

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

ЗЕМЛЯНА НАТАЛЯ ІГОРІВНА

УДК 547.792

**КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ – ПРОДУКТИ ВЗАЄМОДІЇ
АЛІФАТИЧНИХ ЄНОНІВ З 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛОМ ТА
5-АМІНОПІРАЗОЛОМ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державній науковій установі «НТК «Інститут монокристалів» Національної академії наук України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна
Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків
провідний науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії

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

доктор хімічних наук, доцент
Циганков Олександр Валерійович
Національний технічний університет
"Харківський політехнічний інститут"
МОН України,
завідувач кафедри органічної хімії, біохімії,
лакофарбових матеріалів та покриттів

Захист відбудеться **14 червня 2019** р. о **16⁰⁰** 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 **10 травня 2019** р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради

О. В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Азолоазини, які поєднують у своєму складі піразольний і 1,2,4-триазольний фрагменти з піридиновим, піримідиновим або іншим азиновим циклом, тривалий час є об'єктами сталого інтересу як з боку органічної хімії, так і медико-біологічних досліджень, що обумовлено *лікоподібністю* таких структур. Серед них виявлено речовини з антибактеріальною, противірусною, протипухлинною, інотропною, вазо- і бронходилататорною, снодійною, протизапальною активністю, а також сполуки ефективні при анорексії, нарко- і алкозалежності, нейродегенеративних захворюваннях та метаболічних розладах, що супроводжують цукровий діабет II типу. Особливу увагу привертають оксо(гідрокси)похідні азолоазинів, які, з одного боку, є ізостерами нуклеїнових основ та їх метаболітів – гуаніну, гіпоксантину, ксантину, а з іншого, завдяки наявності вказаних функціональних груп, придатні до подальшої модифікації. У синтезі піразоло- та 1,2,4-триазолоазинів найбільшого поширення набули методи, які ґрунтуються на реакціях відповідних α -аміноазолів з 1,3-біелектрофілами. Лідерами серед біфільних компонентів циклоконденсацій є α,β -ненасичені карбонільні сполуки, в яких еноновий фрагмент $C=C-C=O$ має різноманітне структурне оточення. Реакції аміноазолів з цими реагентами, на відміну від взаємодії з β -дикетонами та кетоестерами, характеризуються підвищеною регіоселективністю. Тому залучення до таких процесів недосліджених раніше аліфатичних енонів, їх синтетичних попередників або еквівалентів, встановлення регіонаправленості їх взаємодії з аміноазолами та з'ясування ймовірних шляхів подальших хімічних перетворень синтезованих у такий спосіб сполук, є актуальними, мають певне теоретичне і практичне значення.

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: «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» (№ держреєстрації 0113U001413).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є встановлення направленості взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та 5-амінопіразолу з аліфатичними енонами та їх синтетичними попередниками, як складовими багатокомпонентних реакцій, і дослідження хімічних властивостей та ізомерного складу одержаних азолоазинів. Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні задачі:

- визначити направленість взаємодії і можливість формування азолоазинових систем у реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів, 3(5)-амінопіразолів з 3-фенілпропеналем, 4-метилпент-3-ен-2-оном, ароматичними та гетероциклічними альдегідами і циклічними СН-кислотами;
- вивчити хімічні властивості частково гідрогенізованих оксо-, гідрокси-похідних азолоазинів, одержаних в результаті зазначених реакцій;

- встановити ізомерний склад синтезованих 7-гідрокси- та 7-алкіл(арил)-амінопохідних тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]піридинових похідних.

Об'єкти дослідження – реакції циклоконденсації у тому числі й багатоконпонентні як метод формування конденсованих та спіросполучених похідних триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]піридинів.

Предмет дослідження – 3-фенілпропеналь, 4-метилпент-3-ен-2-он, циклічні СН-кислоти, 7-гідрокси- та 7-алкіл(арил)амінопохідні тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів, піразоло[3,4-*b*]піридинові системи та продукти їх хімічної модифікації.

Методи дослідження – органічний синтез, фізико-хімічні і спектральні методи: ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), мас-спектрометрія та рентгеноструктурні дослідження (РСД), елементний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації **вперше**:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 3,7,7-триметил-4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів у тому числі на основі багатоконпонентних реакцій, які характеризуються високою регіоселективністю;

- досліджено хімічні перетворення частково гідрогенізованих 5,5,7-триметил- та 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та 4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів у реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами;

- доведено, що взаємодія тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів з первинними і вторинними амінами, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що існують у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не особливостями перебігу реакцій їх утворення;

- з'ясовано, що у реакціях ізатинів, 5-амінопіразолів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону реалізуються два конкуруючих напрямки взаємодії, один з яких веде до піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів, а інший – до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці методик спрямованого синтезу частково гідрогенізованих 7-гідрокси- та 7-амінозаміщених [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-арилциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-ал-

кіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів. У роботі описано 95 речовин, які одержано вперше. Запропоновано способи хімічної модифікації 7-гідрокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, які дозволяють суттєво урізноманітнити набір замісників у базових структурах під потреби медичної хімії. Розроблені методи застосовано при одержанні сполук, призначених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичної активності (акт про використання у ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ШПЕП, м. Харків) від 23 січня 2018 р.). На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів доведено наявність певних специфічних антидіабетичних властивостей у 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону. Одержані результати будуть використані для подальшого пошуку сполук із зазначеною активністю серед похідних піразолохінолінів, а також при підготовці навчальних посібників, лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей.

Особистий внесок автора. Систематизація даних літератури за темою дисертації, синтез цільових сполук, а також аналіз одержаних результатів виконанні здобувачкою особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків здійснені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгеноструктурні дослідження проведено під керівництвом к.х.н. С. В. Шишкіної у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Авторка висловлює подяку с.н.с. ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, к.б.н. В. І. Мусатову за реєстрацію ЯМР спектрів, д.х.н. Турову О.В. (Київський національний університет імені Тараса Шевченка) за виконання спеціальних ЯМР досліджень, к.х.н. О. В. Мазепі (Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАНУ, м. Одеса) за реєстрацію мас-спектрів. Методики аналітичної атестації зразків речовин, призначених для проведення фармакологічних випробувань, розроблено під керівництвом к.х.н., с.н.с. Л. Є. Нікішиної у відділі медичної хімії ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». У цьому ж закладі у відділі експериментальної ендокринології під керівництвом д.м.н., проф. В. В. Полторака вивчені антидіабетичні властивості синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було подано на X, XII Всеукраїнських конференціях молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2012, 2016 pp.), VI, VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (м. Харків, 2012, 2015 pp.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (м. Харків, 2014), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 5 статей у фахових журналах та 7 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

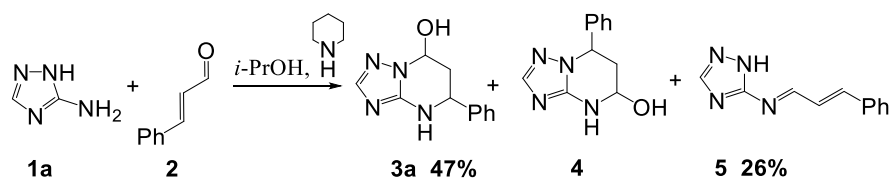
Структура и обсяг роботи. Дисертація викладена на 180 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (202 найменування); містить 84 схем, 31 рисунок та 13 таблиць.

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 тематикою дисертації. Проведено оцінку відомих на момент виконання дослідження методів синтезу піразоло- та 1,2,4-триазолоазинів, які ґрунтуються на реакціях ненасичених карбонільних сполук, їх синтетичних попередників та еквівалентів.

У **другому розділі** розглянуто взаємодію між 3-аміно-1,2,4-триазолами **1a,b**, 3-фенілпропеналем **2** і 4-метилпент-3-ен-2-оном **6** у 2-пропанолі при піперидиновому катализі. Встановлено, що у реакції аміну **1a** з цинамальдегідом **2** окрім описаних раніше¹ триазолопіримідин-7-олу **3a** та азометину **5** утворюється у незначній кількості 5-гідроксипохідна **4**. Співвідношення між сполуками **3a** та **4** складає ~ 10:1 за даними ЯМР ¹H.



При тривалому кип'ятінні азометину **5** у 2-пропанолі з каталітичною кількістю піперидину знов одержано суміш 7- та 5-гідроксипохідних у співвідношенні 1.2:1. Виділити триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-ол **4** без домішки 7-гідрокси ізомера **3a** при перекристалізації з різних розчинників не вдалося. При спробі провести розділення колонковою хроматографією на силікагелі з використанням метанолу як елюенту одержано метиловий етер **4a** з низким виходом. При цьому триазолопіримідин-7-ол **3a** залишається адсорбованим на колонці, його перетворення на відповідний етер потребує більш жорстких умов. Остаточну будову сполук **3a** та **4a** доведено в результаті РСД (рис.1,2).

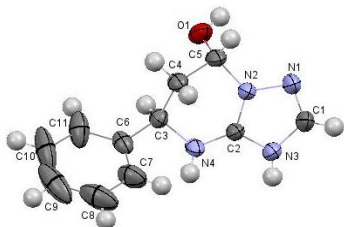


Рис. 1. Молекулярна будова сполуки **3a** за даними РСД

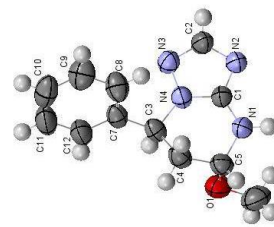


Рис. 2. Молекулярна будова сполуки **4a** за даними РСД

¹ Липсон В.В., Карножицкая Т.М., Шишкина С.В., Шишкин О.В. Туров А.В. Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2009. – Т.58, № 7. – С. 1441-1443.

результатів елементного аналізу з мас-спектром підтвердило наше припущення щодо утворення цієї сполуки у результаті ретророзпаду триазолопіримідину **3a** на аміноазол **1a** і цинамальдегід **2** і подальшого перебігу каскадного процесу між аміном і двома молекулами альдегіду.

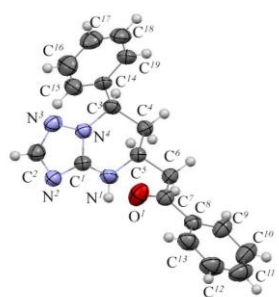
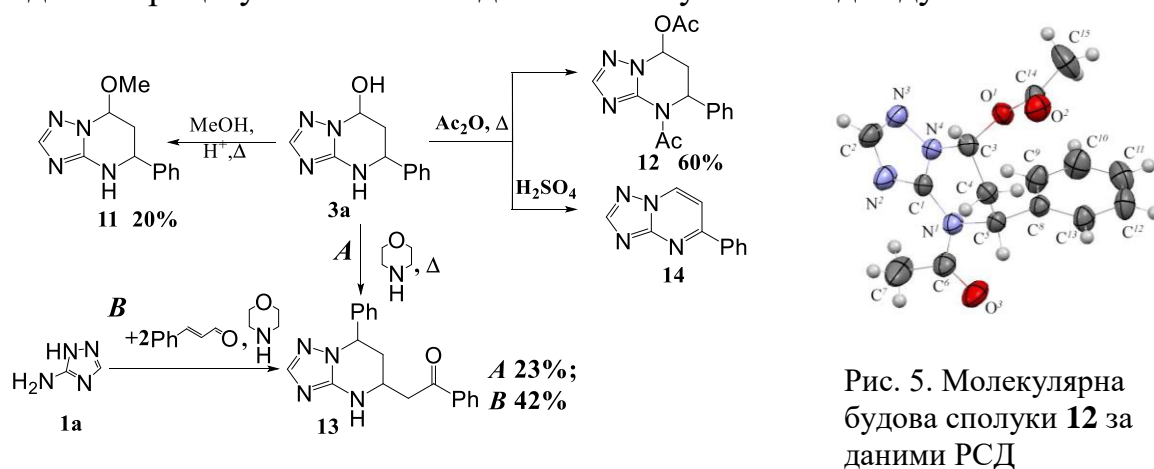
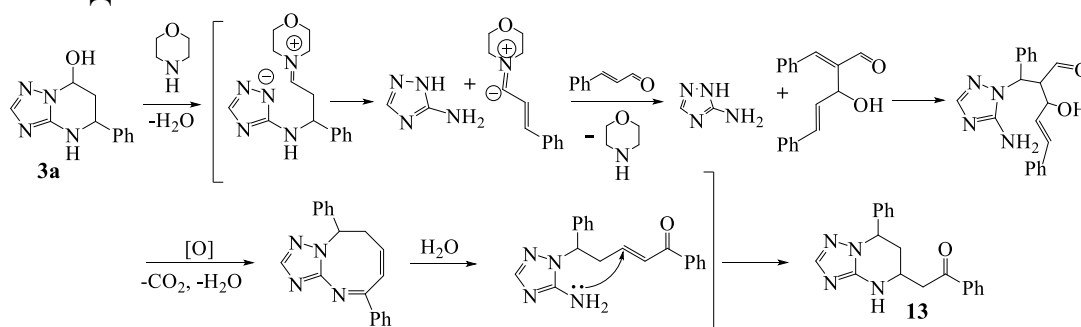


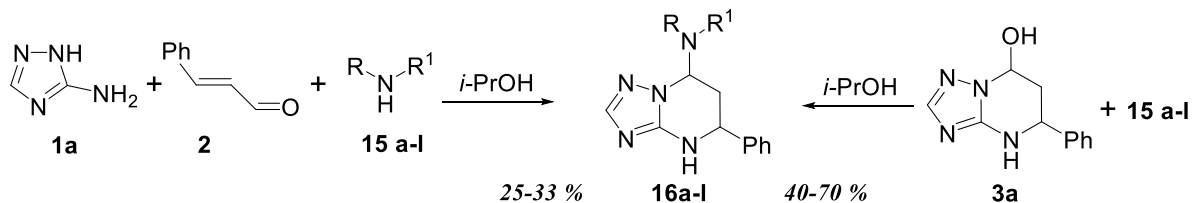
Рис. 6. Молекулярна будова сполуки **13** за даними РСД

При проведенні реакції між аміном **1a** і альдегідом **2** у мольному співвідношенні (1:2) у киплячому морфоліні сполуку **13** одержано із задовільним виходом. РСД монокристалу цієї речовини дозволило однозначно встановити її будову як 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-ону (рис. 6). Виходячи із структури кетону **13** можна запропонувати наступний механізм його утворення з триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a**.



Здійснити дегідратацію сполуки **3a**, перетворивши її на гетероароматичний 5-фенілтриазоло[1,5-*a*]піримідин **14**, вдалося лише при кип'ятінні в ацетатному ангідриді у присутності сульфатної кислоти. При цьому поряд з відщепленням води відбулося й окиснення. У реакціях з первинними та вторинними амінами триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-оли **3a** та **7a** виявляють властивості циклічних аміналю та амінокетону відповідно. Заміна ОН-групи на вторинну або третинну аміногрупу відбувається при тривалому кип'ятінні еквімольних кількостей гідроксипохідної **3a** та відповідного аміну у спиртовому середовищі. Аналогічні результати одержано і у трикомпонентних конденсаціях за участю амінотриазолу **1a**, коричневого альдегіду **2** й амінів **15a-l**, які у даному випадку використовують не у каталітичній, а в еквімольній

кількості. Взаємодія 7-гідрокситриазолопіримідинів з амінами забезпечує кращі виходи, ніж трикомпонентна конденсація, після якої продукти у більшості випадків можна виділити як індивідуальні речовини лише після колонкової хроматографії. Будову і склад сполук **16a-l** доведено спектральними методами, елементним аналізом, а для сполуки **16a** – даними РСД (рис. 7).



16: a $R+R^1=(CH_2)_5$; **b** $R+R^1=(CH_2)_4$; **c** $R+R^1=(CH_2)_2(NMe)(CH_2)_2$;
d $R+R^1=(CH_2)_2(NEt)(CH_2)_2$; **e** $R+R^1=(CH_2)_2(NC_6H_5)(CH_2)_2$; **f** $R+R^1=(CH_2)_2(NC_6H_4-4F)(CH_2)_2$; **g** $R+R^1=CH_2(o-C_6H_4)(CH_2)_2$; **h** $R=R^1=Et$; **i** $R=C(Me)_3$; **j** $R=H$; $R^1=CH_2-Ph$;
k $R=C(CH_3)CH_2-Ph$; **l** $(CH_2)_2(CO)(CH_2)_2$

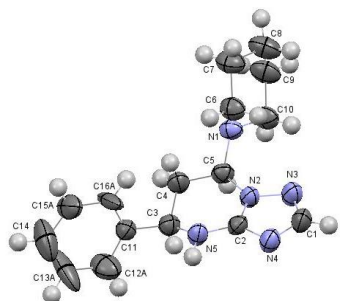
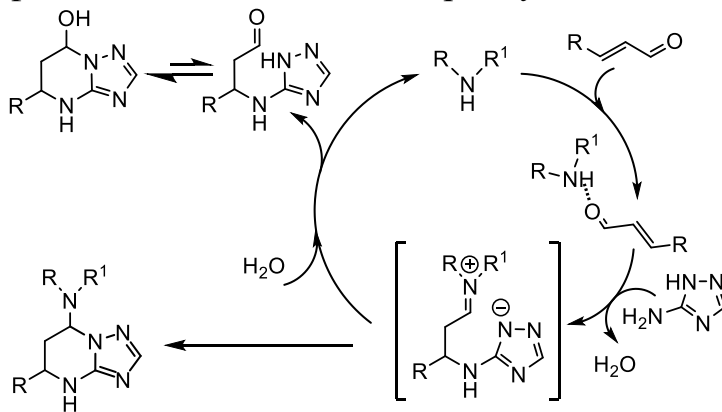


Рис. 7. Будова молекули сполуки **16a** за даними РСД

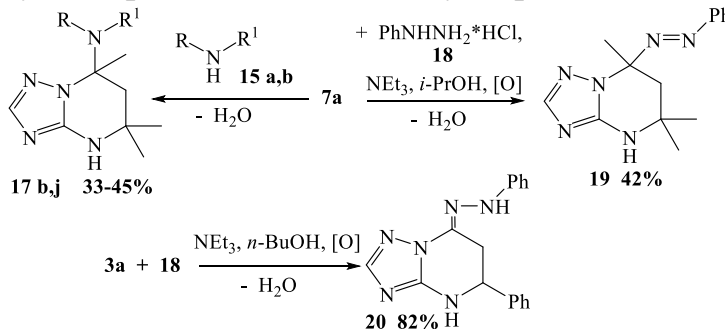
Спектри ЯМР 1H сполук **16** зареєстровані у ДМСО- d_6 , мають складний характер, що обумовлено існуванням цих речовин у вигляді діастереомерних пар через наявність в їх молекулах двох асиметричних атомів карбону C^5 та C^7 . Тому для однозначного віднесення сигналів протонів піримідинового кільця у спектрах ЯМР 1H сполук **16** проведені додаткові експерименти. У спектрі діетиламінопохідної **16h** сигнали CH_2 -групи замісника не перекриваються із сигналами CH_2 протонів тетрагідропіримідинового кільця. Для цієї сполуки зареєстровано спектри у ДМСО- d_6 та C_6D_6 при різних температурах. Їх порівняння засвідчило, що суттєво змінюється при підвищенні температури лише хімічний зсув для синглетів при 7.58 та 7.13 м.ч., що дозволило віднести ці сигнали до протонів груп NH діастереомерної пари. Співвідношення інтенсивностей сигналів, які відповідають різним формам сполуки **16h**, при підвищенні температури у ДМСО- d_6 від $T = 293$ до 353 К залишилося незмінним і складало 3:4. У C_6D_6 сигнали різних протонівмісних груп чітко диференційовані, і на підвищення температури від 293 К до 333 К також реагували лише протони NH-груп. Порівняння спектрів, які одержано у бензолі, зі спектрами у ДМСО- d_6 показує, що співвідношення різних форм сполуки **16h** змінюється при зміні розчинника. У C_6D_6 воно складає 2:1. Для з'ясування природи подвоєння сигналів у спектрах сполуки **16h** було застосовано метод селективного NOE. З метою встановлення зв'язку протона з певним атомом Нітрогену, вивчено величини NOE при насиченні кожного з сигналів з хімічними зсувами при δ 8.31 (мінорний компонент) та δ 7.95 м.ч. (основний компонент). Виявлену картину NOE-відгуків наведено на рис 8. З неї випливає, що в обох формах діетиламінопохідної **16h** існує магнітна взаємодія між протоном NH-групи та орто-протонами фенільного замісника, крім того, відмічено NOE між сигналом протона групи NH і сигналами при δ 4.51 та 3.98 м.ч., останні відповідають хімічному зсуву мети-

ло[1,5-*a*]піримідин-7-олу **3a** з різними амінами, слід зазначити, що електрофільні властивості атома Карбону, зв'язаного з гідроксильною групою, дозволяють проводити заміну цієї групи на вторинну або третинну аміногрупу в умовах надлишку відповідного аміну.



У формалізованому вигляді механізм утворення гідрокси-пхідної та заміни ОН-групи на третинну аміногрупу у присутності вторинного аміну можна подати наступним чином.

5,5,7-Триметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **7a** при тривалому (10 год) витримуванні з еквімольною кількістю піролідину **15b** або бензил-аміну **15j** при 98-100 °C також утворює 7-амінозаміщені похідні **17b,j**.



15 (a) R = H, R¹ = CH₂Ph; (j) R+R¹ = (CH₂)₄

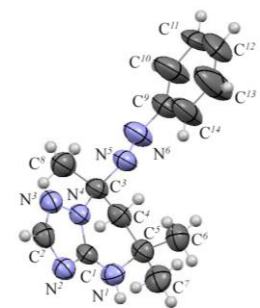
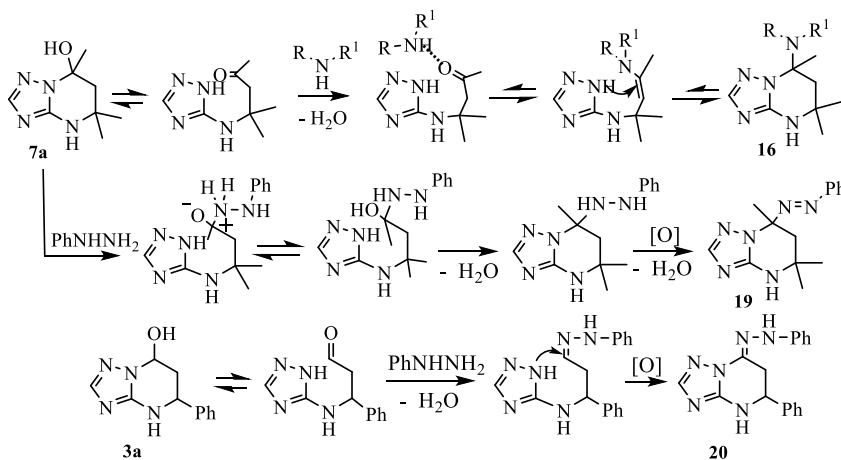


Рис. 12. Будова сполуки **19** за даними РСД

При кип'ятінні у 2-пропанолі триазолопіримідину **7a** з двократним надлишком гідрохлориду фенілгідразину **18** у присутності триетиламіну протягом 22 год одержано сполуку **19**. 5-Фенілтриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол **3a** при кип'ятінні у *n*-бутанолі з надлишком гідрохлориду фенілгідразину **18** у присутності

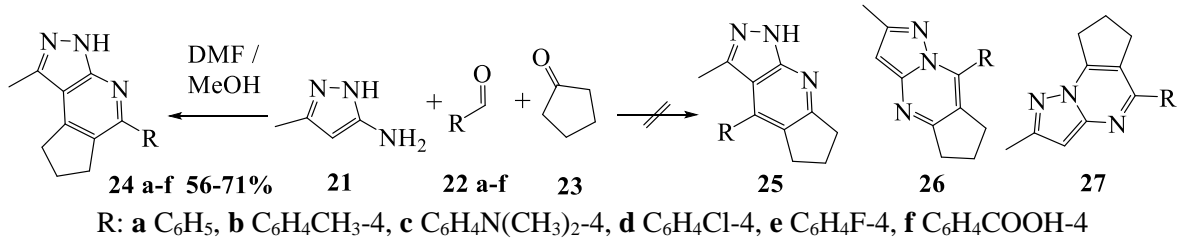


того ж каталізатора протягом 8 год перетворюється на гідразон **20**. Будову гідразону **19** доведено РСД. Виходячи з будови сполук **17b,j**, **19** і **20**, можна запропонувати наступний механізм їх утворення з відповідних гідрокси-пхідних.

Третій розділ присвячено з'ясуванню направленості взаємодії 3-метил- та 3-ізопропіл-5-амінопіразолів з ароматичними, гетероциклічними альдегідами і циклічними СН-кислотами – циклопентаном, циклопентан-1,3-діоном, 1,3-індан-

діоном, циклогексан-1,3-діоном та димедоном у різних умовах, перетворенням продуктів зазначених циклоконденсацій у реакціях алкілування та ацилювання на прикладі 3,7,7-триметил-4-[(*E*)-2-фенілвініл]-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону, а також вивченню антидіабетичних властивостей цієї сполуки.

При кип'ятінні еквімолярних кількостей аміну **21**, альдегідів **22a-f** та цикlopентанону **23** як у ДМФА, так і у метанолі одержані 4-арилзаміщені 3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридини **24a-f**. Сполуки ізомерної будови **25-27** у жодному з експериментів не виявлені.



Будову сполук **24a-f** доведено спектральними методами та РСД монокристалу піразолопіридинону **24a** (рис. 13).

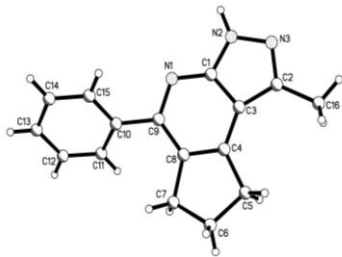
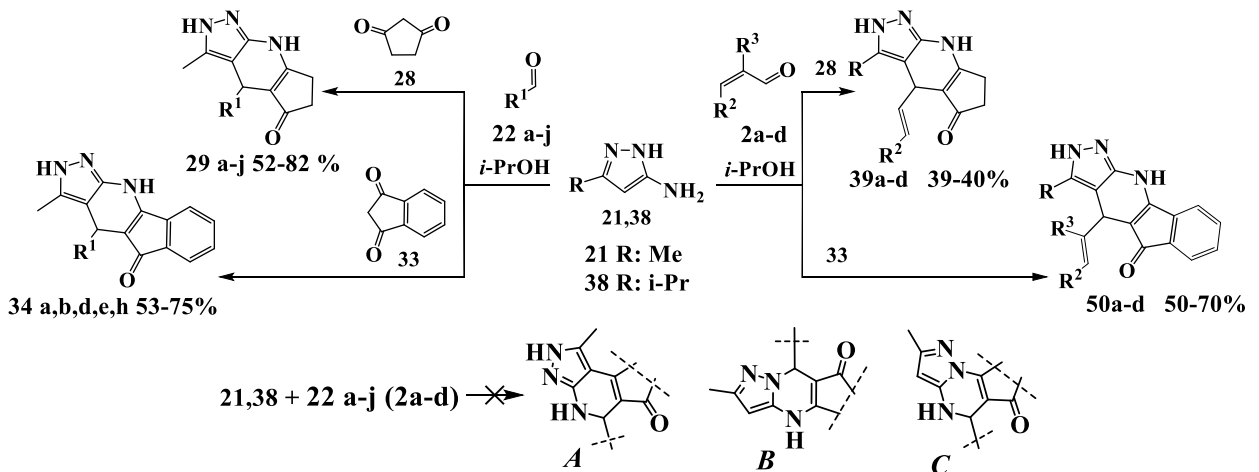


Рис. 13. Молекулярна будова сполуки **24a** за даними РСД

На відміну від реакцій за участю кетону **23** у трикомпонентній конденсації аміноазолу **21** з альдегідами **22a-j**, цинамальдегідами **2a-d** та цикlopентан-1,3-діоном **28** або індандіоном **33**, у 2-пропанолі утворюються піразолопіридинові системи не з ангулярним, а лінійним розташуванням циклів **29, 34, 39, 50**, що доведено даними ЯМР ¹H з використанням NOE експерименту та РСД (рис. 14-16).



22a-j, 29, 34 R: **a** C₆H₅, **b** C₆H₄CH₃-4, **c** C₆H₄OCH₃-4, **d** C₆H₄N(CH₃)₂-4, **e** C₆H₄Cl-4, **f** C₆H₄F-4, **g** C₆H₄COOH-4, **h** C₆H₄NO₂-4, **i** тіофен-2-іл, **j** 1-феніл-3-(4-метоксифеніл)піразол-4-іл
2a-d R¹: **a,d** C₆H₅, **b** C₆H₄OCH₃-4, **c** C₆H₄NO₂-4, R²: **a-c** H, **d** Me;
39 R²: **a-c** Me, **d** *i*-Pr; R¹: **a** C₆H₅, **b** C₆H₄OCH₃-4, **c,d** C₆H₄NO₂-4
50a-d **a,b** R:Me, **c** R:*i*-Pr; **a,b** R¹:C₆H₅, **a,c** R²:H, **b** R²:Me

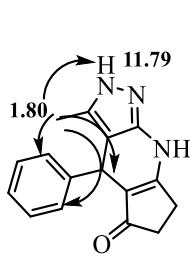


Рис. 14 NOE кореляції сигналів у спектрі ЯМР ^1H сполуки **29a**

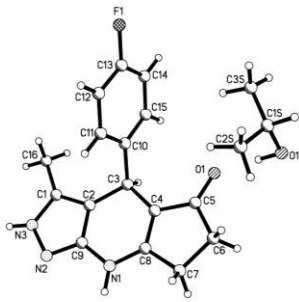


Рис. 15. Молекулярна будова сполуки **29f** за даними РСД

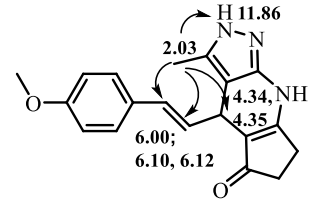
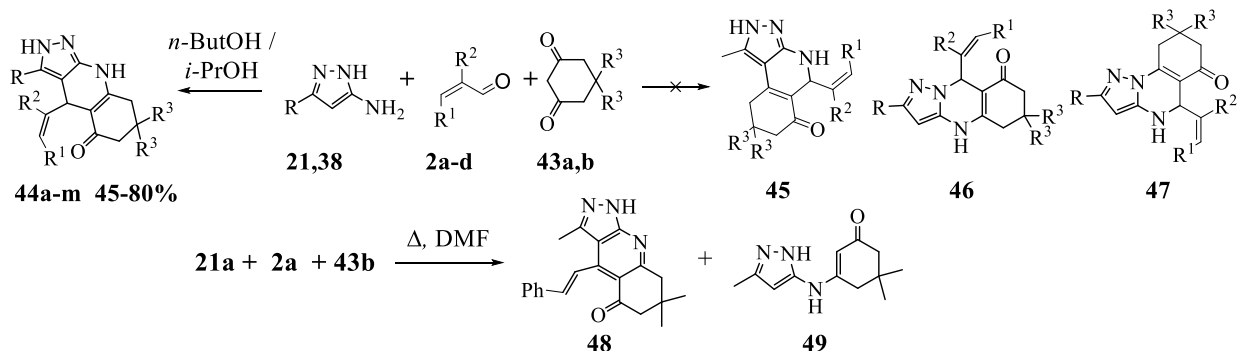


Рис. 16. NOE кореляції сигналів у спектрі ЯМР ^1H сполуки **39b**

При короткотривалому (10-15 хв) кип'ятінні еквімольних кількостей амінів **21,38**, альдегідів **2a-d** і 1,3-дикетонів **43a,b** у *n*-бутанолі або 2-пропанолі одержано хінолінони **44a-m**. При проведенні циклоконденсації між 3-метил-5-амінопіразолом **21**, альдегідом **2a** та димедоном **43b** у киплячому ДМФА в умовах вільного доступу атмосферного кисню поряд зі сполукою **44d** відмічено утворення піразолохінолінону **48** у значній кількості та енамінокетону **49** з низьким виходом. Спроба перетворити останній на піразолохінолінон **44d** при тривалому кип'ятінні з альдегідом **2a** у ДМФА виявилася марною. У реакційній суміші був присутній вихідний енамін **49** із домішкою смол і цинамової кислоти. Отже, сполука **49** не є синтетичним попередником піразолохінолінонів **44**, а утворюється у результаті конкуруючого з циклоконденсацією процесу при проведенні реакції у ДМФА.



21 R: Me, **38** R: *i*-Pr; **2** R¹: **a,d** C₆H₅, **b** C₆H₄OCH₃-4, **c** C₆H₄NO₂-4, R²: **a-c** H, **d** Me; **43, 45 a** R³: H, **b** R³: Me; **44 a** R: Me, R¹: C₆H₅, R²=R³: H; **b** R: Me, R¹: C₆H₄OCH₃-4, R²=R³: H; **c** R: Me, R¹: C₆H₄NO₂-4, R²=R³: H; **d** R=R³: Me, R¹: C₆H₅, R²: H; **e** R=R³: Me, R¹: C₆H₄OCH₃-4, R²: H; **f** R=R²=R³: Me, R¹: C₆H₅; **g** R=R³: Me, R¹: C₆H₄NO₂-4, R²: H; **h** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₅, R²=R³: H; **i** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₄OCH₃-4, R²=R³: H; **j** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₄NO₂-4, R²=R³: H; **k** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₅, R²: H, R³: Me; **l** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₄OCH₃-4, R²: H, R³: Me; **m** R: *i*-Pr, R¹: C₆H₄NO₂-4, R²: H, R³: Me

Про утворення у розглянутій конденсації також структур не ангулярної **45, 47**, а лінійної будови **44,46** свідчить наявність у спектрах ЯМР ^1H резонансу протонів групи NH та СН дигідроазинового циклу у вигляді синглету з δ 9.6 і дублета 4.6 м.ч. відповідно. Зробити вибір між дигідропіридиновими **44** та піримідиновими **47** системами на користь перших дозволяє відсутність у спектрах сполук **44a-m** сигналу C⁴N протона піразольного циклу.

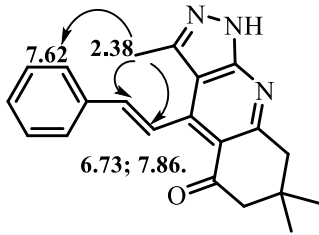


Рис. 17. NOE кореляції сигналів у спектрі ЯМР ^1H сполуки **48**

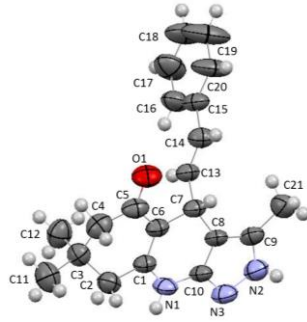
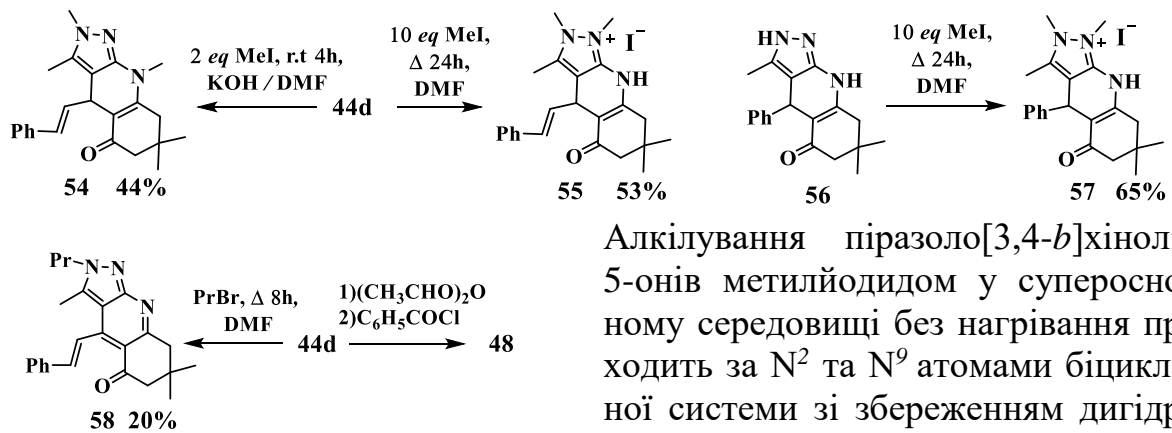


Рис. 18. Молекулярна будова сполуки **44d** за даними РСД

Висновок щодо існування сполуки **48** у середовищі ДМСО- d_6 у таутомерній формі N^1H ґрунтується на результатах NOE експерименту (рис. 17). Піразолохінолінон **44d** у кристалах присутній у N^2H формі згідно РСД (рис. 18).

Хімічні перетворення синтезованих речовин у реакціях алкілювання та ацилювання вивчені нами на прикладі піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів **44d** та **56**.



Алкілювання піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів метилйодидом у суперосновному середовищі без нагрівання проходить за N^2 та N^9 атомами біциклічної системи зі збереженням дигідро-структури піридинового кільця.

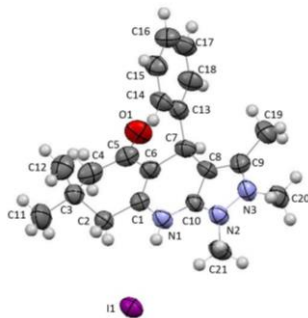


Рис. 19. Молекулярна будова сполуки **57** за даними РСД

При тривалому кип'ятінні у ДМФА з 10 кратним надлишком метилйодиду алкілювання відбувається за атомами N^1 та N^2 з утворенням солей **55** та **57**. Остаточний висновок щодо будови сполук **55** та **57** зроблено на основі РСД монокристалу солі **57** (рис. 19). Алкілювання піразолохінолінону **44d** 1.2 мольним надлишком пропілброміду при 8 год кип'ятінні у ДМФА в умовах вільного доступу атмосферного кисню завершується утворенням сполуки **58**. Продукт гетероароматизації **48**, а не ацилювання, одержано при взаємодії хінолінону **44d** з ацетатним ангідридом і бензоїлхлоридом.

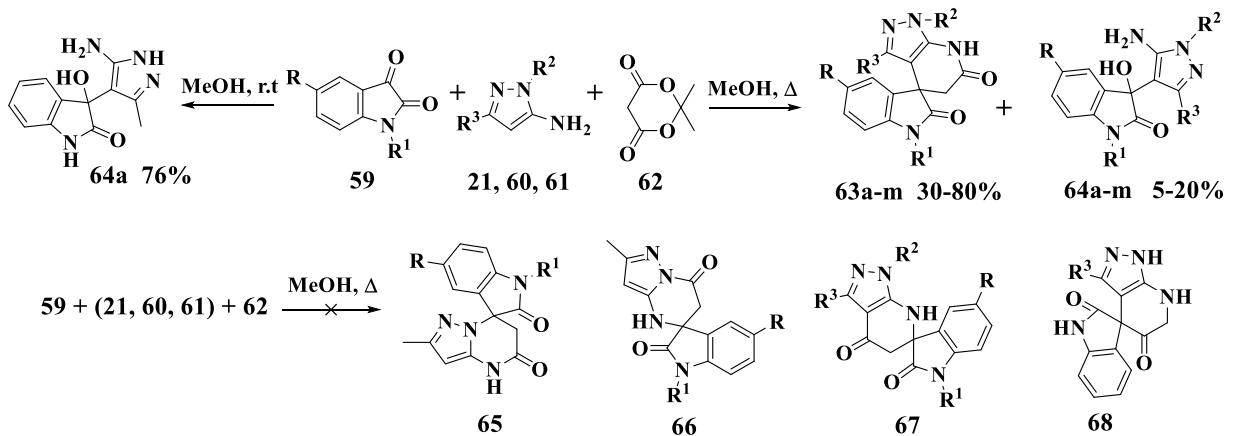
З метою пошуку нових речовин з антидіабетичними властивостями, придатних для створення на їх основі пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), що супроводжується ожирінням, шляхом попереднього скринінгу *in silico* методом молекулярного докінгу на 3D моделях 11β -гідроксистероїддегідрогенази 1 (11β -HSD1) людини та експериментальних тварин з більш ніж 20 тисяч структур з різних рядів азолоазинів нами відібрані дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінони із алкільною групою та арилвінільним замісником при C^3 та C^4 атомах біциклу відповідно, які виявили найбільшу спорідненість до вказаної мішені (розрахований вигравш в енергії

при утворенні комплексу з 11 β -HSD1 $E_{Doc} = -8.7 - (-10.3)$ ккал/моль). За результатами первинних фармакологічних випробувань гострої токсичності, антиоксидантної (*in vitro*) та гіпоглікемізуючої (*in vivo*) активності піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів **44a-m**, відібрано низькотоксичну (5 клас токсичності) сполуку – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-он **44d** – перспективну для подальшого дослідження її специфічної антидіабетичної дії у експериментальних тварин з моделями ЦД2, що супроводжується ожирінням та інсулінорезистентністю. Для забезпечення розширеного доклінічного вивчення сполуки **44d** було відпрацьовано методику її синтезу, яка гарантує стабільну якість субстанції (≥ 98 % вмісту основної речовини), що підтверджено методом ВЕРХ.

На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування верифіковано виразні гіпоглікемічні, інсуліно-сенсibiliзуючі ефекти сполуки **44d**, а також достовірне зниження маси абдомінального жиру, як загального, так і за окремими фракціями за умов її 14-денного перорального використання у дозі 50 мг/кг. Ці ефекти були на рівні або трохи поступалися дії препарату порівняння метформіну.

У **четвертому розділі** обговорено направленість взаємодії 5-амінопіразолів з ізатинами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном у різних умовах.

При кип'ятінні еквімольних кількостей ізатинів **59** з амінами **21**, **60**, **61** та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) **62** у метанолі протягом 1.5-3.5 год одержані суміші сполук **63a-m** та **64a-m**, які розділено кристалізацією. При збільшенні тривалості кип'ятіння до 4.5 год спостерігалася суттєве зниження виходу обох продуктів реакції. При проведенні реакції за участю ізатину, аміну **21** та діоксан-4,6-діону **62** при кімнатній температурі протягом 2 год одержано сполуку **64a** з виходом 76 %. Ізомерні спіроазолоазини **65-67** у жодному з експериментів за участю аміну **21** так само, як і піразолопіридинони **67**, **68** у реакціях N^1 -арилзаміщених амінів **60,61** не виявлені.



21, 59, 60, 61, 63, 64: **a** $R=R^1=R^2:H, R^3:Me$; **b** $R=R^3:Me, R^1=R^2:H$; **c** $R=R^2:H, R^1=R^3:Me$; **d** $R=R^1=R^3:Me, R^2:H$; **e** $R:OCF_3, R^1=R^2:H, R^3:Me$; **f** $R:F, R^1=R^2:H, R^3:Me$; **g** $R:Cl, R^1=R^2:H, R^3:Me$; **h** $R=R^3:Me, R^1:H, R^2:Ph$; **i** $R:Me, R^1:H, R^2:Ph, R^3:4-MeO-C_6H_4$; **j** $R:OCF_3, R^1:H, R^2:Ph, R^3:4-MeO-C_6H_4$; **k** $R:F, R^1:H, R^2:Ph, R^3:4-MeO-C_6H_4$; **l** $R:Br, R^1:H, R^2:Ph, R^3:4-MeO-C_6H_4$; **m** $R:Br, R^1:Me, R^2:Ph, R^3:4-MeO-C_6H_4$

Відсутність у спектрах ЯМР ^1H сполук **63** сигналів C^4H протона піразольного циклу та групи NH_2 і наявність резонансу трьох груп NH для сполук **63a-g** у слабкому полі з δ 10.4, 10.5, 11.9 (у спектрах **63h-m** двох груп NH при 10.7, 10.9) та АВ системи протонів CH_2 фрагмента при 2.5-2.8 м.ч. ($J = 16$ Гц) свідчить на користь утворення піразолопіридинової **63**, а не піримідинових **65**, **66** систем. У випадку N^1 заміщених 5-амінопіразолів **60**, **61** утворення

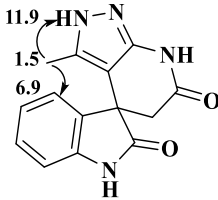
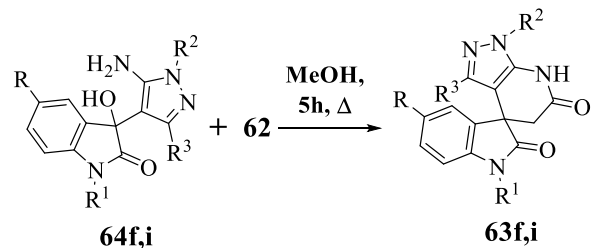


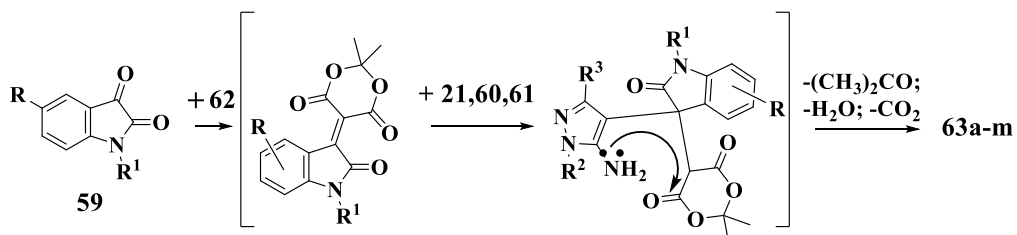
Рис. 20. NOE кореляції сигналів у спектрі ЯМР ^1H сполуки **63a**

піримідинових похідних **65**, **66** неможливо. Висновок щодо розташування 2-оксіндольного замісника відносно піразольного циклу та існування сполук **63a-m** у середовищі DMCO-d_6 у таутомерній формі N^2H ґрунтується на результатах експерименту NOE за участю похідної **63a** (рис. 20). Остаточно будову спіросполук **63** встановлено за результатами РСД для монокристалу речовини **63b**. У спектрах ЯМР ^1H адуктів **64a-m** відсутній сигнал C^4H протона піразольного циклу при 5.8-6.0 м.ч. та наявні розширені синглети групи NH_2 з δ 4.4-5.5 та групи OH δ 6.3-6.7 м.ч., що свідчить на користь їх будови як 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів.

У мас-спектрах сполук **64a-m** присутні піки відповідних молекулярних іонів. Кип'ятінням з CH -кислотою **62** сполук **64f,i** протягом 6 год у спиртовому середовищі одержано спіропохідні **63f,i** з низькими виходами з-за осмолення реакційних сумішей. Втім в них методом ТШХ зафіксовано присутність слідової кількості вихідних адуктів **64f,i**.



Отже, механізм утворення спіросполук **63** полягає у каскаді перетворень за Кньовенагелем та Міхаелем з подальшою циклоконденсацією адукту Міхаеля, що веде до формування азинового циклу і супроводжується елімуванням ацетону, CO_2 та H_2O . Поряд з цим має місце конкуруючий процес нуклеофільного приєднання амінопіразолу до ізатину, який обумовлює появу у реакційній суміші 3-гідрокси-2-оксіндолінів **64**. Ці сполуки можуть зазнавати ретророзпаду на вихідний аміноазол й ізатин при тривалому кип'ятінні у присутності CH -кислоти **62**. Ймовірно, різниця у швидкостях між двома процесами, з одного боку конденсації ізатинів **59** з діоксан-4,6-діоном **62** за Кньовенагелем, з іншого – нуклеофільної атаки амінопіразолами атома Карбону $\text{C}=\text{O}$ групи в ізатинах з утворенням сполук **64** і дуже повільного їх ретророзпаду на вихідні компоненти і визначає втрату регіоселективності у розглянутих доміно-реакціях.



ВИСНОВКИ

У роботі вирішено питання щодо спрямованості взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу і 5-амінопіразолів з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попередниками – карбонільними сполуками і циклічними СН-кислотами – в залежності від умов проведення процесу, а також розширено набір відомостей щодо властивостей частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та -4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів і на цій основі виявлено нові шляхи їх хімічної модифікації.

1. У реакціях 3-аміно-1,2,4-триазолів з 3-фенілпропеналем в умовах піперидинового каталізу спостерігається відсутність селективності атаки електрофільних центрів у молекулі єналю з боку аміноазолів, що приводить до утворення суміші ізомерних тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5- та -7-олів з азометином, а у випадку 4-метилпент-3-ен-2-ону в аналогічній реакції поряд з триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олом присутній продукт алкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу за атомом N¹, не здатний до подальшої циклізації в азолопіримідин.

2. 5-Фенілтетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу притаманні властивості і спиртів, і циклічних аміналю й амінокетону відповідно, що підтверджується здатністю до утворення етерів та естерів, а також взаємодією з амінами і гідразинами. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол при кип'ятінні у морфоліні зазнає ретророзпаду і перетворюється на 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)-етан-1-он.

3. Взаємодія 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу з амінами гетероциклічного та ароматичного рядів, а також трикомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем і надлишком аміну приводить до 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Наявність у структурі цих сполук двох асиметричних атомів C⁵ та C⁷ обумовлює існування їх у вигляді двох діастереомерів, співвідношення яких у розчинах визначається відмінностями у розчинності індивідуальних форм, а не специфікою перебігу реакцій їх утворення.

4. Доміно-реакції 3-алкіл-5-амінопіразолів з ароматичними, гетероциклічними альдегідами та циклоалканонами регіоселективні і завершуються утворенням піразоло[3,4-*b*]піридинових систем. Втім різна направленість формування піридинового циклу у реакціях за участю циклопентанону та циклічних 1,3-дикетонів обумовлена відмінністю інтермедіатів, що утворюються на проміжних стадіях процесу. При формуванні дигідропіридинового циклу за участю 1,3-дикетонів і альдегідів карбонільна група проміжних α,β -ненасичених кетонів взаємодіє з 5-аміногрупою аміноазолу, що приводить до конденсованих систем з лінійним, а не ангулярним, як у випадку циклопентанону, розташуванням циклів. В реакціях за участю циклопентанону й альдегідів

інтермедіатами виступають азометини, які при взаємодії з циклопентаноном утворюють піразоло[3,4-*b*]піридини ангулярної будови.

5. Алкілування 3,7,7-триметил-4-феніл- та -(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів метилйодидом у суперосновному середовищі без нагрівання проходить за N^2 та N^9 атомами біциклічної системи зі збереженням дигідроструктури піридинового кільця. При тривалому кип'ятінні у ДМФА з 10 кратним надлишком метилйодиду алкілування відбувається за атомами N^1 та N^2 піразольного циклу і веде до утворення 1,2,3,7,7-пентаметил-5-оксо-4-феніл- та -(фенілвініл)2,4,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-9-іум йодидів.

6. У реакціях 5-амінопіразолів, ізатинів і 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону спостерігаються два конкуруючих напрямки взаємодії ізатину з нуклеофілами. Один з них у результаті приєднання C^4 реакційного центра амінопіразолу до карбонільної групи ізатину приводить до 3-(5-амінопіразол-4-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів. А інший – конденсація ізатину з діоксан-4,6-діоном за Кньюенагелем – започатковує каскадний процес, який завершується утворенням переважних продуктів реакції – піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів.

7. Виразні гіпоглікемічні, інсулінсенсibiliзуючі ефекти 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону, а також достовірне зниження маси абдомінального жиру, як загального, так і за окремими фракціями, за умов 14-денного перорального використання цієї сполуки у дозі 50 мг/кг, верифіковано на моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування. Ці ефекти були на рівні або трохи поступалися дії препарату порівняння метформіну.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Домино-реакции 3-метилпиразол-5-амин с арил(гетарил)альдегидами, циклопентаноном, циклопентан-1,3-дионом и индан-1,3-дионом / В.В. Липсон, В.В. Бородин, Н.И. Земляная, М.Г. Широкова, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Д.С. Софронов // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 5. – С. 714-721. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук.*

2. Циклоконденсации 3-алкилпиразол-5-аминов с 3-арилпроп-2-енальями и циклическими 1,3-дикетонами / Н.И. Земляная, В.В. Бородин, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Д.С. Софронов, В.В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53, вып. 4. – С. 576-585. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus) *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

3. Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону – нової біологічно активної спо-

луки з комплексною антидіабетичною дією / Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія". – 2017. – вип. 29 (52). – С. 53-60. *Здобувачкою оптимізовано методику синтезу цільової сполуки, здійснено синтез декількох її серій для проведення фармакологічних випробувань, підготовлено статтю до друку.*

4. Синтез и химические превращения 5-алкил(фенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов / Н.И. Земляная, Т.М. Карножицкая, В.И. Мусатов, И.С. Коновалова, С.В. Шишкіна, В.В. Ліпсон // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54, вип. 8. – С. 1227-1235. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus) *Здобувачкою здійснено синтез цільових сполук, вивчено їх хімічні властивості, доведено будову спектральними методами, підготовлено статтю до друку.*

5. Доміно-реакції ізатинів з 5-амінопіразолами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном / Н.І. Земляна, Т.М. Карножицька, Т.Л. Павловська, О.В. Мазепа, В.І. Мусатов, В.В. Ліпсон // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2018. – Т. 16, вип.4(64). – С. 3-10. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*

6. Земляная, Н. И. Синтез и превращения 5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012 р. : тези доп. – Харків, 2012. – С-13. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

7. Synthesis and chemical properties of partially hydrogenated hydroxyl 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / N. Zemlyanaya, T. Karnozhitskaya, V. Borodina, V. Lipson, M. Shirobokova, S. Shishkina, N. Zavadskaya, I. Gella // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012»: VI International Conference, 12-16 November 2012: abstracts – Kharkiv, 2012. – P-90. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

8. Земляна, Н. І. Синтез та хімічні перетворення частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олів / Н.І. Земляна, В.В. Ліпсон, Т.М. Карножицька // XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю Національної академії наук України, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці, 2013. – С-60. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

9. Пошук нових структурних типів інгібіторів ферменту 11 β -HSD1 – потенційних антидіабетичних засобів / В.В. Ліпсон, Ф.Г. Яременко, В.В. Полторак, О.І. Гладких, Н.С. Красова, Ж.А. Лещенко, Н.І. Земляна, М.Л. Бабак, О.М. Петрова, Т.О. Зубатюк // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : Українська наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна. 24 - 25 квітня 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 55. *Здобувачкою здійснено синтез 4-арилвініл-2H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4H,6H,9H)-онів.*

10. Three component reactions of 3-methyl-5-aminopyrazole with aryl(hetaryl)-aldehydes and cyclic CH-acids / N.I. Zemlyanaya, V.V. Borodina, M.G. Shirobo-kova, V.I. Musatov, S.V. Shishkina, V.V. Lipson // «Chemistry of Nitrogen Con-taining Heterocycles, CNCH-2015»: VII International Conference, 9-13 November 2015, – Kharkiv, 2015. – P-23. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

11. Земляна, Н.І. Трикомпонентна конденсація 3-метилпіразол-5-аміну з арил(гетарил)альдегідами, циклопентаноном, циклопентан-1,3-діоном та ін-дан-1,3-діоном / Н. І. Земляна, В.В. Липсон // XII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 11-13 травня 2016 р. : тези доп. – Харків, 2016. – С. 10. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та представлено доповідь.*

12. Земляна, Н.І. Синтез, хімічні перетворення і антидіабетичні власти-вості 7,8-дигідро-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів / Н.І. Земляна, В.В. Липсон, В.В. Бородіна, В.І. Мусатов, Н.С. Красова, О.І. Гладких // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 118. *Здобувачкою здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

АНОТАЦІЯ

Земляна Н. І. Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфа-тичних єнонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний уні-верситет імені В.Н. Каразіна, Харків, 2019.

У дисертаційній роботі досліджено направленість взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу й 5-амінопіразолів з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попе-редниками – карбонільними сполуками і циклічними СН-кислотами – в залеж-ності від умов проведення процесу, а також розширено набір відомостей щодо властивостей частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та -4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів і на цій основі виявлено нові шляхи їх хімічної модифікації. Розроблено способи син-тезу раніше не описаних 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідин-7-олів, 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- та 5,5,7-триме-тил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, нових похідних 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 3,7,7-триметил-4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,6,7,8-тетра-гідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів у тому числі на основі багатокомпонентних конденсацій, які ха-рактеризуються високою регіоселективністю. Показано, що 5-фенілтетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу та 5,5,7-триметилтетрагідро[1,2,4]триазо-ло[1,5-*a*]піримідин-7-олу, притаманні властивості і спиртів, і циклічних аміналю й амінокетону відповідно, що підтверджується здатністю до утворення етерів та

естерів, а також взаємодією з амінами і гідразинами. Наявність у структурі 7-амінозаміщених триазоло[1,5-*a*]піримідинів двох асиметричних атомів С⁵ та С⁷ обумовлює існування їх у вигляді двох діастереомерів. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол при кип'ятінні у морфоліні зазнає ретророзпаду і перетворюється на 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-он. Розроблені методи синтезу і модифікації азолазинів застосовано при виготовленні сполук, призначених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичної активності. На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів доведено наявність певних специфічних антидіабетичних властивостей у 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону.

Ключові слова: 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-амінопіразол, карбонільні сполуки, циклічні СН-кислоти, азолазини, доміно-реакції, регіоселективність, хімічні властивості, антидіабетична активність.

АННОТАЦІЯ

Земляная Н. И. Конденсированные гетероциклы – продукты взаимодействия алифатических енонов с 3-амино-1,2,4-триазолом и 5-аминопиразолом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, 2019.

В диссертационной работе исследована направленность взаимодействия 3-амино-1,2,4-триазола и 5-аминопиразолов с алифатическими енонами и их синтетическими предшественниками – карбонильными соединениями и циклическими СН-кислотами – в зависимости от условий проведения процесса, расширен набор сведений о свойствах частично гидрированных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов, 3,7,7-триметил-4-фенил- и -4-(фенилвинил)-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-онов, и выявлены новые пути их химической модификации. Разработаны способы синтеза ранее не описанных 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олов, 7-амінозамещённых 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- и 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, новых производных 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинов, 3,7,7-триметил-4-(арилвинил)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онов, 3-алкіл-4-арилвинил-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онов, 3-алкіл-4-арилвинил-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онов, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонов, в том числе на основе многокомпонентных высокорегіоселективных конденсаций. Показано, что 5-феніл- и 5,5,7-триметилтетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-олу, присущи свойства как спиртов, так и циклических аминаля и аминокетона соответственно, что подтверждается способностью к образованию простых и сложных эфиров, взаимодействием с аминами и гидразинами. 5-Феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ол при кипячении в морфоліне претерпевает ретрораспад и превращается в 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагід-

ро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)етан-1-он. Разработанные методы синтеза и модификации азолоазинов применены при изготовлении соединений, предназначенных для фармакологической оценки их антидиабетической активности. На модели экспериментального сахарного диабета 2 типа у крыс доказано наличие специфических антидиабетических свойств у 3,7,7-триметил-4-(фенилвинил)-2,4,6,7,8,9-гексагидро-5*H*-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5-она.

Ключевые слова: 3-амино-1,2,4-триазол, 5-аминопиразол, карбонильные соединения, циклические СН-кислоты, азолоазины, домино-реакции, региоселективность, химические свойства, антидиабетическая активность.

ABSTRACT

Zemlyana N. I. Condensed heterocycles – products of the interaction of aliphatic enons with 3-amino-1,2,4-triazole and 5-aminopyrazole. – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The study is dedicated to the investigation of the direction of the interaction of 3-amino-1,2,4-triazole and 5-aminopyrazole with aliphatic enones and their synthetic precursors – carbonyl compounds and cyclic CH-acids depending on the synthesis conditions. Information on chemical properties of partially hydrogenated 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-ols, 3,7,7-trimethyl-4-phenyl- and -4-(phenylvinyl)-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline-5-on has also been expanded, and new methods of chemical modification on its basis were identified. Methods for the synthesis of previously not described 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-oles, 7-aminosubstituted 5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro- and 5,5,7-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, new derivatives of 1-methyl-5-aryl-3,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, 3,7,7-trimethyl-4-(arylvinyl)-5*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline-5-ones, 3-alkyl-4-arylvinyl-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridine-5(2*H*)-ones, 3-alkyl-4-arylvinyl-4,10-dihydroindeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridine-5(2*H*)-ones, pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-4-spiroindolinones, based on highly selective multicomponent condensations, have been developed. 5-Phenyl- and 5,5,7-trimethyltetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole have been shown to possess properties of both alcohols and cyclic aminals and amino ketones, respectively, as evidenced by the ability to form ethers and esters, as well as by interaction with amines and hydrazines. 5-Phenyltetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ole by refluxing in morpholine undergoes retro cleavage and turns into 1-phenyl-2-(7-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl)ethan-1-one. The developed methods of the synthesis and modification of azoloazines have been used in the output of samples of compounds intended for pharmacological tests. Specific antidiabetic properties have been experimentally proved for the compound 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(4*H*,6*H*,9*H*)-one using the model of diabetes mellitus type 2 in rats.

Key words: 3-amino-1,2,4-triazole, 5-aminopyrazole, cyclic CH-acids, carbonyl compounds, azoloazines, domino-reactions, chemical properties, regioselectivity, chemical properties, anti-diabetic activity.