В. І. Мусатову (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України») та д-ру Д. О. Сисоєву (Університет м. Констанц, Німеччина) за реєстрацію частини ЯМР спектрів, к.х.н. О. В. Ващенко (Університет науки і технологій, м. Гонконг, Спеціальний адміністративний округ, Китай), Б. Демарсіну (Католицький університет м. Левен, Бельгія) за реєстрацію частини мас-спектрів.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на XXII Українській конференції з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р.), Тринадцятій Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2012 р.), 14th JCF-Fruhjahrssymposium (м. Росток, Німеччина, 2012 р.), VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (м. Харків, 2012 р.), 15th JCF-Frühjahrssymposium (м. Берлін, Німеччина, 2013 р.), Biologically Active Substances and Materials: Fundamental and Applied Problems (Новий Світ, АР Крим, Україна, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 р.), The 17th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting (м. Бланкенберге, Бельгія, 2013 р.), BOSS XIV, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium (м. Лувен-Ла Нев, Бельгія, 2014 р.), 8th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin (м. Тулуза, Франція, 2015 р.), VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (м. Харків, 2015 р.), ChemCYS 2016 (м. Бланкенберге, Бельгія, 2016 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, у тому числі 4 статті, 2 патенти на винахід і 13 тез доповідей міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаної літератури (348 найменувань), містить 44 схеми, 33 рисунки та 13 таблиць. Обсяг дисертації становить 221 сторінку.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

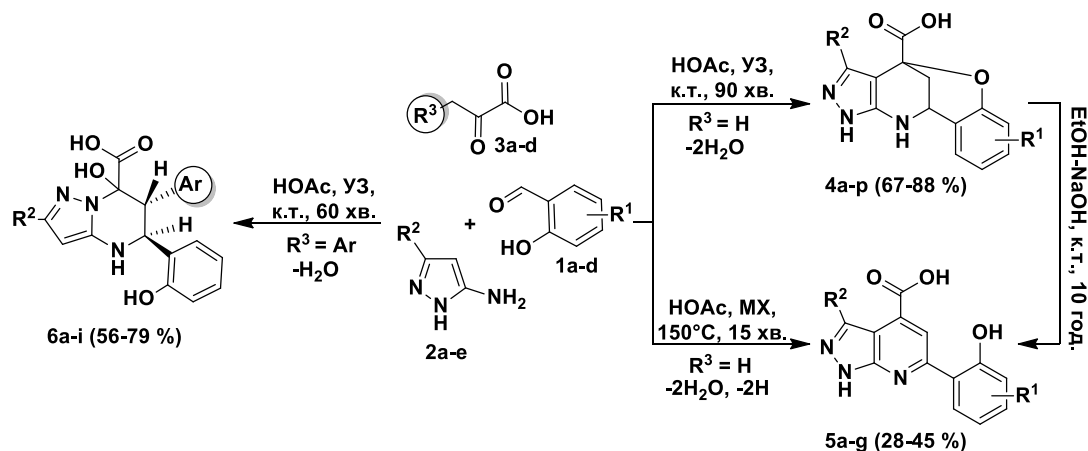
У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих на момент виконання дослідження даних щодо багатокомпонентних реакцій за участю аміноазолів, карбонільних сполук та СН-кислот.

У **другому розділі** розглянуто взаємодії 5-аміно-3-арилпіразолів і 3-аміно-1,2,4-триазолу із гідрокси-(метокси-) заміщеними бензальдегідами та піровиноградними кислотами і розроблено способи керування їх направленістю.

Детальне дослідження різновиду реакції Дьобнера за участю саліцилових альдегідів **1a-d**, 5-аміно-3-арилпіразолів **2a-e** та піровиноградних кислот **3a-d**

показало, що варіювання температурного режиму із застосуванням неklasичних методів активації, таких, як мікрохвильове випромінювання та ультразвук, дозволяє селективно перемикаати напрямок даної взаємодії.



1a-d: a R¹ = H, b R¹ = 3-CH₃O, c R¹ = 5-Cl, d R¹ = 5-NO₂;

2a-e: a R² = C₆H₅, b R² = 4-CH₃OC₆H₄, c R² = 4-BrC₆H₄, d R² = 4-ClC₆H₄, e R² = 4-C₂H₅C₆H₄;

3a-d: a R³ = H, b R³ = C₆H₅, c R³ = 4-CH₃OC₆H₄, d R³ = 4-ClC₆H₄;

4a-p: a R¹ = H, R² = C₆H₅, R³ = H, b R¹ = H, R² = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = H, c R¹ = H, R² = 4-BrC₆H₄, R³ = H, d R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H, e R¹ = H, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, R³ = H, f R¹ = 3-CH₃O, R² = C₆H₅, R³ = H, g R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = H, h R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-BrC₆H₄, R³ = H, i R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H, j R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, R³ = H, k R¹ = 5-Cl, R² = C₆H₅, R³ = H, l R¹ = 5-Cl, R² = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = H, m R¹ = 5-Cl, R² = 4-BrC₆H₄, R³ = H, n R¹ = 5-Cl, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H, o R¹ = 5-Cl, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, R³ = H, p R¹ = 5-NO₂, R² = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = H;

5a-g: a R¹ = H, R² = C₆H₅, R³ = H, b R¹ = H, R² = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = H, c R¹ = H, R² = 4-BrC₆H₄, R³ = H, d R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H, e R¹ = H, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, f R¹ = 5-Cl, R² = C₆H₅, R³ = H, g R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-ClC₆H₄, R³ = H;

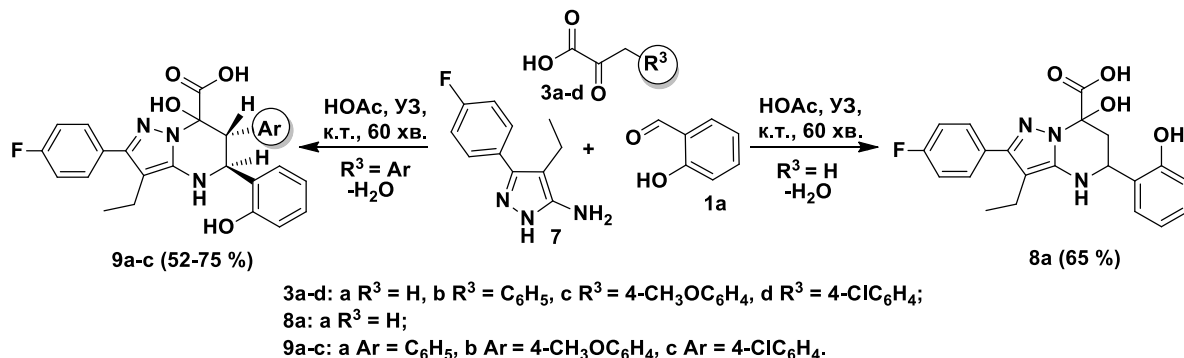
6a-i: a R¹ = H, R² = C₆H₅, Ar = C₆H₅, b R¹ = H, R² = C₆H₅, Ar = 4-CH₃OC₆H₄, c R¹ = H, R² = C₆H₅, Ar = 4-ClC₆H₄, d R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄, Ar = C₆H₅, e R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-CH₃OC₆H₄, f R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-ClC₆H₄, g R¹ = H, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, Ar = C₆H₅, h R¹ = H, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, Ar = 4-CH₃OC₆H₄, i R¹ = H, R² = 4-C₂H₅C₆H₄, Ar = 4-ClC₆H₄.

Виявлено, що в реакціях за участю піровиноградної кислоти (**3a**) формувалися або місткові продукти двох тандемних циклізацій **4a-p** (НОAc, УЗ, к.т., 90 хв.) або гетероароматичні піридинкарбонові кислоти **5a-g** (НОAc, МХ, 150 °С, 15 хв.), які також були виділені за тривалого перемішування бензоксазопіридинів **4a-p** у спиртовому розчині натрій гідроксиду (к.т., 10 год.) внаслідок розкриття місткового фрагменту та окиснення.

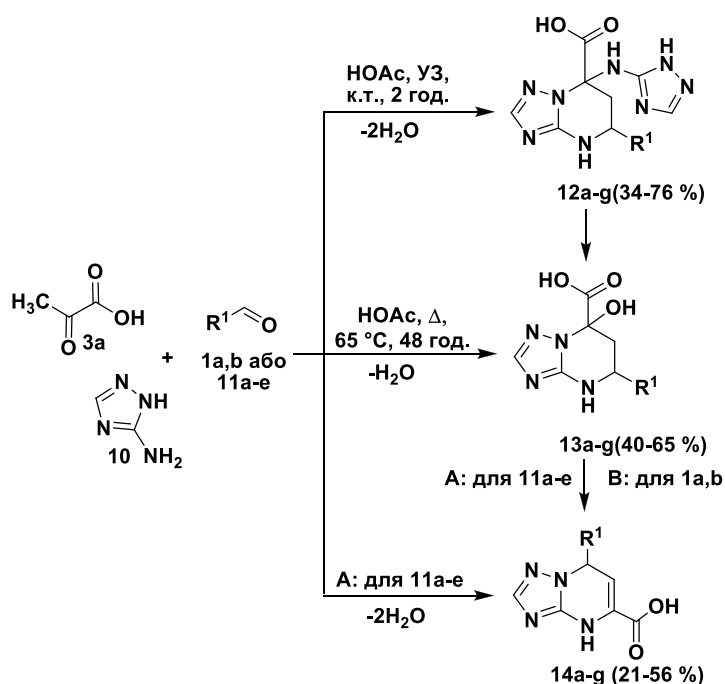
Водночас, застосування стратегії заміни одного реагента та введення замість піровиноградної кислоти арилпіровиноградних кислот **3b-d** до конденсації зі сполуками **1a** та **2a-e** (НОAc, УЗ, к.т., 60 хв.) приводить до зміни регіонарності взаємодії із формуванням піримідинового, а не піридинового циклу в сполуках **6a-i**. Усі спроби виділити місткові гетероцикли за типом **4** у реакціях арилпіровиноградних кислот не мали успіху, що ймовірно пов'язано зі зростанням стеричної напруженості у результаті введення додаткового арильного замісника до піримідинового циклу та впливом вузлового атома нітрогену піразолопіримідинової системи.

Припущення щодо суттєвого впливу вузлового атома нітрогену опосередковано підтверджуються тим, що взаємодія (НОAc, УЗ, к.т., 60 хв.)

саліцилового альдегіду (**1a**) та пірвіноградної кислоти (**3a**) з піразолом **7**, в якому реакційний центр у положенні 4 блокований етильною групою, замість місткової сполуки також приводить до формування тетрагідропіримідину **8a**. Аналогічні сполуки **9a-c** одержані і в реакції за участю арилпірвіноградних кислот **3b-d**.



При подальшому застосуванні стратегії заміни одного реагента 5-амінопіразоли були замінені 3-аміно-1,2,4-триазолом із метою визначення впливу аміноазольної складової на перебіг багатокomпонентних процесів. Конденсацію 3-аміно-1,2,4-триазолу (**10**), саліцилових альдегідів **1a,b** та пірвіноградної кислоти (**3a**) проводили за різних умов, проте виявити серед продуктів реакції місткові сполуки не вдалось: за кімнатної температури та дії ультразвуку в оцтовій кислоті були вперше одержані триазоліламінопохідні **12a,b**.



A: HOAc, Δ , 118 $^\circ\text{C}$, 4 год.; B: CH₃OH, МХ, 140 $^\circ\text{C}$, 50 хв.

1a,b: a $R^1 = 2-OHC_6H_4$, b $R^1 = 2-OH-3-CH_3OC_6H_4$;

11a-e: a $R^1 = 3-OHC_6H_4$, b $R^1 = 4-OHC_6H_4$,

c $R^1 = 2-CH_3OC_6H_4$, d $R^1 = 3-CH_3OC_6H_4$, e $R^1 = 4-CH_3OC_6H_4$;

12a,b, **13a,b**, **14a,b**: a $R^1 = 2-OHC_6H_4$, b $R^1 = 2-OH-3-CH_3OC_6H_4$;

12c-g, **13c-g**, **14c-g**: c $R^1 = 3-OHC_6H_4$, d $R^1 = 4-OHC_6H_4$,

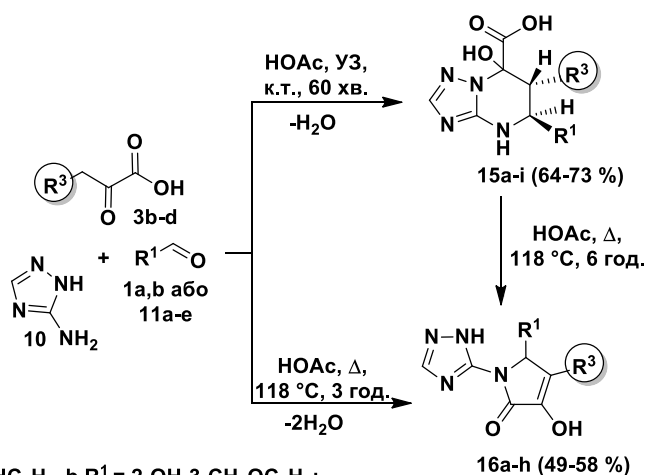
e $R^1 = 2-CH_3OC_6H_4$, f $R^1 = 3-CH_3OC_6H_4$, g $R^1 = 4-CH_3OC_6H_4$.

Сполуки **12a,b** не були стабільними в протонних розчинниках, а, особливо за умов підвищення температури, поступово переходили в гідрокси-заміщені тетрагідропіримідини **13a,b**, які також були синтезовані за тривалого нагрівання реагентів **1a,b**, **3a** та **10** (НОАс, 65 °С, 48 год.). Чисельні спроби одержати місткові структури з гетероциклів **13a,b** за різних умов не мали успіху. Єдиним продуктом, виділеним із невеликим виходом у результаті мікрохвильового опромінення похідних **13a,b** у метанолі (метод В), виявились дигідропіримідини **14a,b**, які не вдалося синтезувати у трикомпонентній реакції.

Тому було вивчено вплив положення гідроксильної групи *орто*-, *мета*- та *пара*-заміщених гідроксибензальдегідів **1a,b** та **11a,b**, а також її заміни на метокси-групу (*орто*-, *мета*- та *пара*-метоксибензальдегіди **11c-e**), а отже, і вплив стеричних, кислотно-основних та інших властивостей замісника в альдегідній компоненті на перебіг гетероциклізацій. Виявлено, що природа та положення замісника в альдегіді суттєво не впливають на утворення гетероциклів **12** та **13**.

Як зазначалося вище, у випадку саліцилових альдегідів **1a,b** формування дигідротриазолопіримідинової системи (сполуки **14a,b**) у трикомпонентній реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом (**10**) та піровиноградною кислотою (**3a**) не спостерігалось. Кислоти **14a,b** одержували лише за умов нагрівання сполук **13a,b** (метод В). Втім, у випадку решти гідрокси- та метокси-заміщених альдегідів **11a-e** утворення дигідропіримідинкарбонових кислот **14c-g** проходило як у результаті трикомпонентної конденсації реагентів **3a**, **10** та **11a-e**, так і з тетрагідропохідних **13c-g**, при чому за однакових умов (метод А).

Природа та положення замісника в альдегіді не впливали на перебіг конденсацій за участю арилпіровиноградних кислот **3b-d**: у трикомпонентній реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом (**10**) та ароматичними альдегідами **1a,b** або **11a-e** за умов кип'ятіння в оцтовій кислоті замість дигідропохідних **14** утворювалися піролони **16a-h** (Δ , 118 °С, 3 год.).

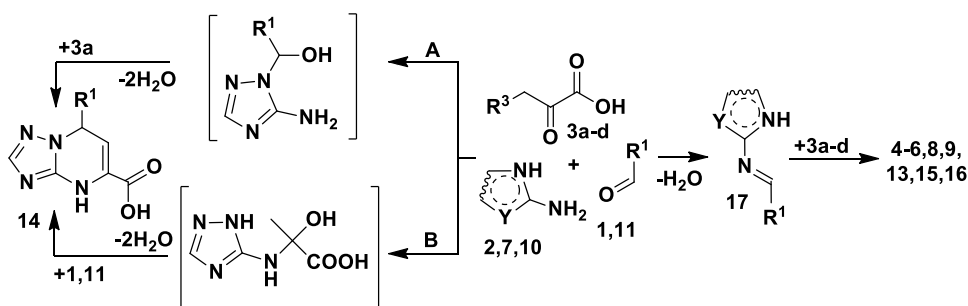


- 1a,b**: a R¹ = 2-OHC₆H₄, b R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄;
3b-d: b R³ = C₆H₅, c R³ = 4-CH₃OC₆H₄, d R³ = 4-ClC₆H₄;
11a-e: a R¹ = 3-OHC₆H₄, b R¹ = 4-OHC₆H₄, c R¹ = 2-CH₃OC₆H₄, d R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, e R¹ = 4-CH₃OC₆H₄;
15a-i: a R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, b R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-CH₃OC₆H₄, c R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-ClC₆H₄,
d R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, e R¹ = 3-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, f R¹ = 4-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅,
g R¹ = 2-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, h R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, i R¹ = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅;
16a-h: a R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, b R¹ = 2-OHC₆H₄, R³ = 4-CH₃OC₆H₄, c R¹ = 2-OH-3-CH₃OC₆H₄,
R³ = C₆H₅, d R¹ = 3-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, e R¹ = 4-OHC₆H₄, R³ = C₆H₅, f R¹ = 2-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅,
g R¹ = 3-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅, h R¹ = 4-CH₃OC₆H₄, R³ = C₆H₅.

З іншого боку, взаємодія вихідних сполук **1a,b** або **11a-e** з **3b-d** та **10** за кімнатної температури (НОАс, УЗ, к.т., 60 хв.) проходила з формуванням тетрагідротриазолопіримідинів **15a-i**, у той час як утворення триазоліламінопохідних будови **12** не зафіксовано. Також гетероцикли **15** переходили у піролони **16** (НОАс, Δ, 118 °С, 6 год.). Таким чином, варіювання температури дозволило перемикати дану взаємодію між кінетично та термодинамічно контрольованими шляхами з одержанням тетрагідропіримідинів **15** або піролонів **16**.

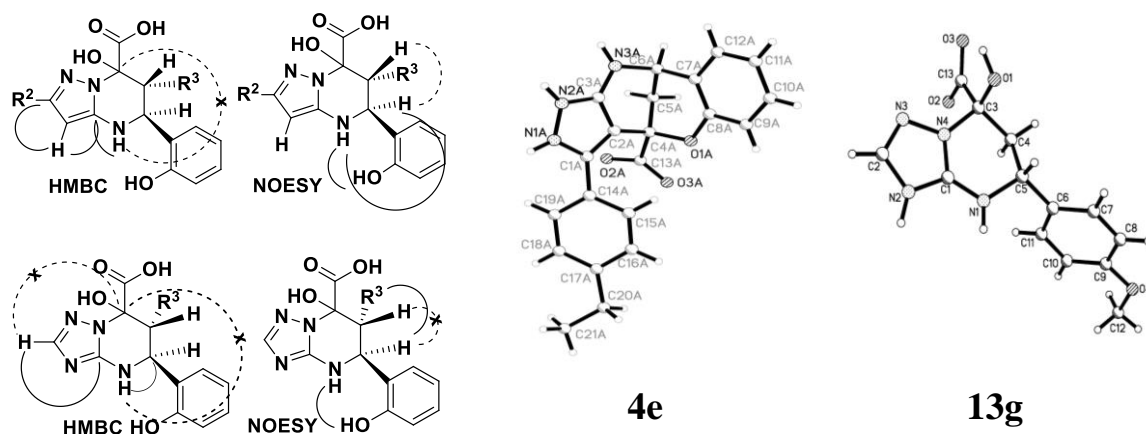
Отже, особливості перебігу гетероциклізацій за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу (**10**) спостерігаються лише у випадку саліцилових альдегідів **1a,b**, при чому це не пов'язано зі стеричними факторами чи впливом кислотно-основних властивостей ОН-групи, а значення має лише її наявність в *орто*-положенні альдегіду.

Імовірно, що практично всі вищеописані реакції включають формування проміжних азометинів **17** із аміноазолів **2, 7** або **10** та альдегідів **1** або **11**, які далі взаємодіють за певних умов із пірвіноградними кислотами **3a-d** з утворенням гетероциклічних систем **4-6, 8, 9, 13, 15** та **16**. Таке припущення опосередковано підтверджено відповідними постадійними перетвореннями за участю синтезованих азометинів **17** та пірвіноградних кислот **3**, а також наявними літературними даними щодо споріднених реакцій.

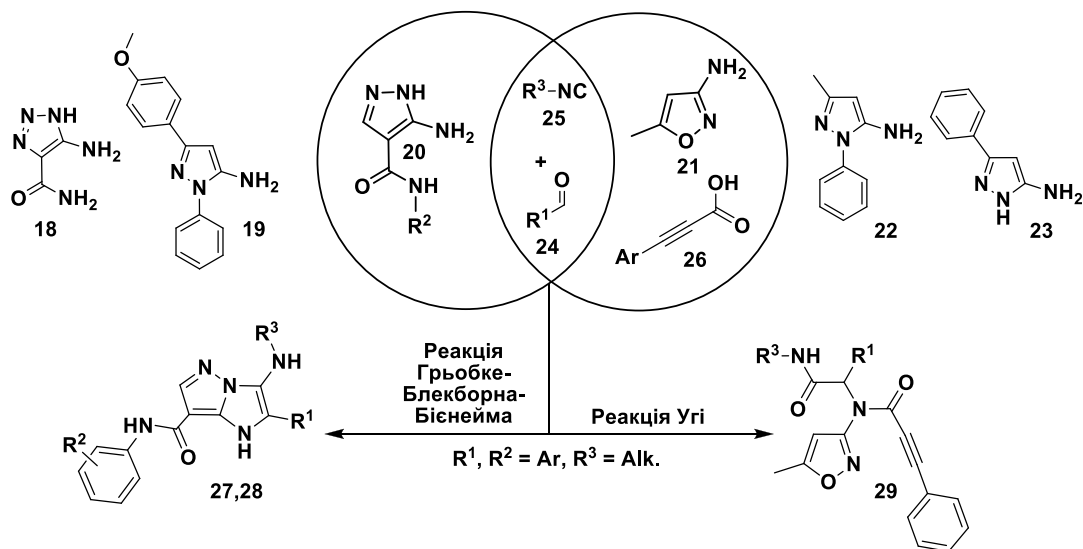


Два ймовірні шляхи утворення дигідропіримідинів **14** включають або нуклеофільне приєднання ендоциклічного атома нітрогену до карбонільної групи альдегіду (шлях А), або нуклеофільне приєднання екзоциклічної аміногрупи до карбонільної групи пірвіноградної кислоти (шлях В).

Сполуки **4-6, 8, 9, 12-16** ідентифіковано за допомогою даних елементного аналізу, мас-спектрометрії (у тому числі високої роздільної здатності), ІЧ-спектроскопії. Вибір на користь певного позиційного та регіоізомеру зроблено на підставі результатів 1D (^1H , ^{13}C) та 2D (HMBC, HSQC, NOESY) ЯМР експериментів. Також проведено зіставлення одержаних експериментальних результатів із існуючими літературними відомостями щодо будови споріднених гетероциклічних систем. Дані РСД додатково підтвердили будову бензоксазочинів **4** та тетрагідропіримідинів **13**.



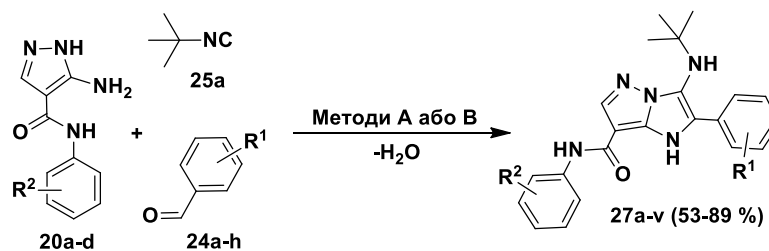
Третій розділ присвячено вивченню ізоціанідних реакцій за участю 2-аміноазолів та азолазинів. Низку аміноазолів (5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**18**), 5-аміно-3-(4-метоксифеніл)-1-фенілпіразол (**19**), 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди **20**, 3-аміно-5-метилізоксазол (**21**), 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол (**22**), 5-аміно-3-фенілпіразол (**23**)) використано як амінну компоненту в ізоціанідних реакціях Грьобке та Угі для збільшення молекулярної різноманітності продуктів у рамках стратегії заміни одного реагента. У зв'язку з тим, що кислотна компонента реакції Угі може відігравати роль каталізатора конденсації Грьобке, обидві взаємодії можуть бути конкуруючими.



У взаємодіях за участю аміноазолів **18**, **19**, **22** виділити продукти реакцій Грьобке або Угі не вдалося. З іншого боку, взаємодія 5-аміно-3-фенілпіразолу (**23**), 4-хлоробензальдегіду (**24**), *трет*-бутилізоціаніду (**25**) та фенілпропаргілової кислоти (**26**) за різних умов приводила до утворення складної суміші речовин (згідно мас-спектру деякі з них можуть бути продуктами реакцій Грьобке та Угі, а також сполуками, що утворилися внаслідок подальших циклізацій через наявність мінімум трьох нуклеофільних центрів у піразолі **23**).

Однак заміщені в положенні 4 акцепторною карбоксамідною групою 5-амінопіразоли **20** входили до конденсації Грьобке як 1,3-бінуклеофіли з утворенням імідазопіразолів **27** та **28**, тоді як 3-аміно-5-метилізоксазол (**21**) виявив властивості первинного аміну в реакції Угі з формуванням сполук **29**.

Детальне вивчення конденсації Грьобке показало, що умови трикомпонентної взаємодії різних 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів **20a-d**, ароматичних альдегідів **24a-h** та алкілізоціанідів **25a,b** залежали від електронного характеру замісників в альдегідній компоненті та структури ізоціаніду.



27a-m: метод А (H₂O/C₂H₅OH (1:1)-TFA (10 мольн. %), к.т., 24 год.);

27n-v: метод В (ДМФА-НСІО₄ (10 мольн. %), к.т., 48 год.).

20a-d: a R² = 4-F, b R² = 3-F, c R² = 2-CH₂CH₃, d R² = 4-CH₂CH₃;

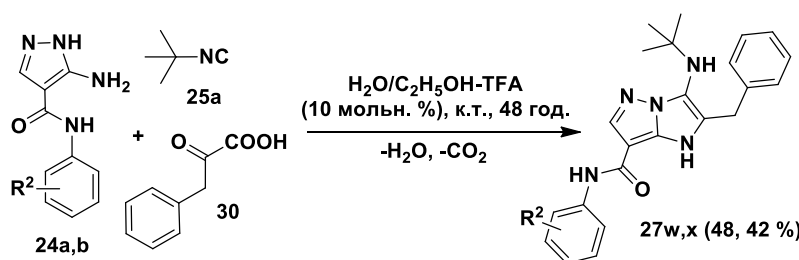
24a-h: a R¹ = H, b R¹ = 2-CH₃O, c R¹ = 3-CH₃O, d R¹ = 4-CH₃O, e R¹ = 4-Cl, f R¹ = 4-CO₂CH₃,
g R¹ = 4-NO₂, h R¹ = 4-CN;

27a-m: a R¹ = H, R² = 4-F, b R¹ = 2-CH₃O, R² = 4-F, c R¹ = 3-CH₃O, R² = 4-F, d R¹ = 4-CH₃O, R² = 4-F,
e R¹ = 4-Cl, R² = 4-F, f R¹ = 2-CH₃O, R² = 3-F, g R¹ = 4-CH₃O, R² = 3-F, h R¹ = 4-Cl, R² = 3-F,
i R¹ = 2-CH₃O, R² = 2-CH₂CH₃, j R¹ = 4-CH₃O, R² = 2-CH₂CH₃, k R¹ = 4-Cl, R² = 2-CH₂CH₃,
l R¹ = 2-CH₃O, R² = 4-CH₂CH₃, m R¹ = 4-Cl, R² = 4-CH₂CH₃;

27n-v: n R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 4-F, o R¹ = 4-NO₂, R² = 4-F, p R¹ = 4-CN, R² = 4-F, q R¹ = 4-CO₂CH₃,
R² = 3-F, r R¹ = 4-NO₂, R² = 3-F, s R¹ = 4-CN, R² = 3-F, t R¹ = 4-CO₂CH₃, R² = 2-CH₂CH₃, u R¹ = 4-NO₂,
R² = 2-CH₂CH₃, v R¹ = 4-CN, R² = 2-CH₂CH₃.

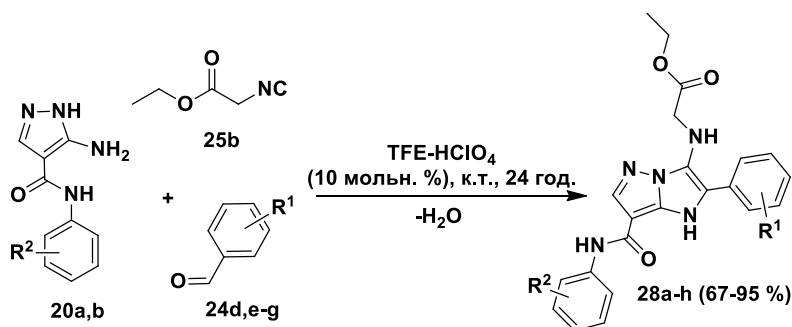
Конденсація за участю *tert*-бутилізоціаніду (**25a**) відбувалась у водно-етанольній суміші з додаванням трифлуороцтової кислоти (TFA) за наявності електродонорних замісників в альдегідах **24a-e**, або у диметилформаміді (ДМФА) з додаванням перхлоратної кислоти за наявності сильних акцепторних замісників в альдегідах **24f-h**. Імовірно, це пов'язано зі здатністю проміжних азометинів, що утворюються за участю альдегіду та аміноазолу на першій стадії реакції, до протонування, а також з їх розчинністю: за наявності сильних електроноакцепторних замісників в альдегідах відповідні азометини мають знижену розчинність та основність. Застосування ДМФА збільшує розчинність проміжних сполук, у той час як наявність сильної кислоти (НСІО₄) сприяє протонуванню.

Використання фенілпіровиноградної кислоти (**30**) як карбонільної компоненти у конденсації Грьобке, що перебігає у водно-етанольній суміші з додаванням TFA, веде до формування імідазопіразолів **27w,x**, утворення яких супроводжується декарбоксілюванням на одній із стадій тандемного процесу.



24a,b: a R² = 4-F, b R² = 3-F; 27w,x: w R² = 4-F, x R² = 3-F.

Взаємодія за участю етил 2-ізоціаноацетату (**25b**) проходила в трифлуороетанолі (TFE) з додаванням HClO_4 однаково добре незалежно від характеру замісника в альдегіді з формуванням імідазопіразолокарбоксамідів **28a-h**. Імовірно, це пов'язано з більшою реакційною здатністю етил 2-ізоціаноацетату (**25b**) порівняно з *tert*-бутилізоціанідом (**25a**) внаслідок меншої стеричної завантаженості ізоціанідної групи в сполуці **25b**.



20a,b: a $\text{R}^2 = 4\text{-F}$, b $\text{R}^2 = 3\text{-F}$;

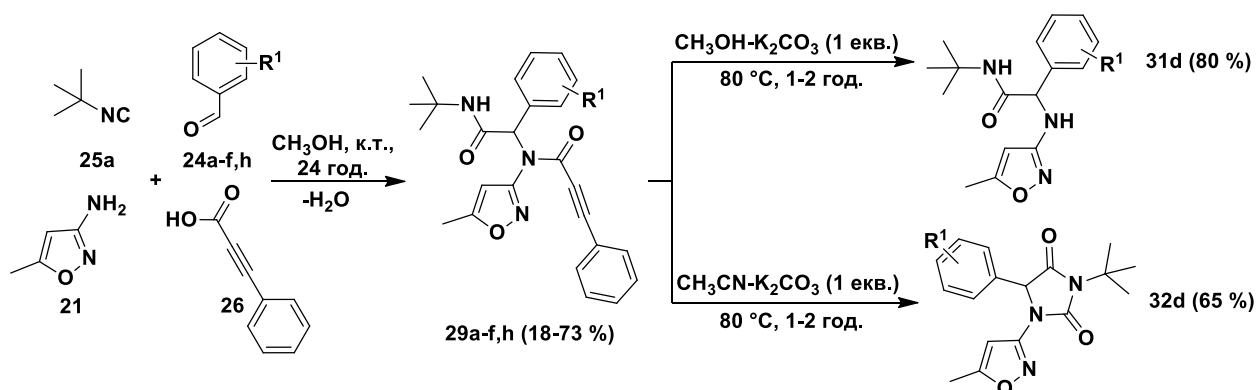
24d,e,g: d $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, e $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, f $\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{CH}_3$, g $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2$;

28a-h: a $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 4\text{-F}$, b $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = 4\text{-F}$, c b $\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = 4\text{-F}$,

d $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2$, $\text{R}^2 = 4\text{-F}$, e $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 3\text{-F}$, f $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = 3\text{-F}$,

g $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = 3\text{-F}$, h $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2$, $\text{R}^2 = 3\text{-F}$.

3-Аміно-5-метилізоксазол (**21**) проявив властивості первинного аміну в реакції Угі з ароматичними альдегідами **24a-f,h**, *tert*-бутилізоціанідом (**25a**) та фенілпропаргіловою кислотою (**26**), в якій продукти Угі **29a-f,h** одержували за умов тривалого перемішування вихідних реагентів у метанолі.



24a-f,h: a $\text{R}^1 = \text{H}$, b $\text{R}^1 = 2\text{-CH}_3\text{O}$, c $\text{R}^1 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, d $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, e $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$, f $\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{CH}_3$, h $\text{R}^1 = 4\text{-CN}$;

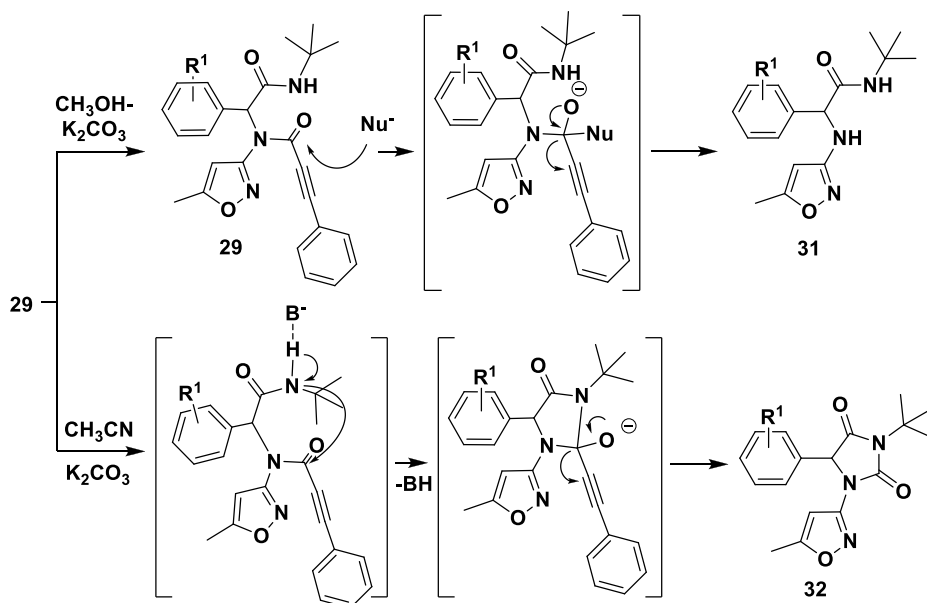
29a-f,h:

31d, 32d: d $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$.

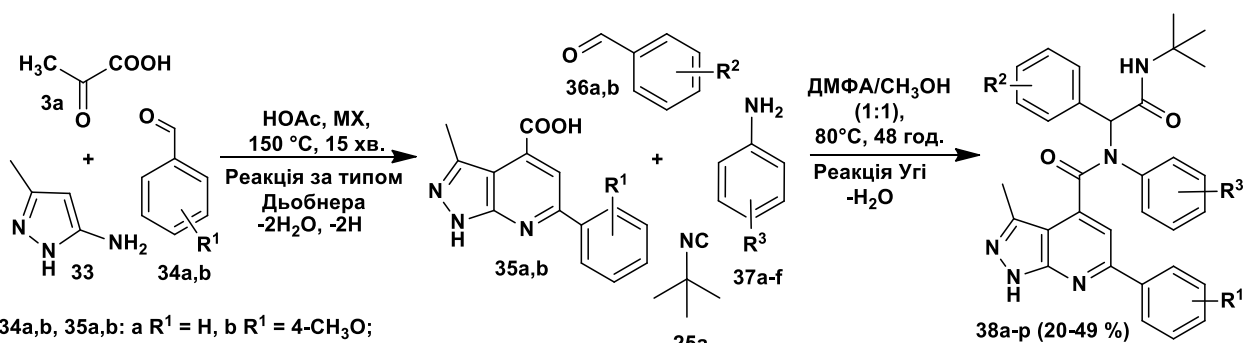
Сполуки **29** були стабільними в умовах кип'ятіння в оцтовій кислоті, метанолі чи ацетонітрилі з додаванням триетиламіну. Однак нагрівання продукту Угі **29d** в ацетонітрилі у присутності 1 еквіваленту калій карбонату (або натрій метилату) привело до утворення з високими виходами ізоксазолімідазолідіону **32d**. Заміна апротонного розчинника метанолом за інших аналогічних умов дозволила замість імідазолідіону **32d** одержати сполуку **31d**.

Можна припустити, що у метанолі проходить сольоліз продукту Угі **29** до заміщеного ацетаміду **31**. В ацетонітрилі відбувається координація генерованої основи V^- та амідного протону продукту Угі **29**, можливо з його відщепленням, що

сприяє циклізації внаслідок нуклеофільної атаки карбоксамідної групи фенолпропаргіламідного фрагмента *трет*-бутиламідним нітрогеном із наступним елімуванням фенолацетиленового фрагмента і формуванням імідазолідиндіонів **32**.



Для подальшого збільшення молекулярної різноманітності цільових гетероциклів застосовано стратегію комбінації двох багатокомпонентних взаємодій: реакції за типом Дьобнера за участю аміноазолів та ізоціанідної реакції Угі. Для цього за відомою методикою з 5-аміно-3-метилпіразолу (**33**), ароматичних альдегідів **34a,b** та пірвіноградної кислоти (**3a**) (НОАс, МХ, 150 °С, 15 хв.) синтезовані гетероароматичні карбонові кислоти **35a,b**. Вибір саме цих сполук обумовлений їх найбільшою стабільністю у низці азолоазинових карбонових кислот, а також фактором відсутності додаткових функціональних груп, які можуть впливати на перебіг подальших перетворень.



34a,b, 35a,b: a $\text{R}^1 = \text{H}$, b $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$;

36a,b: a $\text{R}^2 = \text{H}$, b $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$;

37a-f: a $\text{R}^3 = \text{H}$, b $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3$, c $\text{R}^3 = 4\text{-Br}$, d $\text{R}^3 = 2\text{-CH}_3\text{O}$,

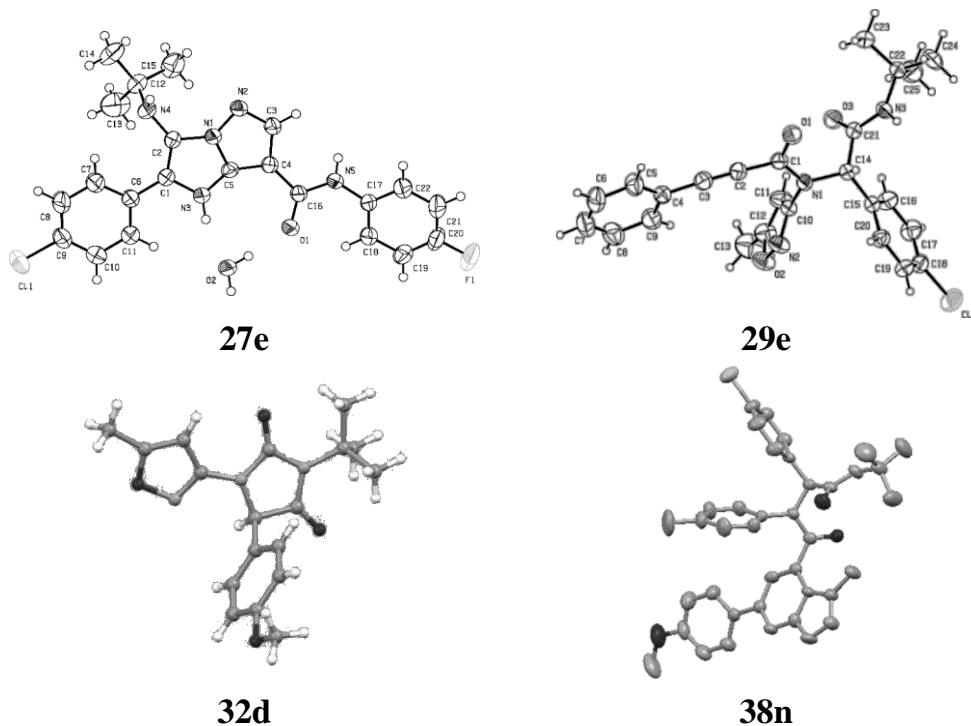
e $\text{R}^3 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, f $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$;

38a-p: a $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, b $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3$, c $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-Br}$, d $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2\text{-CH}_3\text{O}$, e $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, f $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, g $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, h $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3$, i $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-Br}$, j $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 2\text{-CH}_3\text{O}$, k $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 3\text{-CH}_3\text{O}$, l $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, m $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, n $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3$, o $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 4\text{-Br}$, p $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Cl}$, $\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$.

Далі гетероцикли **35a,b** вводили до реакції Угі. З огляду на низьку розчинність азолопіридинових кислот **35a,b** стандартні умови взаємодії Угі

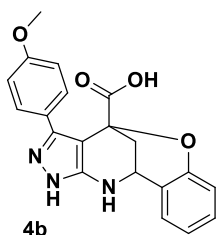
виявилися непридатними, але проведений широкий скринінг реакційних параметрів дозволив розробити препаративну методику синтезу Угі-продуктів **38a-p** із ароматичних альдегідів **36a,b** та амінів та **37a-f**, гетероароматичних карбонових кислот **35a,b** і *трет*-бутилізоціаніду (**25a**) у суміші метанол-ДМФА (1:1) за нагрівання до 80 °С.

Сполуки **27-29**, **31-33**, **38** ідентифіковано за допомогою даних елементного аналізу, мас-спектрометрії (у тому числі високої роздільної здатності), 1D та 2D ЯМР спектроскопії. Будова імідазопіразолів **27**, продуктів Угі **29** та **38**, імідазолідиндіонів **32** додатково підтверджена РСД.

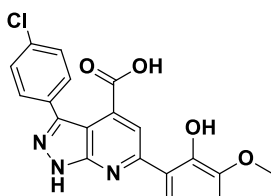


Таким чином, у рамках роботи одночасно реалізовано декілька стратегій генерування молекулярної різноманітності та розроблено відповідні селективні методи контролю таких каскадних процесів.

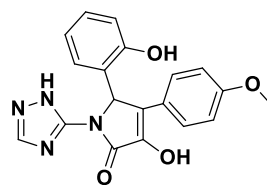
У четвертому розділі наведено результати скринінгу біологічної активності синтезованих гетероциклічних систем. Для низки одержаних сполук проводили *in vitro* скринінг антибактеріальної активності проти 4х штамів бактерій (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), препарат порівняння – нітроксолін. Досліджувані сполуки не показали високої антибактеріальної активності, проте, окремі з них проявили виразну пробіотичну дію. Після подальших досліджень цей ефект може використовуватись, наприклад, для стимулювання росту продуцентів біологічно активних сполук.



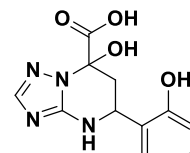
4b
*E. coli****
*P. aeruginosa****
S. aureus (250 мг/л)
B. subtilis (250 мг/л)



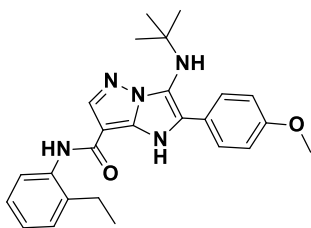
5g
*E. coli****
*S. aureus****



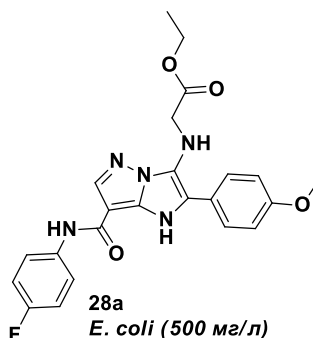
16b
*E. coli****
*S. aureus****
*B. subtilis****



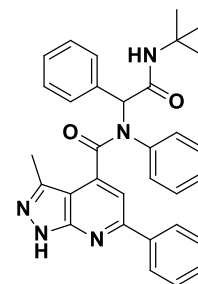
13a
E. coli (250 мг/л)
S. aureus (250 мг/л)
B. subtilis (250 мг/л)



27j
E. coli (250 мг/л)
*B. subtilis****



28a
E. coli (500 мг/л)
*B. subtilis****



38a
E. coli (250 мг/л)
S. aureus (250 мг/л)
B. subtilis (250 мг/л)

Нітроксолін: *E. coli* (15.6 мг/л), *P. aeruginosa* (62.5 мг/л), *S. aureus* (31.23 мг/л),
B. subtilis (1.9 мг/л).

"концентрація" - мінімальна бактериостатична концентрація (МПК), найменша кількість речовини (мг/л), у присутності якої відбувалося пригнічення (інгібування) росту культури (відсутній видимий ріст мікроорганізмів);

*** - зростання біомаси культури порівняно з контролем.

Також одержані сполуки тестували на дію проти декількох класів патогенних вірусів людини. Найкращий результат отримали для піролону **16f**, який показав високу активність проти вірусу грипу А/Н1N1 (концентрація, що спричинює 50% інгібування вірусно-індукованого цитопатичного ефекту, $EC_{50} = 0.57 \mu M$) та низьку цитотоксичність ($CC_{50} > 100 \mu M$). Аналогічні значення 50%-ефективної концентрації та цитотоксичності препарату порівняння, амантадину ($EC_{50} = 13.5 \mu M$, $CC_{50} > 200 \mu M$,) свідчать про те, що сполука **16f** є майже в 20 разів більш активною.

У п'ятому розділі описані умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, РСД, умови проведення УЗ та МХ експериментів, досліджень антибактеріальної і противірусної активності.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень досягнуто основну мету роботи – розроблено синтетичні підходи до збільшення молекулярної різноманітності нітрогеновмісних гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням стратегій хемокерованих реакцій, заміни одного реагента, пост-циклізацій, комбінування багатокомпонентних реакцій.

1. Багатокомпонентна взаємодія за участю 5-аміно-3-арилпіразолів, саліцилових альдегідів та піровиноградної кислоти шляхом зміни температурного режиму селективно спрямовується в бік утворення або 10,11-дигідро-4,10-метанопіра-

золо[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонових кислот (кімнатна температура) або 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот (нагрівання).

2. У випадку арилпіровиноградних кислот зростання стеричної напруженості із введенням додаткового арильного замісника змінює регіонаправленість багатоконпонентної реакції 5-аміно-3-арилпіразолів та саліцилових альдегідів з альтернативних місткових структур у бік утворення 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот.

3. Напрямок перебігу трикомпонентної гетероциклізації за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, ряду метокси- та гідрокси-заміщених бензальдегідів і піровиноградної кислоти керується варіюванням температури та часом. Залежно від умов реакції кінцевими сполуками є 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7- або 4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти, що утворюються за різної позиційної спрямованості взаємодії, чи продукти додаткового приєднання молекули аміноазолу за сьомим положенням тетрагідротриазолопіримідинового циклу.

4. Гетероциклізація арилпіровиноградних кислот із 3-аміно-1,2,4-триазолом та метокси- або гідрокси-заміщеними бензальдегідами може відбуватися за умов кінетичного або термодинамічного контролю, що дозволяє цілеспрямовано одержувати 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти або 3-гідрокси-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-они, відповідно.

5. У взаємодії 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів у присутності кислот утворюються продукти Грьобке – 3-(алкіламіно)-*N*-арил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди. Оптимальні умови конденсації залежать від електронної природи замісника в альдегіді та природи ізоціаніду.

6. 3-Аміно-5-метилізоксазол виступає як первинний амін у чотирикомпонентній реакції Угі за участю ароматичних альдегідів, фенілпропаргілової кислоти та *трет*-бутилізоціаніду з формуванням *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, які далі зазнають керованих пост-перетворень із формуванням 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів або 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів залежно від природи розчинника та промоутера.

7. Синтезовані в конденсації за типом Дьобнера 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти можуть бути використані як кислотні компоненти у реакції Угі з ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом, що дозволяє одержати раніше невідомі *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Features of switchable multicomponent heterocyclizations of salicylic aldehydes and 5-aminopyrazoles with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, I. S. Konovalova, O. V.

Shishkin, D. A. Sysoiev, M. N. Kornet, V. A. Chebanov // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69, No. 44. – P. 9261–9269. *Здобувачем здійснено синтез цільових сполук, підбрано умови взаємодій; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

2. Управление хемоселективностью трехкомпонентной реакции пировиноградной кислоты и ее производных с 3-амино-1,2,4-триазолом и салициловым альдегидом / М. В. Мурлыкина, Я. И. Сахно, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / под ред. В. Г. Карцева; Москва : Международный благотворительный фонд "Научное Партнерство", МБФНП, 2014. – С. 318–324. *Здобувачем знайдено оптимальні умови синтезу цільових 4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот, 3-гідрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1H-пірол-2(5H)-онів; участь в обговоренні результатів; підготовка статті до друку.*

3. Study of the chemoselectivity of multicomponent heterocyclizations involving 3-amino-1,2,4-triazole and pyruvic acids as key reagents, and biological activity of the reaction products / М. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, D. O. Sysoiev, M. N. Kornet, D. Schols, J. L. Goeman, J. Van der Eycken, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // European Journal of Organic Chemistry. — 2015. — Vol. 2015, No. 20. — P. 4481–4492. *Здобувачем здійснено синтез сполук, підбрано умови перемикання реакцій між альтернативними напрямками; участь в обговоренні результатів; підготовлено статтю до друку.*

4. Heterocyclization reactions of pyruvic acids and aminoazoles with controlled chemoselectivity / Y. I. Sakhno, М. V Murlykina, A. D. Morozova, A. V. Kozyryev, V. A. Chebanov // French-Ukrainian Journal of Chemistry. — 2015. — Vol. 3, No. 2. — P. 1–20. *Здобувачем проведено синтез та оптимізацію методик одержання деяких похідних бензоксазоцин-, піразолопіридин-, піразолопіримідинкарбонових кислот та піролонів; участь у систематизації результатів та написанні статті.*

5. Пат. 95886 UA МПК C07D 267/00 (2011.01), C07D 231/54 (2006.01), C07D 498/08 (2006.01), C07D 498/18 (2006.01). Заміщені 3-арил-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5] бензоксазоцин-4(1H) карбонові кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, Л. М. Афанасіаді, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201015569 ; заявл. 23.12.2010 ; опубл. 12.09.2011, Бюл. № 17/2011. *Здобувач взяв участь у розробці способу синтезу заявлених сполук.*

6. Пат. 105557 UA МПК C07D 487/04 (2006.01). Похідні 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти та спосіб їх одержання / Я. І. Сахно, М. В. Мурликіна, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, Л. М. Афанасіаді (UA) ; ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. – № а201210299 заявл. 31.08.2012 ; опубл. 26.05.2014, Бюл. № 10/2014. *Здобувачем розроблено спосіб синтезу заявлених сполук.*

7. Деякі особливості трикомпонентних реакцій за участю пировиноградної кислоти та салицилового альдегіду / Я. І. Сахно, В. А. Чебанов, С. М. Десенко, М. В. Мурликіна, В. В. Ткаченко, Ю. В. Сенько, С. В. Шишкіна // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези – Ужгород, 2010. – С.

237. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти.*

8. Murlykina M. V. Multicomponent heterocyclization reactions of 5-amino-3-arylpyrazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 14th JCF-Fruhjahrssymposium, 18-21 March, 2012 : abstract – Rostock (Germany), 2012. – P. 172.

9. Мурлыкіна М. В. Управляемые реакции гетероциклизации пировиноградных кислот с аминоксололами и салициловыми альдегидами / М. В. Мурлыкіна, Я. І. Сахно, І. С. Коновалова, В. А. Чебанов // Тринадцята Всеукраїнська конференція з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 25-27 квітня 2012 р. : тези доп. – Київ, 2012. – С. 72.

10. Multicomponent heterocyclization reactions of aminoazoles with salicylaldehydes and pyruvic acid derivatives / Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, V. A. Chebanov // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 12-16 November, 2012 : abstract – Kharkiv, 2012. – Pos. 32.

11. Особливості багатокомпонентних гетероциклізацій аміноазолів та салицилових альдегідів з пировиноградними кислотами / Я. І. Сахно, М. В. Мурлікіна, О. В. Шишкін, С. М. Десенко, В. А. Чебанов // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю НАН України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С. 125.

12. Murlykina M. V. Tuning selectivity of switchable multicomponent heterocyclizations involving aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, V. A. Chebanov // 15th JCF-Fruhjahrssymposium, 6-9 March, 2013 : abstract – Berlin (Germany) – P. 307.

13. Controlled multicomponent reactions involving aminoazoles and salicylic aldehydes in diversity oriented synthesis / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, Ya. I. Sakhno, M. V. Murlykina, V. V. Tkachenko // Biologically Active Substances and Materials: Fundamental and Applied Problems, 27th May – 1st June, 2013 : abstract – Novy Svet (Crimea, Ukraine), 2013. – P. 30. *Здобувачем синтезовано 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти; участь в обговоренні результатів та підготовці постуеру.*

14. Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // The 17th Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting, 5-6 December, 2013 : abstract – Blankenberge (Belgium), 2013. – P. 36.

15. Switchable multicomponent heterocyclizations of aminoazoles, salicylaldehydes and pyruvic acids, studies of antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, S. M. Desenko, M. N. Kornet, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // BOSS XIV, 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, 13-18 July, 2014 : abstract – Lovain-La-Nouve (Belgium), 2014. – P. 265.

16. Strategy for tuning multicomponent reactions involving pyruvic acids for diversity oriented synthesis of novel heterocycles / V. Chebanov, A. Kozyryev, A. Morozova, E. Muravyova, M. Murlykina, Ya. Sakhno // 8th International Chemistry Conference

Toulouse-Kiev, in memoriam of Prof. Oleg Shishkin, 1-4 June, 2015 : abstract – Toulouse-Kiev, Toulouse (France), 2015. – P. 78. *Здобувачем проведено синтези за участю пірвіноградних кислот, гідрокси- та метокси- заміщених альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу або 5-аміно-3-арилпіразолів; участь в обговоренні результатів та підготовці постеру.*

17. Isocyanide-based multicomponent reactions involving aminoazoles and azoloazines / M. V. Murlykina, Ya. I. Sakhno, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, 9-13 November, 2015 : abstract – Kharkiv, 2015. – Pos. 19.

18. Aminoazoles and aromatic aldehydes in controlled Doebner- and Ugi-type multicomponent reactions / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, E. V. Van der Eycken, V. A. Chebanov // ChemCYS, 16-18 March, 2016 : abstract – Blankenberge (Belgium) – P. 154.

19. Аміноазолі та ароматичні альдегіди в керованих багатокомпонентних реакціях за типом Дьобнера та Угі / М. В. Мурликіна, Я. І. Сахно, О. В. Шишкін, С. В. Шишкіна, В. А. Чебанов // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 42.

АНОТАЦІЯ

Мурликіна М. В. Аміноазолі у керованих багатокомпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія» (102 – хімія). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробці синтетичних підходів до збільшення молекулярної різноманітності гетероциклічних сполук у реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі за участю аміноазолів із застосуванням декількох стратегій генерування молекулярної різноманітності.

Селективне перемикання між альтернативними напрямками реакції за типом Дьобнера за участю 5-аміно-3-арилпіразолів або 3-аміно-1,2,4-триазолу, гідрокси- або метокси- заміщених бензальдегідів та пірвіноградних кислот відбувається шляхом варіювання температурного режиму та структури вихідних компонентів із одержанням бензоксазочин-, гетероароматичних піридин- та тетрагідропіримідинкарбонових кислот; триазоліламінотетрагідро-, 7-гідрокситетрагідро- та дигідропіримідинкарбонових кислот або піролонів.

Досліджено низку аміноазолів в ізоціанідних реакціях. 5-Аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксаміди є реагентом конденсації Грьобке з формуванням імідазопіразолокарбоксамідів. 3-Аміно-5-метилізоксазол є першим аміноазолом, який використано як амінну компоненту в реакції Угі з утворенням продуктів, які далі зазнають хемокерованих пост-перетворень із формуванням 2-арил-*N*-трет-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів або 5-арил-3-трет-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів залежно від природи розчинника та промотора.

Комбінація двох багатокомпонентних реакцій Дьобнера та Угі дозволила ввести до структури продуктів Угі азолоазинний фрагмент у результаті взаємодії раніше синтезованих 6-арил-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот із ароматичними альдегідами, амінами та *трет*-бутилізоціанідом.

Ключові слова: аміноазол, саліциловий альдегід, піровиноградна кислота, ізоціанід, багатокомпонентна реакція, стратегія генерування молекулярної різноманітності.

АННОТАЦІЯ

Мурлыкина М. В. Аминоазолы в управляемых многокомпонентных реакциях типов Дебнера, Гребке и Уги. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия» (102 – химия). – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена разработке синтетических подходов к увеличению молекулярного разнообразия гетероциклических соединений в реакциях типов Дебнера, Гребке и Уги с участием аминоазолов с одновременной реализацией нескольких стратегий генерирования молекулярного разнообразия. Разработанные селективные методы контроля подобных процессов позволяют переключать их между альтернативными направлениями с получением ряда структурно-сложных целевых соединений.

В рамках совместного применения стратегии управляемых многокомпонентных реакций и стратегии пост-циклизаций взаимодействие типа Дебнера с участием 5-амино-3-арилпиразолов, салициловых альдегидов и пиридиноградных кислот селективно переключается между несколькими направлениями с образованием бензоксазолин-, гетероароматических пиридинкарбоновых кислот (в реакциях с участием пиридиноградной кислоты) или тетрагидропиримидинкарбоновых кислот (в конденсациях с участием арилпиридиноградных кислот) при изменении температуры.

Продуктами аналогичных превращений с участием 3-амино-1,2,4-триазола, в зависимости от температуры и времени процесса, являются триазолиламино-, тетрагидро-, 7-гидрокситетрагидро- и дигидропиримидинкарбоновые кислоты при использовании пиридиноградной кислоты; и 7-гидрокситетрагидропиримидины или пирролоны, как продукты кинетически- или термодинамически-контролируемой реакции в случае арилпиридиноградных кислот.

В рамках стратегии замены одного реагента ряд аминоазолов вводили в качестве аминной компоненты в изоцианидные реакции. 5-Амино-*N*-арилпиразол-4-карбоксамиды реагировали в конденсации Гребке с формированием имидазопиразолокарбоксамидов, а 3-амино-5-метилизоксазол был первым аминоазолом, использованным в качестве аминной компоненты в реакции Уги. Полученные продукты Уги далее участвовали в управляемых пост-превращениях, в которых, в зависимости от природы растворителя и промотора, формировались 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилизоксазол-3-иламино)-ацетамиды или 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилизоксазол-3-ил)-имидазолидин-2,4-дионы.

Стратегия комбинирования двух многокомпонентных реакций типов Дебнера и Уги позволила ввести азолазиновый фрагмент в структуру продуктов Уги в результате взаимодействия ранее синтезированных 6-арил-3-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбоновых кислот с ароматическими альдегидами, аминами и *tert*-бутилизоцианидом.

Проведены исследования антибактериальной и противовирусной активности синтезированных соединений. Показана возможность разработки на их основе пробиотических средств и противовирусных препаратов.

Ключевые слова: аминоазол, салициловый альдегид, пировиноградная кислота, изоцианид, многокомпонентная реакция, стратегия генерирования молекулярного разнообразия.

ABSTRACT

Murlykina M. V. Aminoazoles in controlled Doebner-, Groebke- and Ugi-type multicomponent reactions. – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03. – «Organic chemistry» (102 – Chemistry). – V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2017.

The study is dedicated to the developing synthetic approaches for the enlargement of molecular diversity of heterocyclic compounds in Doebner-, Groebke- and Ugi-type multicomponent reactions involving aminoazoles by several diversity generation strategies.

Selective switching between the alternative directions of Doebner-type reaction involving 5-amino-3-arylpyrazoles or 3-amino-1,2,4-triazole, hydroxy- or methoxy-substituted benzaldehydes and pyruvic acids is possible by means of varying temperature and structure of the starting compounds with obtaining benzoxazocine-, heteroaromatic pyridine- and tetrahydropyrimidinecarboxylic acids; triazolylaminotetrahydro-, 7-hydroxytetrahydro- and dihydropyrimidinecarboxylic acids or pyrrolones.

The series of aminoazoles is studied in multicomponent isocyanide reactions. 5-Amino-*N*-arylpyrazole-4-carboxamide acts as 1,3-binucleophile in Groebke condensation with formation of imidazopyrazolecarboxamides while 3-amino-5-methylisoxazole is the first aminoazole used as an amine component in Ugi reaction with obtaining Ugi products that are further involved in controlled post-transformations leading to 2-aryl-*N*-*tert*-butyl-2-(5-methylisoxazol-3-ylamino)-acetamides or 5-aryl-3-*tert*-butyl-1-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-imidazolidine-2,4-diones depending on the solvent and promoter.

Combination of two multicomponent reactions (Doebner- and Ugi-type) allows to introduce azoloazine fragment into the structure of Ugi products as a result of four-component interaction of previously synthesized 6-aryl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-carboxylic acids, aromatic aldehydes, amines and *tert*-butylisocyanide.

Key words: aminoazole, salicylaldehyde, pyruvic acid, isocyanide, multicomponent reaction, molecular diversity generation strategy.