

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

**ТКАЧЕНКО ІРИНА ГРИГОРІВНА**

УДК 547.859.1

**НОВІ ДИГІДРОПОХІДНІ АЗОЛОПРИМІДИНІВ НА ОСНОВІ  
АЛІФАТИЧНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків 2021

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:**

кандидат хімічних наук, доцент

**Комихов Сергій Олександрович**

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України, старший науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії.

**Офіційні опоненти:**

доктор хімічних наук, професор

**Шемчук Леонід Антонович**

Національний фармацевтичний університет

МОЗ України,

завідувач кафедри органічної хімії;

кандидат хімічних наук

**Земляна Наталя Ігорівна**

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського

Національної академії медичних наук України», науковий співробітник відділу медичної хімії.

Захист відбудеться «29» квітня 2021 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 « 25 » березня 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради

Олександр КИРИЧЕНКО

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**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 дигідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту з виключно 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.

**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).

**Мета і завдання дослідження.** Головна мета роботи полягає у розробці синтетичних підходів до отримання нових аліфатичнозаміщених частково гідрогенованих похідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту.

Досягнення цієї мети передбачає вирішення наступних задач:

- синтез нових низькомолекулярних похідних дигідро- і тетрагідроазолопіримідинів 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 особливостей 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 дигідроазолопіримідинів 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 одержаних результатів.** У дисертаційній роботі **вперше:**

- розроблено селективні синтетичні методики, що дозволяють з високими виходами синтезувати широке коло дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які містять лише аліфатичні замісники;
- 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 малондинітрилу отримано спіропохідні 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 раніше синтетично недоступних амінометиленазаміщених 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 відбувається у мольному співвідношенні 2:2:1 та приводить до утворення *біс*-похідних 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину.

#### **Практичне значення одержаних результатів:**

– Суттєво розширені синтетичні можливості одержання дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів 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 автора** 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 отриманих результатів, написанні публікацій, дисертації та автореферату.

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

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'якову 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.** Основні результати дослідження викладено у 11 публікаціях, з яких 5 статей у міжнародних періодичних наукових виданнях, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, 1 патент України на корисну модель та 5 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях.

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

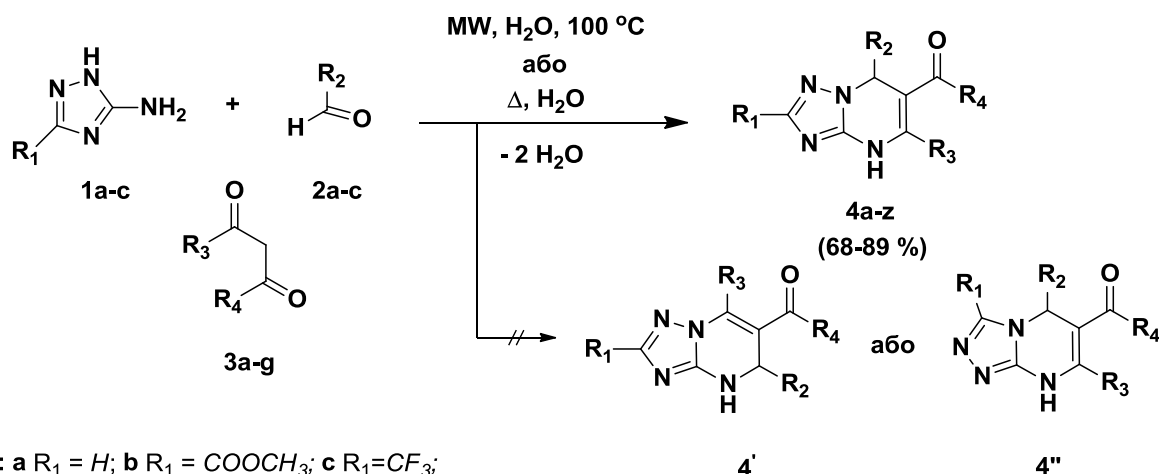
## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

**Перший розділ** присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено оцінку відомих на момент виконання дослідження методів одержання дигідро- та тетрагідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, в тому числі шляхом багатокомпонентних реакцій, включно з прикладами синтезу дигідроазолопіримідинів з аліфатичними замісниками. Також розглянуто способи формування таких сполук з використанням води як розчинника.

У **другому розділі** представлені результати дослідження багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, 5-аміно-2*H*-тетразолу, 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та аліфатичними метиленактивними сполуками.

Встановлено, що трикомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**) або його похідних **1b-c** з аліфатичними альдегідами **2a-c** та 1,3-дикарбонільними сполуками **3a-f** при 100°C у воді в умовах мікрохвильової активації та за відсутності будь-якого каталізатору приводить до селективного утворення 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **4a-z** з високими виходами (Схема 1). Для альдегідів **2a** (у вигляді параформальдегіду) і **2c** цю взаємодію вдалось провести також за умов термічної активації – кип'ятінням у воді. При цьому, такий спосіб виявився не менш ефективним з огляду на виходи та чистоту цільових продуктів, однак потребував дещо більшого часу проведення реакції. Спроби отримати дигідропохідні **4** з ацетальдегіду **2b** привели до одержання цільових сполук з незначними виходами через низьку температуру кипіння альдегіду. Синтез дигідроазолопіримідинів **4** з високими виходами вдалося провести при використанні мікрохвильового реактора з герметичним реакційним флаконом.



**1a-c:** **a** R<sub>1</sub> = H; **b** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>; **c** R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub>;

**2a-c:** **a** R<sub>2</sub> = H; **b** R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; **c** R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**3a-g:** **a** R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; **b** R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; **c** R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**d** R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = O-*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **e** R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; **f** R<sub>3</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**g** R<sub>3</sub> = CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**4a-z:** **a** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; **b** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **c** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H,

R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; **d** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = O-*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **e** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; **f** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **g** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CF<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**h** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; **i** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **j** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; **k** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = O-*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; **l** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; **m** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **n** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **o** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; **p** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**q** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; **r** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = O-*t*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;

**s** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; **t** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**u** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>; **v** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**w** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; **x** R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; **y** R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

**z** R<sub>1</sub> = CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

### Схема 1

Ідентифікація всіх одержаних сполук здійснювалася на підставі даних елементного аналізу, мас-спектрометрії, одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H усіх синтезованих 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **4a-z** містять уширений синглет протону NH-групи дигідропіримідинового кільця при 9.5–10.9 м.ч., чіткий синглет метинового протону 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.

Відомо, що трикомпонентні реакції між аміноазолами, карбонільними сполуками та СН-кислотами в деяких випадках можуть приводити 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''**. Встановлено, що надійним критерієм віднесення продукту реакції до структури **4** або **4'** є хімічний зсув протону NH-групи у спектрі ЯМР <sup>1</sup>H (Desenko S. M. at all. // Chem. Heterocycl. Compd. – 1990 – Vol.26, № 7. – P. 839), який складає 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  $^1\text{H}$  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-протону показало посилення сигналу протонів C(5)CH<sub>3</sub>-групи, а не протонів C(5)H<sub>2</sub>-групи (структура **4'**). До того ж, в експерименті NOESY не спостерігалося перехресних піків між протонами CH<sub>2</sub>- і NH-груп, а також між протонами CH<sub>2</sub>- і CH-груп дигідропіримідинового та триазольного фрагментів, відповідно, що дозволило остаточно підтвердити структуру **4** (рис. 1).

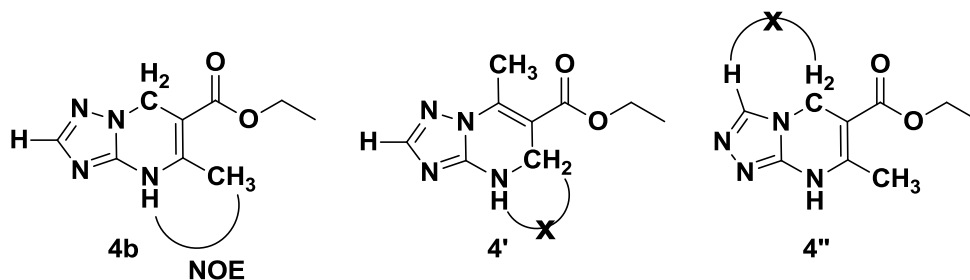


Рис.1 Встановлення будови сполуки **4b** за даними NOE і NOESY

Відомо, що метиленактивні сполуки, які містять трифлуорометильну групу, є більш реакційноздатними, але конденсація за їх участю зазвичай проходить з утворенням тетрагідропохідних, тобто заключний етап дегідратації не відбувається. Саме такий результат було одержано взаємодією амінотриазолу **1b** з ацетальдегідом **2b** та трифлуороацетооцтовим естером **3g** у воді 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 %, дегідратація яких відбувається у більш жорстких умовах (схема 2).

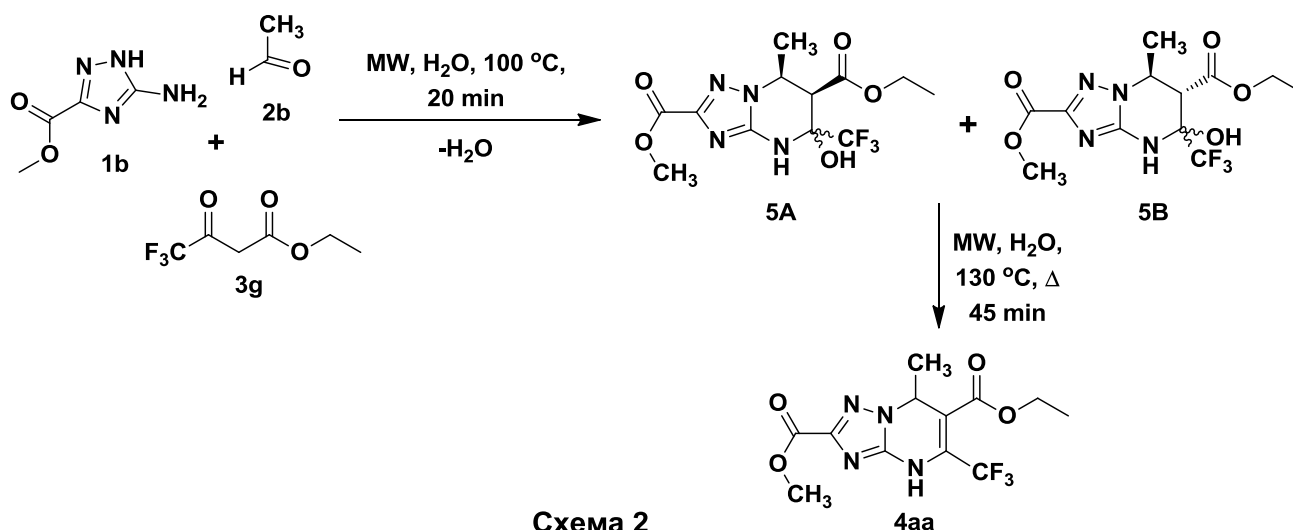


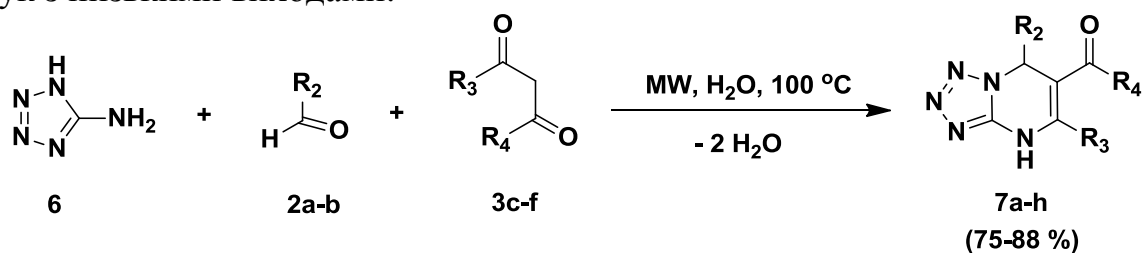
Схема 2

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **5** містить подвійний набір сигналів, зокрема, по два синглети протонів N(4)H- (9.12 м.ч. для **5A** та 8.98 м.ч. для **5B**), C(5)ОН-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



спін-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 *транс*-орієнтацію замісників у **5B** та *цис*-орієнтацію в ізомері **5A**.

В подальших дослідженнях встановлено, що трикомпонентна реакція 5-аміно-2H-тетразолу (**6**) з аліфатичними альдегідами **2a,b** та похідними ацетооцтової кислоти **3c-f** у воді під дією мікрохвильового випромінювання при 100°C без каталізатора приводить до селективного утворення заміщених 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів **7a-h** (схема 3). Підвищення температури реакції до 130°C та збільшення часу взаємодії не сприяє збільшенню виходу продуктів, тоді як зниження температури до 80°C веде до утворення цільових сполук з низькими виходами.



**2a-b:** **a**  $R_2 = H$ ; **b**  $R_2 = CH_3$ ;

**3c-f:** **c**  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ ; **d**  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = O-t-C_4H_9$ ;

**e**  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OCH_2CH_2OCH_3$ ; **f**  $R_3 = C_3H_7$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ ;

**7a-h:** **a**  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ ; **b**  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = O-t-C_4H_9$ ;

**c**  $R_2 = H$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OCH_2CH_2OCH_3$ ; **d**  $R_2 = H$ ,  $R_3 = C_3H_7$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ ;

**e**  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ ; **f**  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = O-t-C_4H_9$ ;

**g**  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $R_4 = OCH_2CH_2OCH_3$ ; **h**  $R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = C_3H_7$ ,  $R_4 = OC_2H_5$ .

### Схема 3

Ідентифікацію одержаних дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів **7a-h** здійснили на підставі спектральних даних. Так, спектри ЯМР  $^1H$  сполук **7a-d** містять синглети протонів NH-групи (10.84–10.90 м.ч.) та C(7)H<sub>2</sub>-групи (5.06–5.08 м.ч.), що відповідає структурі 4,7-дигідропохідного. Крім того, у спектрі ЯМР  $^{13}C$  найбільш характеристичними є п'ять основних сигналів: один сигнал знаходиться в області резонансу аліфатичних фрагментів при 44.1-44.9 м.ч. та відповідає атому вуглецю CH<sub>2</sub> групи піримідинового кільця, один сигнал розташований між сигналами, які відповідають резонансу  $sp^3$  і  $sp^2$  атомів вуглецю (92.5-92.7 м.ч.), три сигнали у слабкому полі. Остаточну будову дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинів **7a-h** було підтверджено на підставі даних рентгеноструктурних досліджень сполуки **7a** (рис. 2).

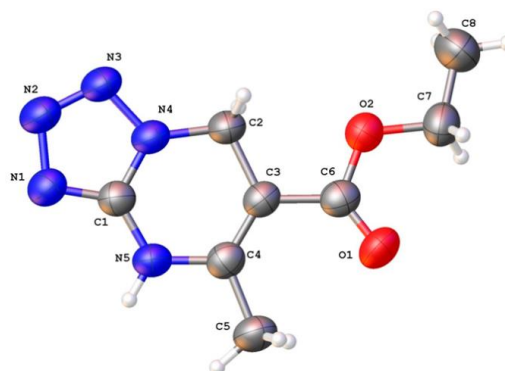
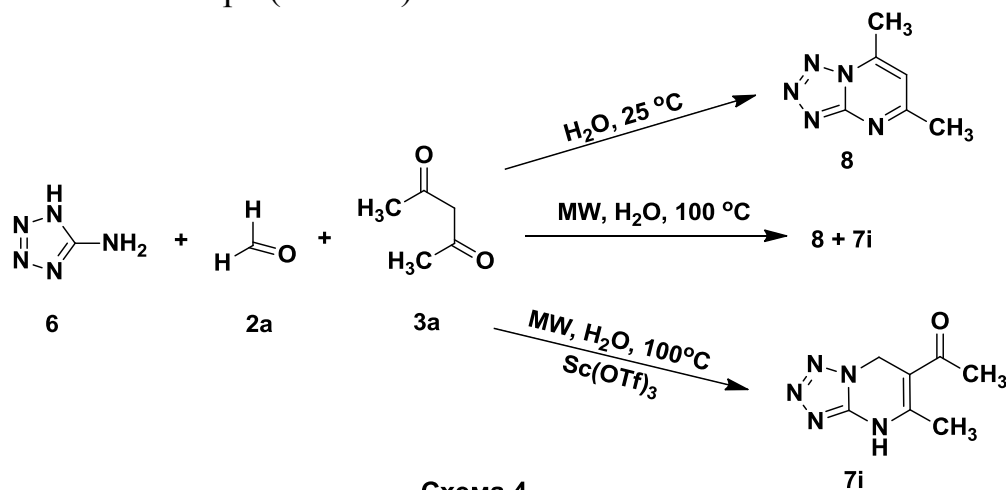


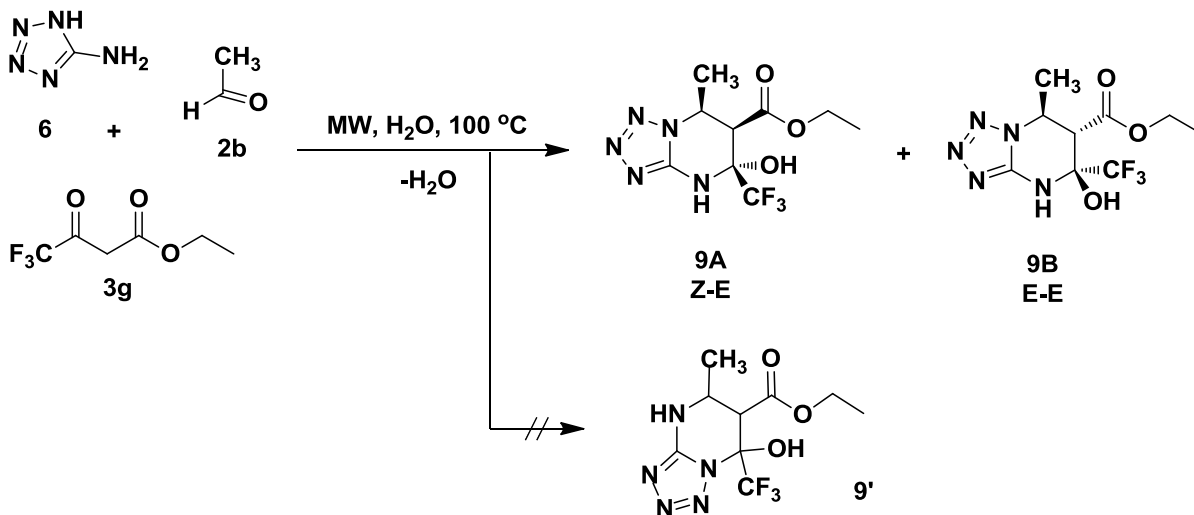
Рис. 2. Будова молекули сполуки **7a** за даними PCA.

У досліджуваній трикомпонентній конденсації було виявлено специфічну поведінку ацетилацетону **3a** у ролі метиленової компоненти. Так, взаємодією ацетил ацетону **3a** з 5-амінотетразолом **6** та параформальдегідом **2a** у воді при

100°C в умовах мікрохвильового випромінювання було одержано суміш гетероароматичного тетразолпиримідину **8** і цільового дигідропохідного **7i**. Далі сполуку **8** було селективно синтезовано у трикомпонентному процесі за стандартної температури, однак її будова відповідає продукту конденсації аміноазолу **6** та β-дикетону **3a**. Селективне утворення цільової сполуки **7i** було досягнуто в умовах мікрохвильової активації з використанням скандій (III) трифлату як каталізатора (схема 4).



Як і у випадку похідних 3-аміно-1,2,4-триазолу (схема 1), введення трифлуороацетоцевого естеру **3g** в трикомпонентну реакцію з 5-амінотетразолом **6** та ацетальдегідом **2b** у воді в умовах мікрохвильової активації привело до утворення 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро-тетразоло[1,5-*a*]піримідину **9** у вигляді суміші діастереомерів **9A** та **9B** у співвідношенні приблизно 55 : 45 (на основі даних ЯМР <sup>1</sup>H спектрів) (схема 5).



Спектр ЯМР <sup>1</sup>H сполуки **9** містить подвійний набір сигналів, зокрема, по два синглети протонів NH- та C(5)OH-груп, а також два дублети протонів C(6)H-групи. Константи спин-спінової взаємодії <sup>3</sup>J між протонами C(6)H та C(7)H для обох ізомерів дорівнюють відповідно 4.4 Гц для **9A** і 11.2 Гц для **9B**. Це вказує на різну відносну орієнтацію цих протонів: **9A** має *цис*-конфігурацію замісників в положеннях 6 і 7, а **9B** – *транс*-конфігурацію (рис. 3).

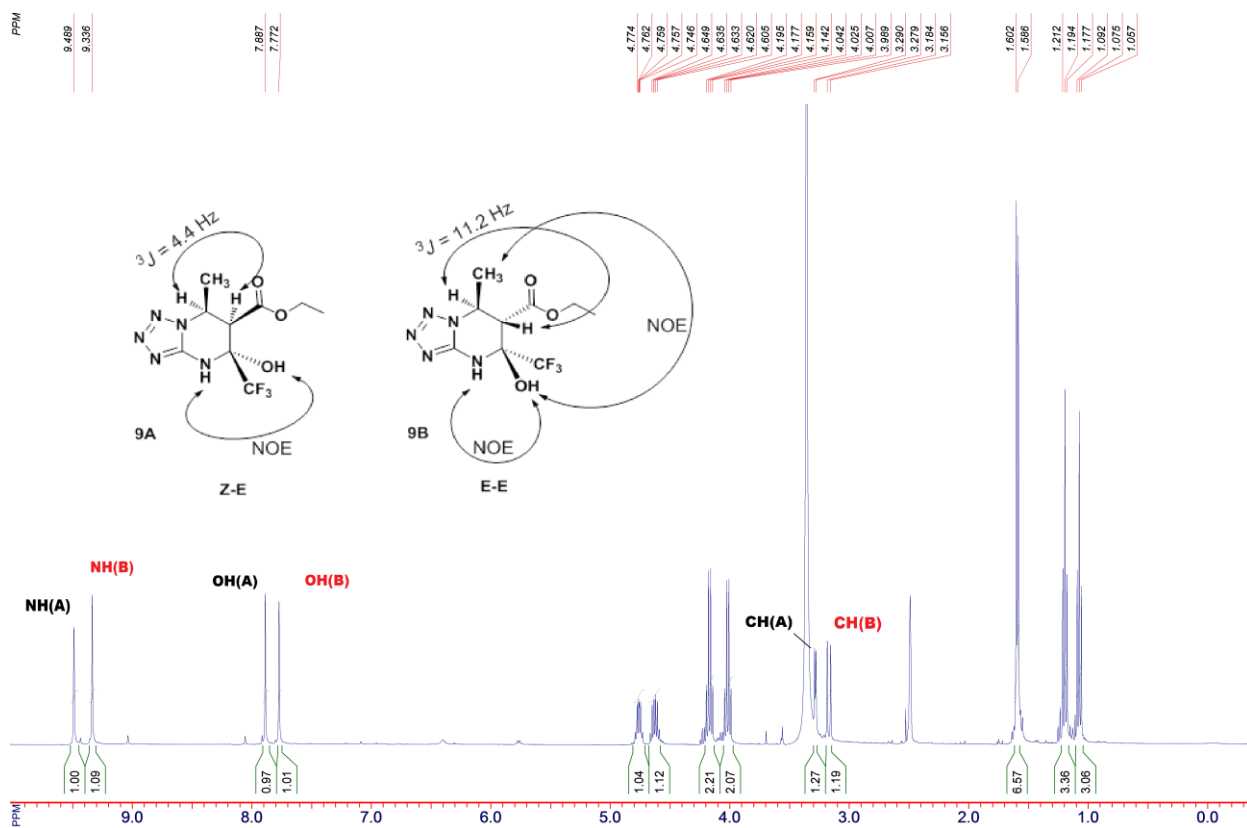


Рис. 3. Встановлення просторової конфігурації сполук **9A** і **9B**.

Експеримент NOESY дозволив остаточно підтвердити структуру **9** та встановити відносну стереохімічну конфігурацію хіральных центрів обох стереоізомерів. Так, наявність перехресних піків у спектрі NOESY між сигналами протонів  $\text{NH-}$  та  $\text{C(5)OH-}$  груп засвідчує, що **9A** і **9B** насправді є стереоізомерами, а не регіоізомерами. Крім того, експеримент NOESY показав сильну кореляцію між  $\text{C(7)CH}_3$ - та  $\text{C(5)OH-}$  групами для ізомеру **9B** і дуже слабку – для ізомеру **9A**, що дозволяє запропонувати *цис*-орієнтацію цих замісників для **9B** і *транс*-орієнтацію – для **9A** (рис. 4).

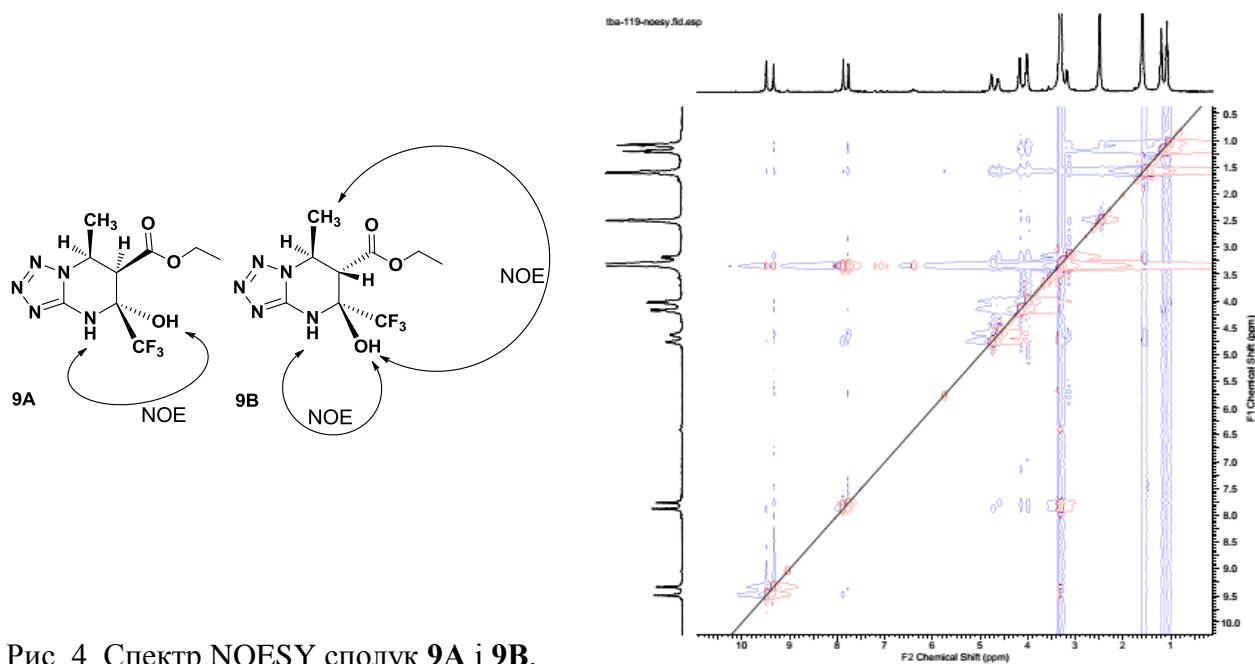
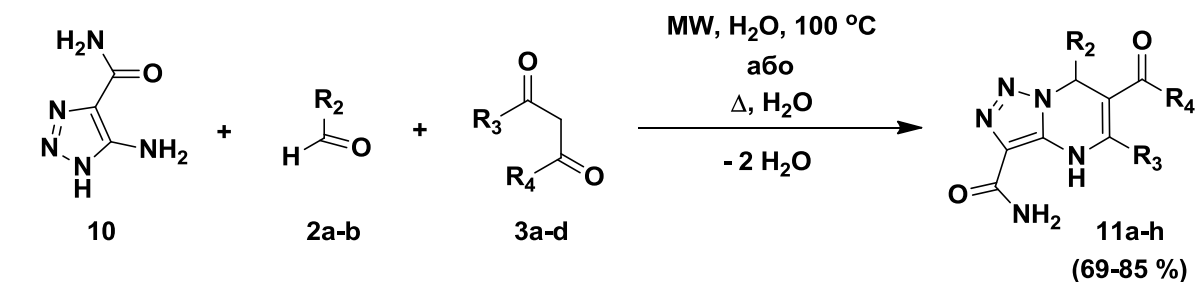


Рис. 4. Спектр NOESY сполук **9A** і **9B**.

Далі встановлено, що трикомпонентна реакція 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (**10**) з аліфатичними альдегідами **2a-b** та 1,3-дикарбонільними сполуками **3a-d** при 100°C у воді під дією мікрохвильового випромінювання приводить до селективного утворення 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідинів **11a-h** з високими виходами (схема 6). 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 6

Аналогічно реакціям з іншими аміноазолами (схеми 2, 5), введення трифлуороацетоцевого естеру **3g** в трикомпонентну взаємодію з 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідом (**10**) та ацетальдегідом **2b** в тих самих умовах привело до утворення 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину **12** у вигляді суміші стереоізомерів **12A** та **12B** з загальним виходом 85 % (схема 7).

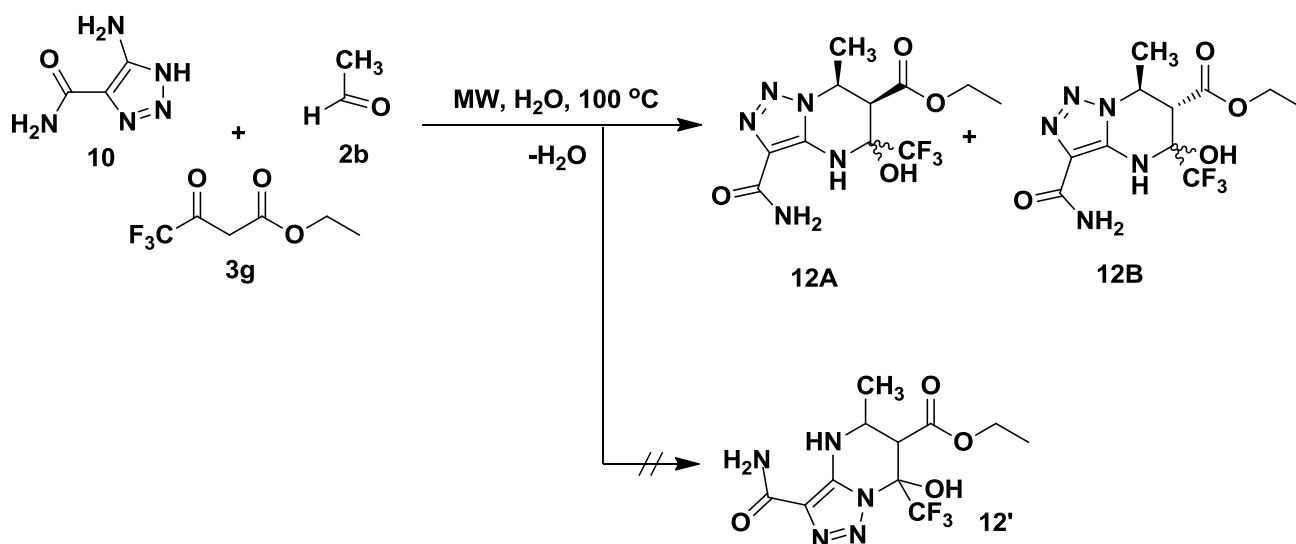
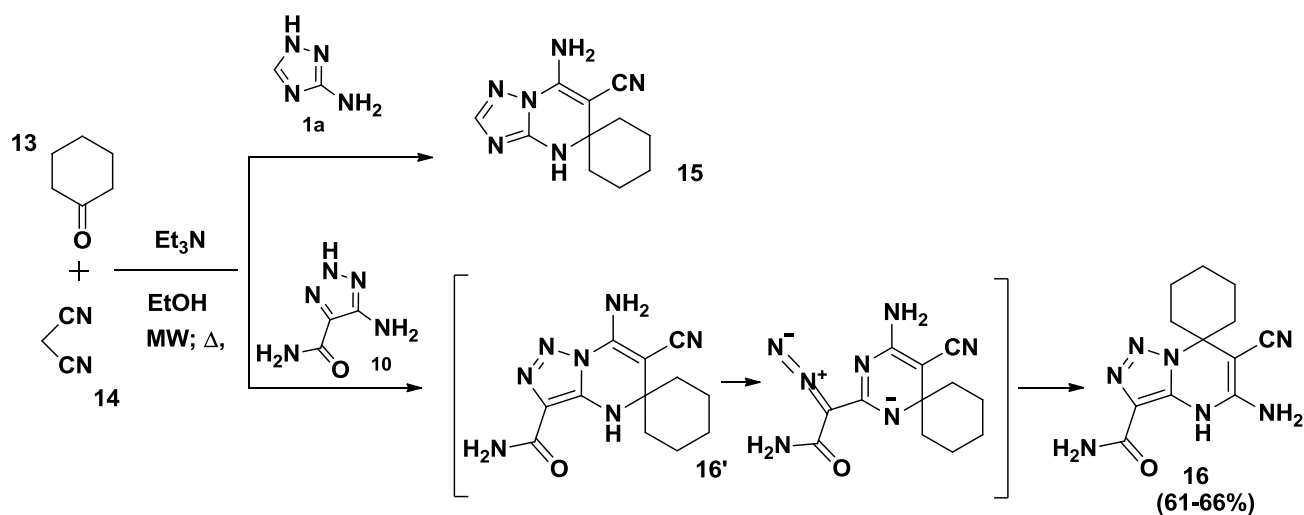


Схема 7

Будову одержаних сполук **11a-h** та **12** було підтверджено за допомогою одно- і двовимірної спектроскопії ЯМР, як було описано раніше для їх структурних аналогів.

Дослідження трикомпонентної взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу (**1a**) та 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду **10** з циклогексаноном **13** та малондинітрилом **14** в етанолі із застосуванням термічної або мікрохвильової активації за присутності триетиламіну показало, що спрямованість формування піримідинового циклу з цими амінами є протилежною. Утворення сполуки **16** пояснюється перегрупуванням Дімрота на одній зі стадій циклоконденсації за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (схема 8).



Будову сполуки **16** було підтверджено на підставі даних рентгеноструктурних досліджень (рис. 5).

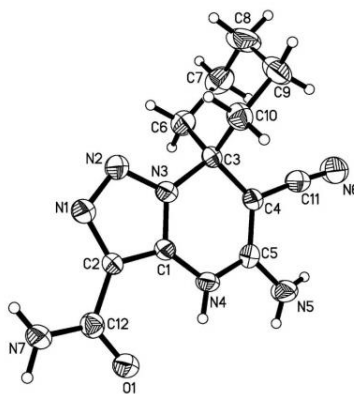


Рис. 5. Будова молекули сполуки **16** за даними РСА.

В подальшому дослідженні зроблено спробу розширити запропонований багатокомпонентний підхід та синтезувати піразоло[1,5-*a*]піримідини з використанням похідної 3-амінопіразолу, щоб перевірити діапазон застосування та обмеження трикомпонентного синтезу азолопіримідинів у воді. Проте, одержані результати були дещо несподіваними. Так, багатокомпонентна реакція 3-аміно-5-метилпіразолу **17**, аліфатичних альдегідів **2a-c** та ацетилацетону **3a** у воді привела до селективного формування *bis*-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-6-їл)-заміщених сполук **18a-c**. Варіювання умов реакції, зокрема, використання термічної активації, а також мікрохвильової та ультразвукової активації, не вплинуло на спрямованість конденсації: з реакційної суміші були

виділені лише *bis*-продукти **18a-c**. Утворення очікуваних «класичних» дигідропохідних типу **18'** не спостерігалось навіть у слідових кількостях (схема 9).

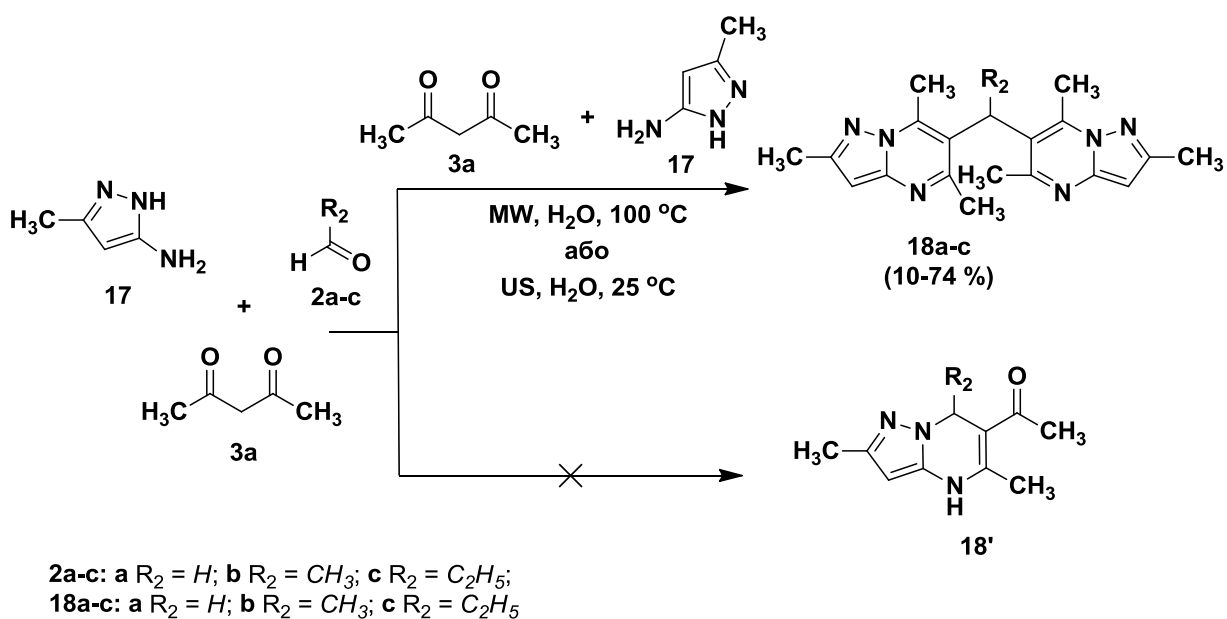


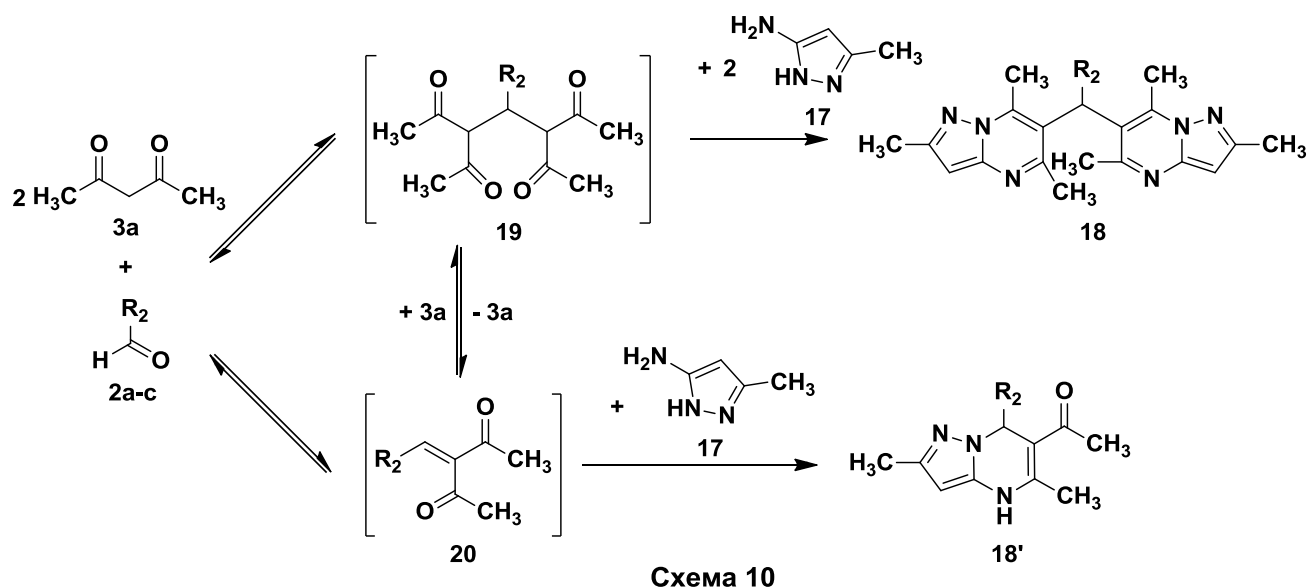
Схема 9

Слід зауважити, що при використанні еквімолярних кількостей вихідних речовин сполуки **18a-c** були виділені з низьким виходами. Однак, змішування амінопіразолу **17**, альдегідів **2a-c** та ацетилацетону **3a** у стехіометричному співвідношенні 2:1:2, відповідно, дозволило досягти кращих виходів продуктів реакції типу **18**. Найкращий результат (до 74 %) було отримано в умовах ультразвукової активації.

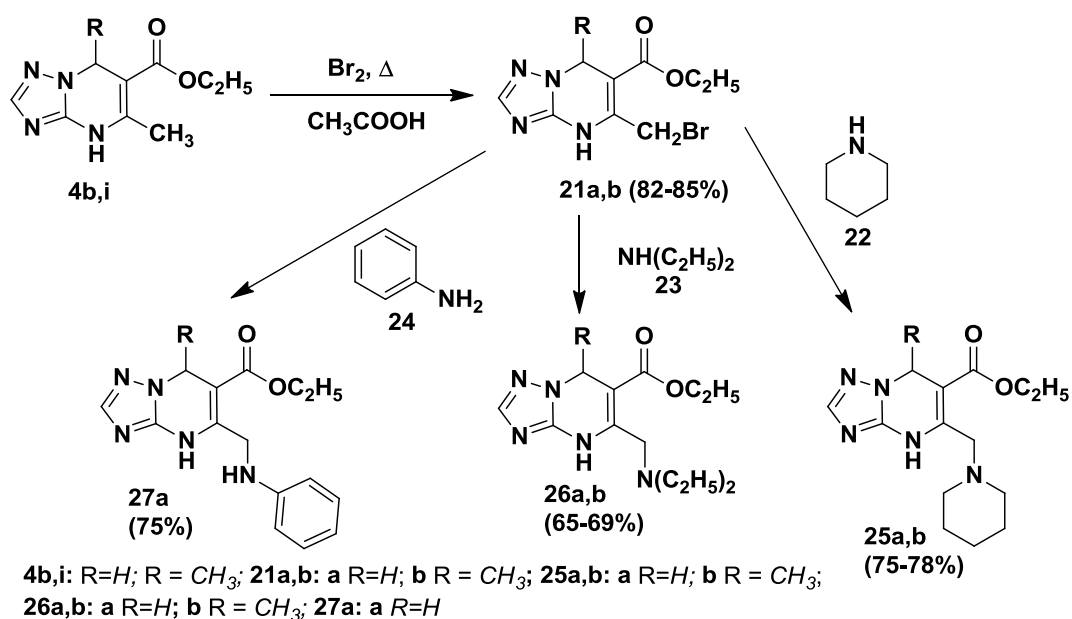
Будова одержаних сполук **18a-c** була підтверджена даними ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, спектр ЯМР <sup>1</sup>H сполуки **18a** містить синглетні сигнали протонів CH<sub>3</sub>-груп (2.31, 2.44 та 2.53 м.ч., інтенсивність кожного сигналу відповідає 6 протонам), синглет протонів піразольних СН-груп (6.63 м.ч., інтенсивність відповідає 2 протонам) та синглет протонів СН<sub>2</sub>-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. Крім того, піки з найбільшим значенням *m/z* в мас-спектрах EI (іонізація електронним ударом) відповідають саме молекулярним іонам продуктів псевдоп'ятикомпонентної взаємодії.

Ймовірний механізм досліджуваної псевдоп'ятикомпонентної реакції повинен включати формування ключового інтермедіату **19** з однієї молекули альдегіду **2** та двох молекул ацетилацетону **3a**. Очевидно, цей інтермедіат знаходиться в рівновазі з  $\alpha,\beta$ -ненасиченим дикетоном **20**, утворення якого, в свою чергу, з великою вірогідністю має приводити до формування продукту трикомпонентної реакції – піразолопіримідину **18'**. При використанні 3-аміно-5-метилпіразолу цього не спостерігається, проте в аналогічних конденсаціях з іншими аміноазолами селективно реалізується саме такий напрямок реакції. Реалізація двох різних шляхів реакції може бути пояснена рівноважними процесами між альдегідом **2** і ацетилацетоном **3a** та продуктами їх конденсації

**19** і **20** у воді в 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** (схема 10).



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 **4b** та **4i** при нагріванні з бромом в оцтовій кислоті (~ 60-70°C) були одержані 5-бромометилзаміщені похідні **21a,b**. Зауважимо, що останні зберегли дигідроструктуру, що досить цікаво, адже взаємодія з бромом в оцтовій кислоті є відомим методом гетероароматизації. Монобромопохідні **21a,b** були далі введені у реакції нуклеофільного заміщення з аліфатичними та ароматичними амінами. Зокрема, взаємодія сполук **21a,b** з надлишком піперидину (**22**), діетиламіну (**23**) та аніліну (**24**) у середовищі ацетону привела до відповідних *N*-заміщених похідних **25a,b**, **26a,b** та **27a** з виходами 65-78% (схема 11).



Окремі представники синтезованих сполук **4a-d**, **4f**, **11k** та **12** було досліджено на наявність антимікробної та 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. 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.

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. Серед методів її оцінки, використання 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилу є одним із найбільш поширених та розповсюджених. Активність поглинання вільних радикалів вимірюється спектрофотометрично, як відсоток зменшення концентрації вільних радикалів у присутності випробуваної сполуки в розчині. Аскорбінову кислоту використовують 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.

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.

У **третьому розділі** наведено методики синтезів, здійснених при виконанні даної дисертаційної роботи, умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, результати рентгеноструктурних досліджень.

## 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  $\beta$ -дикарбонільними метиленактивними сполуками приводить до селективного утворення аліфатичних заміщених 4,7-дигідроазоло[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-тетрагідроазоло[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-триазолу-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 біс-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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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 багатоконпонентних 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. Комихов, 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.*

## АНОТАЦІЯ

**Ткаченко І. Г. Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук.** – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна МОН України, Харків, 2021.

Дисертацію присвячено розробці методик синтезу частково гідрованих аліфатичнозаміщених азолопіримідинів з вузловим атомом азоту з низькою молекулярною масою. Трикомпонентною конденсацією 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 у водному середовищі отримано нові 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло, 4,7-дигідро-1,2,3-триазоло та 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідини, будова яких підтверджена спектральними методами аналізу, зокрема, рентгеноструктурними дослідженнями. Встановлено, що циклоконденсація аміноазолів з оцтовим альдегідом та трифлуорацетооцтовим естером приводить до утворення суміші стійких діастереомерів 5-гідроксизаміщених 4,5,6,7-тетрагідроазоло[1,5-*a*]піримідинів без елімінування напівамінальної гідроксигрупи. За допомогою спектральних методів аналізу було встановлено їх просторову будову. Усі синтези проведено у водному середовищі без застосування каталізатору, що відповідає принципам «зеленої хімії». Встановлено, що взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами у співвідношенні 2:2:1, відповідно, веде до утворення *bis*-похідних піразоло[1,5-*a*]піримідину, замість очікуваних 4,7-дигідропохідних піразолопіримідину. Бромовання похідних 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину в оцтовій кислоті дозволило отримати 5-бромометилпохідні зі збереженням дигідроструктури

циклу, які надалі були використані як вихідні реагенти в реакціях нуклеофільного заміщення з амінами.

Окремі представники серед нових синтезованих частково гідрованих азолопиримідинів виявили протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну активність при дослідженні біологічної активності *in vitro*.

**Ключові слова:** 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, 5-аміно-2*H*-тетразол, 3-аміно-5-метилпіразол, багатокомпонентні реакції, білдинг-блоки, «зелена хімія», азолопиримідини з вузловим атомом азоту, протимікробна, протигрибкова, антиоксидантна активність.

## АННОТАЦІЯ

**Ткаченко И. Г. Новые дигидропроизводные азолопиримидинов на основе алифатических карбонильных соединений.** - Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина МОН Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена разработке методик синтеза частично гидрированных алифатически замещенных азолопиримидинов с узловым атомом азота с низкой молекулярной массой. Трехкомпонентной конденсацией 3-амино-1,2,4-триазола и его производных, 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды или 5-амино-2*H*-тетразола с алифатическими альдегидами и β-дикарбонильными метиленактивными соединениями в водной среде получены новые 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло, 4,7-дигидро-1,2,3-триазоло и 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидины, строение которых подтверждено спектральными методами анализа, в частности, рентгеноструктурными исследованиями. Установлено, что циклоконденсация аминокетон с уксусным альдегидом и трифторацетоуксусным эфиром приводит к образованию смеси устойчивых диастереомеров 5-гидроксизамещенных 4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов без элиминирования полуаминальной гидроксигруппы. С помощью спектральных методов анализа была установлена их пространственная конфигурация. Приведенные реакции протекали в водной среде, без применения катализатора, что соответствует принципам «зеленой химии». Установлено, что взаимодействие 3-амино-5-метилпиразола с ацетилацетоном и алифатическими альдегидами в соотношении 2:2:1, соответственно, приводит к образованию бис-производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, вместо ожидаемых 4,7-дигидропроизводных пиразолопиримидина. Бромирование производных 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина в уксусной кислоте позволило получить 5-бромометилпроизводные с сохранением дигидроструктуры цикла, которые в дальнейшем были использованы в качестве исходных реагентов в реакциях нуклеофільного замещения с аминами.

Отдельные представители среди новых синтезированных частично гидрированных азолопиримидинов проявили противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную активность при исследовании биологической активности *in vitro*.

**Ключевые слова:** 3-амино-1,2,4-триазол, 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, 5-амино-2*H*-тетразол, 3-метил-5-аминопиразол, многокомпонентные реакции, билдинг-блоки, «зеленая химия», азолопиримидины с узловым атомом азота, противомикробная, противогрибковая, антиоксидантная активность.

## ABSTRACT

**Тkachenko I.G. New dihydro derivatives of azolopyrimidines based on aliphatic carbonyl compounds.** - Manuscript. Thesis for the Candidate of Science Degree in Chemistry, Specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Thesis describes the Authors' development of methods for the synthesis of low molecular weight partially hydrogenated aliphatic substituted azolopyrimidines with a nodular nitrogen atom. The novel multicomponent approach to the synthesis of partially hydrogenated azolopyrimidines containing exclusively aliphatic substituents in an aqueous medium has been proposed. This approach is 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).

Three-component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole and its derivatives with aliphatic aldehydes and  $\beta$ -dicarbonyl methylene-active compounds in water yielded 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines. 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. 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(-1,2,3-triazolo)[1,5-*a*]pyrimidines. The chemical structure of these compounds was confirmed by spectral methods of analysis and by X-ray diffraction studies. Cyclocondensation of aminoazoles with acetaldehyde and trifluoroacetoacetic ester results in formation the mixture of two diastereomers of the corresponding stable 5-hydroxy-substituted 4,5,6,7-tetrahydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines without elimination of their hydroxy-group. The dehydration of the tetrahydroderivatives obtained in more severe conditions took place. Their spatial structure was established using spectral analysis methods. The compounds were obtained in an aqueous medium in catalyst-free conditions. Their synthesis satisfies the principles of "green chemistry".

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. It was shown that the interaction of 3-amino-5-methylpyrazole with acetylacetone and aliphatic aldehydes in the stoichiometric ratio 2:2:1, respectively, leads to the formation of bis-derivatives of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, instead of the expected 4,7-dihydro derivatives of pyrazolopyrimidine. 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 probable mechanism of the pseudo-five-component reaction being studied should involve the formation of the key intermediate from one molecule of aldehyde and two molecules of acetylacetone. Obviously, this intermediate is in equilibrium with  $\alpha,\beta$ -unsaturated diketone, the formation of which, in turn, is likely to lead to the pyrazolopyrimidine as a product of the three-component reaction. When using 3-amino-5-methylpyrazole, that is not observed, but this reaction direction was selectively implemented in similar condensations with other aminoazoles. The implementation of two different reaction pathways can be explained by the equilibrium processes between aldehyde with acetylacetone and their condensation products in water in the presence of a base. The higher basicity of 3-amino-5-methylpyrazole, in comparison, for example, with 3-amino-1,2,4-triazole, promotes the implementation of the first direction and the formation of bis-derivatives of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

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. Bromination reaction with derivatives of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine in boiling acetic acid allowed to obtain 5-bromomethyl derivatives with preserving of their dihydrostructure. 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.

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.

**Keywords:** 3-amino-1,2,4-triazole, 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide, 5-amino-2*H*-tetrazole, 3-methyl-5-aminopyrazole, multicomponent reactions, building-blocks, green chemistry, azolopyrimidines with a nodular nitrogen atom, antimicrobial, antifungal, antioxidant activity.