

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Седаш Юрій Володимирович**

УДК 547.859.1

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**«Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з СН-кислотами та карбонільними сполуками»**

02.00.03 – органічна хімія  
(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Ю.В. Седаш  
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:  
Горобець Микола Юрійович,  
кандидат хімічних наук, старший дослідник

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Седаш Ю.В.* Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з СН-кислотами та карбонільними сполуками. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

До переваг багатокомпонентних реакцій відноситься одночасне формування декількох ковалентних зв'язків, що зумовлює утворення складної органічної структури в одну стадію в одному реакторі. До того ж, такі реакції часто дають більш високі виходи у порівнянні з постадійними альтернативними підходами, зберігають час, таким чином забезпечуючи кращу технологічність процесів, що важливо для впровадження синтетичних методів у виробництво. У випадку використання поліфункціональних вихідних сполук з нееквівалентними реакційними центрами у зазначених реакціях розширюється можливість генерації молекулярного різноманіття, адже такі взаємодії можуть приводити до різних продуктів залежно від умов реакції. З іншого боку, це може зумовити втрату селективності взаємодії. Тому актуальним завданням є пошук важелів керування селективністю багатокомпонентних реакцій, особливо за участю поліфункціональних вихідних сполук. Очевидно, що для керування селективністю таких складних взаємодій з метою розширення меж їх застосування необхідно розуміти механізми реакцій, а також визначити чинники, що приводять до того чи іншого продукту.

Саме до вказаних реакцій належить модифікована реакція Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу. Формально вона

може приводити до утворення якнайменш восьми продуктів різної направленості – двох рядів ізомерів тетрагідро- і дигідропіримідинових похідних. На час постановки завдання цієї дисертаційної роботи у літературі були дані про виділення або фіксацію у реакційній суміші лише чотирьох з цих ізомерів, які утворюються під впливом різних специфічних факторів, включаючи природу вихідних сполук та умови проведення реакції. Один з типів продуктів описано у переважній кількості публікацій, тому його можна вважати продуктом класичної направленості. У цій роботі ми знайшли, вивчили і раціоналізували нову альтернативну спрямованість взаємодії з утворенням ще двох нових типів продуктів, похідних тетрагідропіримідину.

**Метою даної роботи** є встановлення закономірностей перебігу багатокомпонентних взаємодій на кшталт реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу, що проходять за альтернативною направленістю з утворенням тетрагідропіримідинового кільця, в якому альдегідна група приєднана до екзоциклічного атома азоту 3-аміно-1,2,4-триазолу. У той час, як у випадках класичної направленості, відомих з літератури до початку цього дослідження, альдегідна група приєднується до ендоциклічного атома азоту в положенні 2 триазолу. До предмету дослідження відносяться вихідні сполуки: 3-аміно-1,2,4-триазоли, карбонільні СН-кислоти, кетони або похідні ацетооцтового естеру та саліцилового альдегіду. Розвиток дослідження, а саме вивчення впливу реакційних умов, хемо-, регіо- та стереоселективності та механізму реакцій, зумовили розширення предмету дослідження та включення у нього ароматичних альдегідів, що не мають 2-гідроксигрупи, а також 2,3-дигідрофурану та 3,4-дигідро-2*H*-пірану. Для отримання практично значимих результатів до цілей дослідження додано створення загальних методів синтезу похідних нових гетероциклічних систем, рядів 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцину та (5'*S*,6'*R*,7'*S*)-7'-гідрокси-5'-арил-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-ону.

З літератури відомо про особливу поведінку саліцилового альдегіду в реакції Біджинеллі, де взаємодія не зупиняється на стадії утворення класичного похідного дигідропіримідину, а відбувається приєднання 2-гідроксильної групи саліцилового альдегіду за подвійним зв'язком гетероциклу з утворенням похідних метанобензоксадіазоцинів. Також при використанні 3-аміно-1,2,4-триазолу в Біджинеллі-подібних перетвореннях найбільш очікуваним напрямком взаємодії є формування похідних 7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину в яких альдегідна компонента приєднана до гідразинного ендоециклічного атома азоту триазолу (класична направленість). Однак нами встановлено, що при використанні ацетону в реакції з 3-амінотриазолом та саліциловими альдегідами у м'яких умовах (при 40°C) утворюються продукти кінетичного контролю реакції, похідні 5-арилтетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідину, в яких альдегідна компонента приєднується до екзоциклічної аміногрупи 3-амінотриазолу (альтернативна направленість). Використання жорстких умов, мікрохвильового нагріву при 150 °C, приводить до утворення похідних 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцинів, також продуктів альтернативної направленості взаємодії.

Умови синтезу похідних бензоксадіазоцинів вдалося узагальнити, синтезувавши ряд сполук з використанням ацетону, заміщених саліцилових альдегідів та 5-*R*-3-амінотриазолів. Переважно спостерігалися середні виходи, але продукти виділялися з реакційної суміші з високою чистотою у вигляді кристалічних осадів. Донорна метоксигрупа в альдегіді, безпосередньо спряжена з формільною групою у поєднанні з акцепторними замісниками в 5-*R*-3-амінотриазолі, ускладнює або навіть унеможлиблює утворення продуктів трикомпонентної взаємодії.

Метилетилкетон реагує з утворенням суміші з трьох ізомерів, а *ізо*-пропілметилкетон або *n*-метилацетофенон дають очікувані продукти, але при підвищеній температурі з використанням трифлату скандію як каталізатору та зі

зниженими виходами. В усіх випадках було отримано продукти альтернативної направленості.

Урізноманітнити продукти кінетичного контролю з застосуванням заміщених саліцилових альдегідів не вдалося через те, що основи Шиффа, які виділялися у вигляді осадів, важко вступали у подальшу реакцію з ацетоном при невисоких температурах. Підвищення температури прискорювало процес, але серед продуктів реакції спостерігалися продукти термодинамічного контролю реакції, похідні бензоксадіазоцинів. Лише в одному додатковому випадку вдалося отримати індивідуальну похідну 5-арил-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідину – при використанні 5-бром-2-гідрокси-3-метоксибензальдегіду.

Ацетооцтовий естер у реакції з амінотриазолом та саліциловим альдегідом дає аналогічний тетрагідротриазолопіримідин, який у розчині ДМСО повільно епімеризується за рахунок рухливості протону, розташованому поряд з карбонільною групою у положенні 6-СН піримідинового циклу, утворюючи рівноважну суміш ізомерів. Це унеможлиблює встановлення стереохімії формування тетрагідропіримідинового циклу, що є необхідним для висвітлення механізму нової реакції.

Схожа взаємодія описана в літературі з використанням бензальдегідів у водному середовищі при кімнатній температурі, де продуктам реакції приписували структуру 7-арил-тетрагідротриазолопіримідинів. Натомість нами було показано, що у м'яких умовах, аналогічно використанню саліцилового альдегіду, як в етанолі у присутності HCl при 40°C, так і у воді при кімнатній температурі утворюються лише 5-арил-тетрагідротриазолопіримідини. Також було показано, що у жорстких умовах (мікрохвильовий нагрів у EtOH при 120°C або кип'ятіння у ДМФА) ці продукти альтернативної направленості зазнають дегідратації з перегрупуванням на класичні 7-арил-дігідротриазолопіримідини.

Для запобігання епімеризації з метою отримання стабільних продуктів у подібних взаємодіях та можливості визначити стереохімію формування тетрагідротриазолопіримідинового циклу в реакцію було введено 3-ацетилдигідрофуран-2(3*H*)-он. На відміну від продуктів реакції з

ацетооцтовим естером, нові спіропохідні тетрагідротриазолопіримідину були стабільні у розчинах ДМСО. Однак результати двовимірного ЯМР виявилися такими, що вводять в оману через наявність перехресних піків NOE між мультиплетом протонів у групі 7-CH<sub>2</sub> та синглетом 6-CH<sub>3</sub>-групи. За результатами РСД стало зрозуміло, що близька диспозиція цих протонів пов'язана не з *цис*-розташуванням груп, а їх конвергенцією через сильну деформацію заміщеного тетрагідропіримідинового кільця. Встановлена стереохімія продуктів альтернативної направленості в подальшому дозволила запропонувати обґрунтований механізм їх утворення.

Механізми реакції запропоновано на основі отриманих у ході роботи експериментальних даних по формуванню продуктів альтернативної направленості, а також з урахуванням поведінки 2,3-дигідрофурану та 3,4-дигідро-2*H*-пірану в подібній взаємодії, які використано як моделі енольних форм карбонільних СН-кислот. Ключовою стадією механізму є замикання тетрагідропіримідинового кільця, яке проходить стереоспецифічно з одночасним формуванням двох (у випадку ацетону) або трьох (у випадку ацетилбутиролактону) хіральних центрів. Дана стадія являє собою внутрішньомолекулярну атаку піридинового атома азоту триазольного циклу на карбонільну групу і може проходити за найбільш вірогідною траєкторією у площині, ортогональній до площини, в якій знаходиться карбонільна група, під кутом Бюргі-Дунітца, ( $\alpha$ ) Nu...C=O, який дорівнює  $107 \pm 5^\circ$  для оптимальної траєкторії атаки. Через стеричні перешкоди замісників такий кут реалізується лише у конформаціях інтермедіатів, які приводять до утворення спостереженої конфігурації хіральних центрів тетрагідропіримідинового кільця. При цьому замкнення кисневого містка узгоджується з механізмом, відомим з літератури.

Основною **науковою новизною роботи** є знайдення альтернативної направленості гетероциклізації у багатокомпонентній реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу. Така направленість знайдена спершу для реакцій з саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами  $\beta$ -кетокислот, однак далі показано, що вона реалізується також з

використанням похідних бензальдегіду. У результаті систематичного вивчення нової направленості взаємодії *вперше*:

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

### **Практичне значення одержаних результатів**

На основі дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами  $\beta$ -кетокарбонових

кислот розроблено препаративні методики трикомпонентного синтезу рядів нових сполук з високою хемо-, регіо- та стереоселективністю, з чистотою продуктів вище 95% і без додаткових стадій очистки:

- заміщених 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]-бензоксадіазоцину в умовах контрольованого мікрохвильового синтезу;

- похідних (5'*S*,6'*R*,7'*S*)-7'-гідрокси-5'-арил-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-ону, що містять гідроксильний або алкоксильний замісник в *орто*-положенні арильного кільця та утворюються у воді при кімнатній температурі без каталізатору.

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



## ABSTRACT

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

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03. – Organic chemistry (Chemistry). – State Scientific Institution “Scientific and Technological complex “Institute for Single Crystals” of National Academy of Science of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The advantages of multicomponent reactions include the simultaneous formation of several covalent bonds, which leads to the formation of a complex organic structure in one-pot format. In addition, such reactions often give higher yields in shorter reaction times compared to step-by-step alternative approaches, thus providing better processability, which is important for industrial applications. In case of polyfunctional starting compounds with non-equivalent reaction sites, such reactions provide expanded potential for generation of molecular diversity due to ability to give different reaction products depending on the conditions applied. On the other hand, this may lead to loss of the reaction selectivity. Therefore, search for levers to control the selectivity for multicomponent reactions involving multifunctional starting compounds has high relevance and importance. Obviously, in order to find the crucial factors controlling the selectivity in order to expand the reaction scope and make new types of compounds it is necessary to understand the reaction mechanism.

A modified Biginelli reaction applying 3-amino-1,2,4-triazole as 1,3-binucleophile is an example of such reactions. Theoretically, it may lead to formation of at least eight products comprising two rows of isomers of tetrahydro and dihydropyrimidine derivatives. At the time of setting aim for this dissertation, there were only four of these isomers were reported in the literature formed under the influence of various specific factors including the nature of the starting compounds and the reaction conditions, and fixed in or isolated from the reaction mixture. One of

these product types described in the vast majority of publications can be considered a classical reaction direction product. In this work, we found, studied and rationalized a new alternative direction of this interaction with the formation of two new chemotypes of tetrahydropyrimidine.

**The aim of this work** is to establish the patterns governing Biginelli-type multicomponent reaction applying 3-amino-1,2,4-triazole as 1,3-binucleophile, that proceeds by an alternative direction (comparing to previously known) with formation of tetrahydropyrimidine ring, in which the aldehyde group is bonded to the exocyclic amino group of 3-aminotriazole. While in the previously known cases the aldehyde group is bonded to the endocyclic nitrogen in position 2 of the triazole. The study objects include the starting materials: 3-amino-1,2,4-triazoles, carbonyl CH-acids, ketones, acetoacetic ester derivatives and salicylic aldehydes. The general logic of the research, namely study of influence of reaction conditions, chemo-, regio- and stereo-selectivity, and the reaction mechanism, led to the expansion of the initial object set with aromatic aldehydes not containing 2-hydroxygroup and 2,3-dihydrofuran and 3,4-dihydro-2*H*-pyran. In order to obtain practically significant results, the aim was also set to develop general methods for synthesis of series: 11,12-dihydro-5,11-methano[1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]benzoxadiazocines and (5'*S*,6'*R*,7'*S*)-7'-hydroxy-5'-aryl-7'-methyl-1',4,5,5'-tetrahydrospiro[furan-3,6'-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine]-2-ones.

The specific behavior of salicylic aldehyde in the Biginelli reaction is known for the literature, when the reaction does not stop at the stage of formation of the classical dihydropyrimidine derivative, but an addition of the 2-hydroxy group of salicylic aldehyde to the double bond of the heterocycle happens to form methanobenzoxadiazocine derivatives. At the same time, formation of 7-phenyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives in which the aldehyde component is bonded to the hydrazine endocyclic nitrogen atom of the triazole (the classical reaction direction) is the most expected direction in Biginelli-like transformations using 3-amino-1,2,4-triazole. However, we found that the use of acetone in the reaction with 3-aminotriazole and salicylic aldehydes under mild conditions (at 40°C)

leads to products of kinetic reaction control, 5-aryl-tetrahydrotriazolo[1,5-*a*]-pyrimidine derivatives, in which the aldehyde component is bonded to the exocyclic amino group of 3-aminotriazole (the alternative reaction direction). The use of harsh conditions, microwave heating at 150°C, also leads to the formation of alternative direction products, 11,12-dihydro-5,11-methano[1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]-benzoxadiazocine derivatives.

The conditions for the synthesis of benzoxadiazocine derivatives have been generalized and a series of compounds was synthesized using acetone, substituted salicylic aldehydes and 5-R-3-aminotriazoles. The products were isolated from the reaction mixture in moderate to good yields with high purity in the form of crystalline precipitates. The donating methoxy group conjugated to the formyl group in the aldehyde in combination with acceptor substituents in 5-R-3-aminotriazole made difficulties or even prevented the formation of products in this three-component interaction.

Methyl ethyl ketone reacts with formation of a mixture of three isomers, further *iso*-propyl methyl ketone or *p*-methylacetophenone give the expected products with reduced yields at elevated temperature in the presence of scandium triflate as catalyst. In all cases mentioned, alternative direction products were obtained.

The diversification of the kinetic control products with the use of substituted salicylic aldehydes was not possible due to the isolation of Schiff bases formed as precipitates. Higher temperature has accelerated the process, but among the reaction products there were derivatives of benzoxadiazocines, the products of thermodynamic reaction control. Only in one case it was possible to obtain an individual derivative of 5-aryl-tetrahydrotriazolo[1,5-*a*]pyrimidine starting from 5-bromo-2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde.

Ethyl acetoacetate in reaction with aminotriazole and salicylic aldehyde gives a similar tetrahydrotriazolopyrimidine, that slowly epimerizes in DMSO solution due to the mobility of the proton located next to the carbonyl group at the 6-CH position of the pyrimidine ring. This makes it impossible to establish the stereochemistry of the

formation of the tetrahydropyrimidine ring, which is necessary to elucidate the reaction mechanism.

A similar interaction is described in the literature using benzaldehydes in an aqueous medium at room temperature leading to products to which structure of 7-aryltetrahydrotriazolopyrimidines were assigned. Instead, we have shown that under mild conditions, similarly to the use of salicylic aldehyde, both ethanol in the presence of HCl at 40°C and water at room temperature produce only 5-aryl-tetrahydrotriazolopyrimidines of the alternative direction are formed. It has also been shown that under harsh conditions (microwave heating in EtOH at 120°C or boiling in DMF), such products undergo dehydration with rearrangement to classical 7-aryl-dihydrotriazolopyrimidines.

3-Acetylbutyrolactone was introduced into the reaction to prevent epimerization in order to obtain stable products and to determine the stereochemistry of the tetrahydrotriazolopyrimidine ring formation. In contrast to the reaction products obtained from ethyl acetoacetate, the novel spiro derivatives were stable in DMSO solutions. However, the results of two-dimensional NMR were found to be misleading due to the presence of NOE cross peaks between the proton multiplet in the 7-CH<sub>2</sub> group and the singlet of the 6-CH<sub>3</sub> group. X-Ray diffraction study showed that the close disposition of these protons is related to their convergence caused by deformation of the substituted tetrahydropyrimidine ring, but not because of the *cis*-arrangement of the groups, the established stereochemistry of alternative products allowed us to offer a reasonable mechanism for their formation.

Reaction mechanisms proposed on the basis of experimental data obtained for alternative direction in the course of this work and taking into account behaviour of 2,3-dihydrofuran and 3,4-dihydro-2*H*-pyran in similar interaction as models of enol forms of the carbonyl CH-acids. The key stage of the mechanism is the stereospecific closure of the tetrahydropyrimidine ring proceeding within simultaneous formation of two (in the case of acetone) or three (in the case of acetylbutyrolactone) chiral centers. This stage is an intramolecular attack of the pyridine nitrogen atom of the triazole ring on the carbonyl group that can take place on the most favorable trajectory located in

the plane orthogonal to the carbonyl group, at the Burgie-Dunitz angle, ( $\alpha$ ) Nu ... C = O, which is equal to  $107 \pm 5^\circ$ . Due to the steric hindrances of the substituents, such angle is realized only in the conformations of intermediates, leading to the formation of the observed configuration of the tetrahydropyrimidine ring. The closure of the oxygen bridge is consistent with the mechanism known in literature.

The main **scientific novelty of the work** is the discovery of the alternative direction in Biginelli-type multicomponent heterocyclization with a use of 3-amino-1,2,4-triazole. Firstly, such direction was found for reactions of salicylic aldehydes with ketones, as well as esters of  $\beta$ -ketocarboxylic acids. Also the novelty is represented by establishing the fact that such alternative direction is possible when benzaldehyde derivatives are applied. As a result of systematic study it was found *for the first time*, that:

- the interaction of 3-amino-1,2,4-triazole, salicylic aldehydes and ketones forms tetrahydropyrimidine derivatives, in which aldehyde attaches to the exocyclic nitrogen atom of 3-amino-1,2,4-triazole;

- that, depending on the reaction conditions, the interaction of 3-amino-1,2,4-triazole, salicylic aldehydes and acetone leads to the formation of derivatives of azomethine (two-component interaction), tetrahydropyrimidine (under mild conditions), or benzoxadiazocin (under harsh conditions);

- that the reaction of 3-amino-1,2,4-triazole with ethyl acetoacetate and aromatic aldehydes under mild conditions leads to 5-aryl-substituted tetrahydrotriazolopyrimidines, that undergo epimerization of the chiral 6-CH centre in DMSO solutions;

- the dehydration of the obtained derivatives of 5-aryltetrahydropyrimidines, which do not contain a 2-OH group in the aryl ring, under harsh conditions is accompanied with the rearrangement of the pyrimidine heterocycle and the formation of previously known 7-aryldihydrotriazolopyrimidines;

- that in case of using a new building block in Biginelli reaction, 3-acetobutyrolactone, instead of ethyl acetoacetate, it is possible to avoid

epimerization of the reaction products, spiro derivatives of dihydrofuranonotriazolopyrimidines;

The mechanisms of three-component reactions of 3-amino-1,2,4-triazoles with salicylic aldehydes and carbonyl compounds are proposed.

### **Practical significance of the obtained results**

Based on the study of the interaction of 3-amino-1,2,4-triazole and its derivatives with salicylic aldehydes, ketones, and esters of  $\beta$ -ketocarboxylic acids, convenient preparative methods for the three-component synthesis of novel series of heterocycles with high chemo-, regio- and stereoselectivity have been developed with a purity of products above 95% and without additional stages of purification:

- substituted 11,12-dihydro-5,11-methano[1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]-benzoxazocine under controlled microwave irradiation;
- derivatives of (5'*S*,6'*R*,7'*S*)-7'-hydroxy-5'-aryl-7'-methyl-1',4,5,5'-tetrahydro-spiro[furan-3,6'-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine]-2-one containing hydroxyl or alkoxy substituents in the aryl ring and formed in water at room temperature without the use of any catalysts.

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

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

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

*[1,5-a]-піримідин]-2-онів, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.*

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

***Публікації у зарубіжних спеціалізованих виданнях:***

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

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

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

8. Трехкомпонентный синтез новой каркасной гетероциклической системы под действием микроволнового излучения. / **Ю. В. Седаш**, К. С. Острась, С. В. Шишкина, Н. Ю. Горобец // IV Всеукраїнська конференція



молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. 29 травня – 2 червня 2006 : тези доп. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 47. *Здобувачем здійснено синтез сполук та підготовлено повідомлення.*

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

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

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

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

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

*участь у постановці задачі, обговоренні результатів та підготовці повідомлення*

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

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

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1 БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ. АНАЛОГИ РЕАКЦІЇ БІДЖИНЕЛЛІ ЗА УЧАСТЮ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1 Вступ .....	28
1.2 Класична реакція Біджинеллі .....	30
1.3 Реакція Біджинеллі з саліциловим альдегідом .....	33
1.4 Реакція Біджинеллі з 3-аміно-1,2,4-триазолом .....	35
1.5 Перетворення аміноазолів та саліцилових альдегідів у Біджинеллі- подібних конденсаціях .....	46
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1 .....	52
РОЗДІЛ 2 РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З САЛІЦИЛОВИМ АЛЬДЕГІДОМ ТА КЕТОНАМИ.....	54
2.1 Реакції з ацетоном.....	55
2.1.1 Варіювання замісників у 3-аміно-1,2,4-триазолі.....	66
2.2 Варіювання кетонної компоненти.....	72
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2 .....	77
РОЗДІЛ 3 РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З САЛІЦИЛОВИМ АЛЬДЕГІДОМ ТА ЕСТЕРАМИ В-КЕТОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ .....	79
3.1 Реакції з ацетооцтовим естером .....	79
3.2 Реакції з ацетилбутиролактоном .....	85
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3 .....	90
РОЗДІЛ 4 МЕХАНІЗМ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КОНДЕНСАЦІЇ.....	91

	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4 .....	101
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	102
5.1 Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик.....	102
5.2 Умови проведення мікрохвильових експериментів.....	102
5.3 Рентгеноструктурні дослідження.....	103
5.4 Синтез проміжних основ Шиффа .....	106
5.5 Синтез цільових сполук .....	111
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5 .....	142
ВИСНОВКИ .....	143
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	162

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

MCR	Multicomponent reaction (багатокомпонентна реакція)
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
APT	attached proton test
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
NOE	Nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
COSY	Correlation Spectroscopy
м.ч.	мільйонна частка
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
РХ-МС	рідинна хроматографія із мас-спектрометричним детектуванням
ГХ-МС	газова хроматографія із мас-спектрометричним детектуванням
ІЧ	інфрачервоний
HRMS	High resolution mass spectrometry
MW	Мікрохвильове опромінення

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Розвиток органічної хімії на початку другого тисячоліття означився як значними змінами прикладних завдань у цій галузі, так і суттєвим поповненням арсеналу методів для їх вирішення. Бурхливий прогрес наукових дисциплін, пов'язаних з розробкою та впровадженням нових лікарських засобів, таких як медична та фармацевтична хімія, вимагає швидкого доступу до великого різноманіття синтетично доступних малих органічних молекул для пошуку біологічно активних сполук. Крім низької молекулярної маси, такі сполуки повинні мати певну структурну подібність до існуючих препаратів та у той же час бути якомога більш різноманітними за своєю будовою та формою молекул, природою та представленістю різноманітних замісників, тощо. Таким чином, об'єктом дослідження та практичною цінністю в дослідженнях сучасної органічної хімії стає вже не окрема сполука, її молекулярна будова і навіть не один систематичний ряд, а великі масиви (бібліотеки) різноманітних сполук. Означені факти послужили засадами для створення нового науково-технологічного напрямку в органічній хімії – синтезу молекулярного (хімічного) різноманіття. Переважна кількість сучасних лікарських засобів використовує гетероциклічні молекули, тож основну увагу в цій сфері приділяють саме пошуку нових ефективних методів синтезу різноманітно заміщених гетероциклічних систем. Використання багатокомпонентних реакцій у цьому сенсі надає багато переваг, тому що у ході таких взаємодій одночасно формується декілька ковалентних зв'язків, зумовлюючи утворення складної органічної структури в одну стадію в одному реакторі. Крім того, такі методи задовольняють необхідність дбайливого відношення до навколишнього середовища, відповідаючи загальним критеріям зеленої хімії, що дуже важливо з огляду на проблему безпеки хімічних виробництв. У випадку використання поліфункціональних вихідних сполук у багатокомпонентних реакціях ще більше розширюється можливість генерації молекулярного різноманіття, адже деякі

функціональні групи вихідних сполук залишаються у кінцевому продукті та можуть бути задіяні у подальших реакціях. З іншого боку, це може зумовити втрату селективності взаємодії. Тому розробка селективних шляхів перетворень поліфункціональних сполук потребує певних методів, за допомогою яких дослідник міг би скеровувати напрямки перетворень, щоб знайти найбільш прийнятні умови для синтезу різних хемотипів продуктів з обмеженого набору вихідних сполук. Таким чином, модифікація багатокomпонентних реакцій з метою керування їхньою хемо-, регіо- та стерео- селективністю, розробки методів синтезу новітніх класів гетероциклічних сполук є актуальним завданням сучасної органічної хімії, виконання якого дозволяє збільшити доступний хімічний простір. Найбільш перспективними з цієї точки зору є використання поліфункціональних сполук, що мають нееквівалентні реакційні центри. Саме до таких реакцій належить модифікована реакція Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу. У нашій роботі для контролю селективності процесів ми використовували класичні методи органічної хімії, такі як варіювання природи реакційного середовища та каталізатора, температури та часу взаємодії, а також неklasичні методи: мікрохвильову та ультразвукову активацію органічних реакцій.

Отримані дані дозволили нам запропонувати механізм багатокomпонентної реакції 3-амінотриазолу з саліциловими альдегідами та СН-кислотами, який пояснює стереселективний перебіг реакції та є необхідною складовою для керування селективністю та направленістю даних взаємодій.

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

**Метою дослідження** є встановлення закономірностей перебігу багатокomпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу з похідними саліцилового

альдегіду та кетонами і з естерами  $\beta$ -кетокарбонових кислот, встановлення їх хемо-, регіо- та стерео-селективності, а також розробка на їх основі селективних методів одержання нових похідних триазолопіримідинів, та з використанням отриманих даних запропонувати обґрунтовані механізми вивчених взаємодій.

Для досягнення основної мети визначено наступні завдання:

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

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

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

**Методи дослідження** – органічний синтез, що також включає використання мікрохвильового випромінення, спектральні методи дослідження структури органічних сполук, рентгеноструктурний аналіз.



## Наукова новизна одержаних результатів

У роботі вперше:

- систематично вивчено багатокomпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами  $\beta$ -кетокarбонових кислот;

- знайдено, що при взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та кетонів утворюються похідні тетрагідропіримідину, у яких альдегід приєднується до екзоциклічного атома азоту 3-аміно-1,2,4-триазолу;

- показано, що залежно від умов проведення реакції взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону приводить до утворення похідних азометину (двокомпонентна взаємодія), тетрагідропіримідину (у м'яких умовах) або бензоксадіазоцину (у жорстких умовах);

- з'ясовано, що реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу з ацетооцтовим естером та ароматичними альдегідами у м'яких умовах веде до 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у розчинах ДМСО зазнають епімерізації хірального центра 6-C-H;

- знайдено, що дегідратація отриманих похідних 5-арилтетрагідропіримідинів, що не містять 2-ОН-групу в арильному кільці у жорстких умовах відбувається з перегрупуванням піримідинового гетероциклу та утворенням раніше відомих 7-арилдигідротриазолопіримідинів;

- показано, що у випадку використання нового для реакції Біджинеллі білдінг-блоку, ацетобутиролактону замість ацетооцтового естеру вдається уникнути епімерізації продуктів реакції, спіро-похідних дигідрофуранонотриазолопіримідинів;

- запропоновано механізми трикомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолів з саліциловими альдегідами та карбонільними сполуками.

## Практичне значення одержаних результатів

На основі дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних з саліциловими альдегідами та кетонами, а також з естерами  $\beta$ -кетокarбонових кислот розроблено зручні препаративні методики трикомпонентного синтезу

наступних рядів сполук з високою хемо-, регіо- та стереоселективністю, з чистотою продуктів вище 95% і без додаткових стадій очистки:

- заміщених 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцину в умовах контрольованого мікрохвильового синтезу;

- похідних (5'*S*,6'*R*,7'*S*)-7'-гідрокси-5'-арил-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-ону, що містять гідроксильний або алкоксильні замісники в арильному кільці та утворюються у воді при кімнатній температурі без застосування будь-яких каталізаторів.

Загалом синтезовано 50 сполук, раніше не описаних у літературі.

**Особистий внесок автора** є визначальним на всіх етапах роботи. Автором зібрано, проаналізовано та систематизовано літературні дані за темою дисертації, здійснено синтез більшості описаних у роботі сполук, досліджено закономірності перебігу реакцій, за його безпосередньою участю інтерпретовано фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих сполук, написано значну частину текстів статей. Постановка задач, аналіз, обговорення й узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків здійснено спільно з науковим керівником – к.х.н., с.д. Горобцем М. Ю. Автор висловлює подяку д.х.н., проф. Десенку С. М. та чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. Чебанову В. А. за допомогу в обговоренні та аналізі отриманих результатів та к.х.н. Шишкіній С. В. за отримання та систематизацію результатів рентгеноструктурного дослідження (РСД), к.б.н. Мусатову В. І. за вимірювання спектрів ЯМР, к.х.н. Софронову Д. С. за реєстрацію ІЧ спектрів, к.х.н. Ващенко О. В. за реєстрацію мас-спектрів та к.х.н. Ващенку В. В. за допомогу при роботі з приладами ВЕРХ (усі вищезгадані з ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»), співробітникам компанії «Укроргсинтез», Україна: Нечаєву М. А. та к.х.н. Силину О.В. за допомогу у вимірюванні РХ-МС, ЯМР <sup>13</sup>C, АРТ, НМВС, HSQC спектрів та д-ру Мустафі Кемалю Гюмюшу (Університет Артвін Чорух, м. Артвін, Туреччина) за співпрацю у синтезі та дослідженні реакцій 5-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації було представлено на IV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з

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

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

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

# РОЗДІЛ 1

## БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ. АНАЛОГИ РЕАКЦІЇ БІДЖИНЕЛЛІ ЗА УЧАСТЮ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ (ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Вступ

З часу формулювання концепції ідеального синтезу [1,2] сучасна органічна хімія значною мірою тримає орієнтир на цій дороговказ [3,4]. Не останню роль у цьому процесі відіграють багатокомпонентні реакції (MCR), увага до яких значно збільшилась на початку ХХІ сторіччя [5,6]. Перші з таких реакцій були відкриті більше сторіччя назад [3,7], але в останні десятиріччя вони стали одним з сучасних інструментів комбінаторного та орієнтованого на молекулярне різноманіття синтезу [8-10]. Багатокомпонентним реакціям у літературі присвячено величезну кількість публікацій, сотні оглядів та десятки монографій (див., наприклад, найновіші з них [11-13]). У рамках даного літературного огляду ми коротко розглянемо класичну реакцію Біджинеллі, використання саліцилового альдегіду в концепті цієї взаємодії. Основну увагу буде приділено публікаціям, які стосуються багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу з метиленактивними кетонами та з альдегідами (аналоги реакції Біджинеллі з використанням 3-амінотриазолу), а також деяким спорідненим реакціям.

Трикомпонентна конденсація Біджинеллі [14,15] є однією з найбільш досліджених реакцій та широко використовуваних для отримання різноманітних похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-(ті)онів. Кількість робіт, присвячених цій реакції, нараховує більше тисячі публікацій оригінальних досліджень та більше ста оглядів, найновіший з яких датується 2020 роком [16]. Така постійна пильна увага дослідників обумовлена ефективністю даної реакції для синтезу молекулярного різноманіття завдяки одержанню як безпосередньо продуктів цієї взаємодії, так і через подальшу модифікацію їхньої структури. Також її використовують як модель для тестування новітніх каталізаторів [15,17,18],

методів інтенсифікації процесів [19-24], розділення енантіомерів [25,26] та інших хімічних технологій на стадії їхньої розробки [27,28].

Однак найбільшим чином розвиток досліджень конденсації Біджинеллі вмотивовано потребами медичної хімії. Дигідропіримідини – низькомолекулярні стабільні сполуки з добре відомими методами отримання та великими можливостями до варіювання замісників у різних положеннях, що дозволяє «оптимізацію» їхньої структури до отримання найкращих кандидатів у лікарські препарати. Не меншу увагу викликають і методи постмодифікацій дигідропіримідинів, що сукупно робить реакцію Біджинеллі та її модифіковані версії потужним інструментом для пошуку біологічно-активних сполук і для подальшої оптимізації структур-лідерів.

Інтенсивні дослідження біологічної активності дигідропіримідинів спершу були викликані їхньою схожістю з відомими модуляторами кальцієвих каналів типу ніфедіпіну (рис. 1.1), які використовувались для лікування серцево-судинних захворювань та синтезуються за багатокomпонентною конденсацією Ганча [29]. Але незважаючи на інтенсивні пошуки та знайдення кількох активних аза-аналогів ніфедіпіну (наприклад, SQ 32926, рис. 1.1), в середині 90-х років минулого сторіччя інтерес до дигідропіримідинів як до потенційних модуляторів кальцієвих каналів значно вщух у відповідь на дослідження 1995 р. про збільшення смертності у пацієнтів, які приймали ніфедіпін [30,31]. Натомість було виявлено, що дигідропіримідини проявляють широкий спектр іншої біологічної активності (недавні огляди: [32-37]).

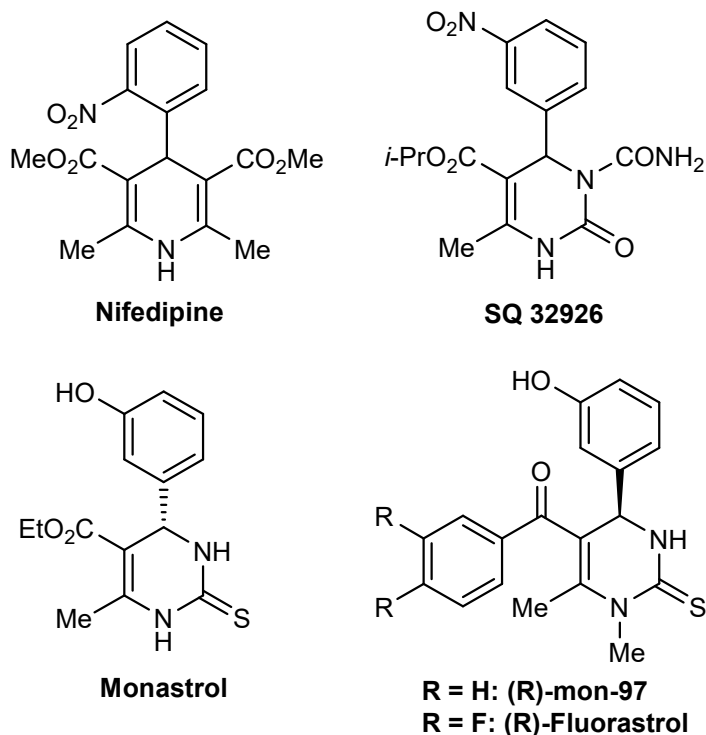


Рисунок 1.1. Приклади біологічно активних дигідропіримідинів

Серед різних типів активності можна відзначити інгібування кінезину людини Eg5 [38,39]. Такі інгібітори можуть бути застосовані у хіміотерапії раку. (*S*)-Монастрол був першою виявленою сполукою, яка селективно інгібувала кінезин Eg5, а також проявляла протипухлинну активність. Його відкриття ініціювало подальший пошук сполук – інгібіторів кінезину Eg5 людини серед продуктів реакції Біджинеллі, що привело до винайдення більш потужних інгібіторів, наприклад, (*R*)-мон-97, (*R*)-флуорастрол та інших. Цей напрямок досліджень залишається актуальним і до теперішнього часу [40]. Крім того, різні дигідропіримідини були запропоновані як анти-ВІЛ-засоби, протиепілептичні, протималарійні, протизапальні засоби, деякі з них мають протитуберкульозні, антибактеріальні, антиоксидантні та інші властивості [32-37].

## 1.2 Класична реакція Біджинеллі

Найпростішим прикладом класичної реакції Біджинеллі [14] є трикомпонентна конденсація бензальдегіду **1**, етилоцетооцтового естеру **2** та сечовини **3**, яка при кип'ятінні в етанолі у присутності сильної кислоти

приводить до формування дигідропіримідину **4**. Ця сполука відокремлюється від реакційної суміші у вигляді осаду та додатково очищується перекристалізацією з етанолу (схема 1.1).

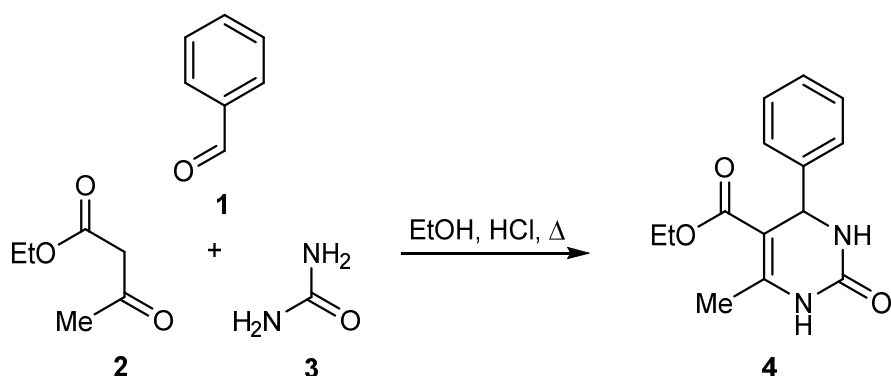


Схема 1.1. Приклад класичної реакції Біджинеллі

Згодом у роботі Фолкерса [41] було показано, що реакція дає незначні виходи у відсутності кислоти, помірні виходи при використанні оцтової кислоти як каталізатору, а використання концентрованої хлороводневої кислоти забезпечує вихід сполуки **4** до майже 80%.

У схожих умовах (MeOH/HCl, кімнатна температура) бензальдегід **1** реагує з двома еквівалентами сечовини **3**, утворюючи бісурейд **11** (схема 1.2), який виділяється з реакційної суміші у вигляді осаду, однак у присутності ацетооцтового естеру **2** бісурейд не утворюється, натомість дигідропіримідин **4** починає повільно виділятися у вигляді безбарвної кристалічної сполуки вже через 1-2 години (повна конверсія займає приблизно 2-3 дні). Альтернативна послідовність через **1**  $\rightarrow$  **9**  $\rightarrow$  **7** повинна вести до утворення енону **10**, який інколи спостерігається як побічний продукт [42].

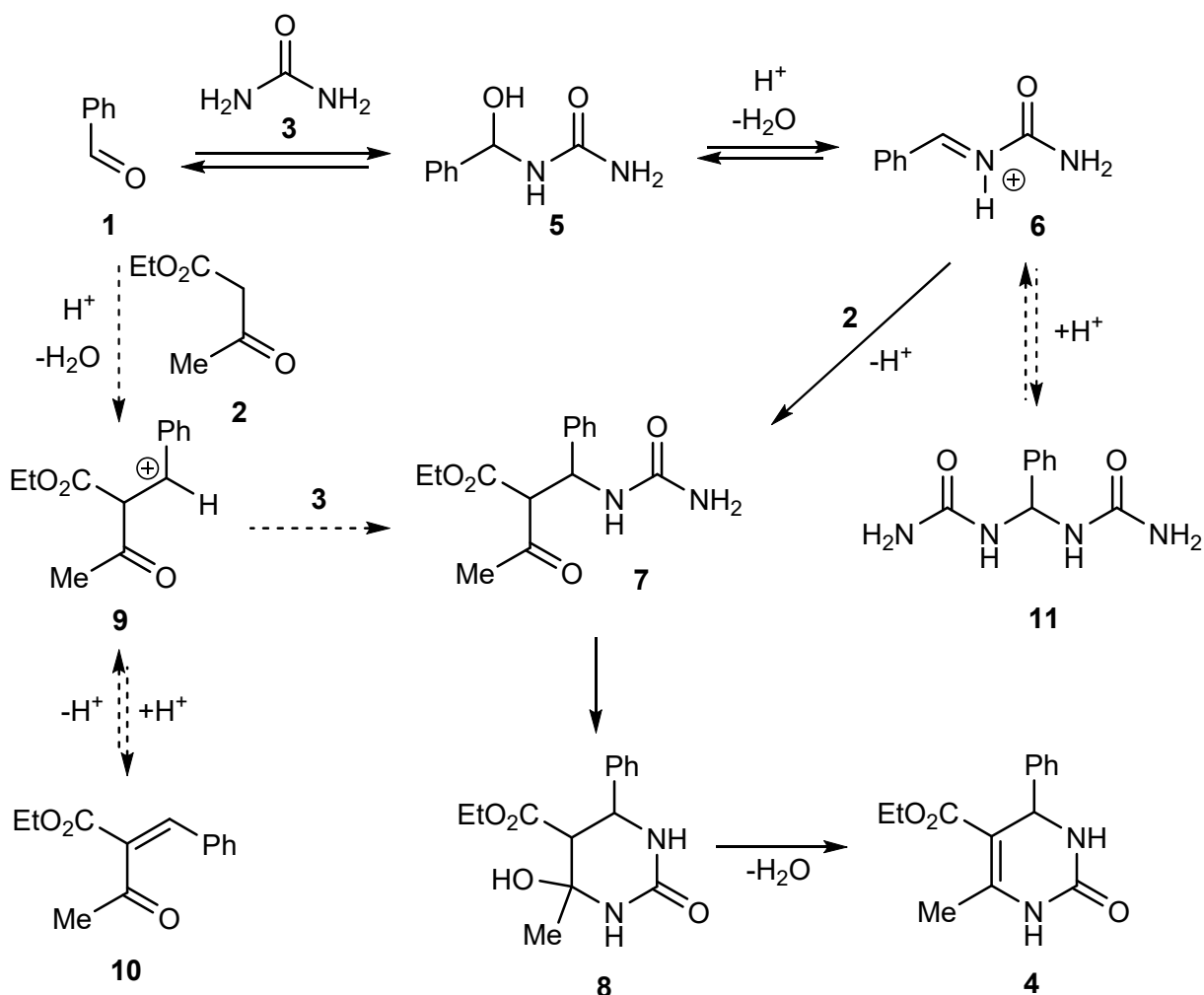


Схема 1.2. Загальноприйнятий механізм реакції Біджинеллі

Згідно з прийнятим у літературі механізмом реакції Біджинеллі [43] (Схема 1.2), на першій стадії утворюється імінієвий іон **6**, який реагує з 1,3-бикарбонільною сполукою з утворенням інтермедиату **7**, що після циклізації та дегідратації утворює дигідропіримідин **4**. У той же час у різних умовах з використанням різноманітних субстратів не можна виключати конкуруючий або навіть переважаючий перебіг реакції за двома альтернативними механізмами: «єнаміновим шляхом», який включає конденсацію сечовини та  $\beta$ -кетоефіру, з утворенням протонованого проміжного єнаміну, який послідовно після реакції з альдегідом дає відповідний дигідропіримідин. Третій запропонований шлях включає конденсацію реакції типу Кньовенагеля з подальшою реакцією з сечовиною [44].



Таким чином, утворення імінієвого катіону **6** розглядається переважно як ключова стадія, і для реалізації цього механізму пошук оптимальних умов реакції має бути зосереджений на стабілізації даного інтермедіату.

Класичні умови реакції дозволяють варіювати усі три компоненти у дуже широкому діапазоні, що й обумовлює велику кількість публікацій із створення синтетичної доступності різноманітних дигідропіримідинів. Однак у літературі спостерігається також дещо надмірна тенденція до варіювання або розробки нових каталізаторів, каталітичних систем та середовищ, які використовують для підвищення ефективності відомих конденсацій Біджинеллі, які й у класичних умовах проходять досить ефективно. Причини розповсюдження такої редундантності зрозумілі, й цей напрямок, природно, критикується іншими авторами [17,44].

### 1.3 Реакція Біджинеллі з саліциловим альдегідом

Серед багатьох модифікацій реакції Біджинеллі використання саліцилового альдегіду має особливість – формування оксигенового містка, створеного *орто*-гідроксигрупою, якій замикає додатковий бензоксадіазоциновий цикл, утворюючи тривимірну полігетероциклічну систему, 2,6-метано-4-оксо- та 4-тіоксо-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-[1,3,5]-бензоксадіазоцини **12** [45], (рис. 1.2). Підхід було розширено з використанням ацетилацетону та ацетон-1,3-дикарбоксилату як метиленактивних карбонільних сполук, у результаті чого були отримані каркасні сполуки, відповідно, **13** та **14**, структура яких на прикладі сполуки **14** була доведена з використанням рентгеноструктурного аналізу [46]. Декілька заміщених саліцилових альдегідів також були використані в такій конденсації у воді у присутності сильної кислоти [47].

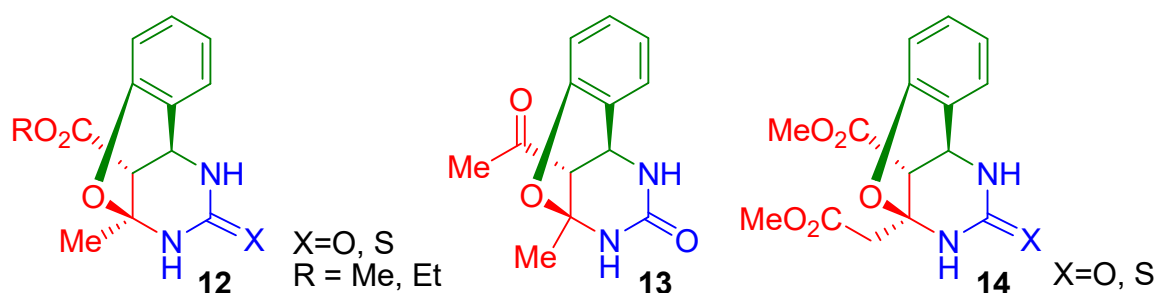


Рисунок 1.2. Деякі похідні 2,6-метанобензоксадіазоцинів, одержаних за реакцією Біджинеллі з саліциловим альдегідом

Використання класичних умов реакції Біджинеллі для конденсації тіосечовини **15**, саліцилових альдегідів **16** із більш складними, гетероциклическими карбонільними СН-кислотами, 1-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонами **17** [48] більшою мірою призводило до сумішей двох продуктів: без та із замкнутим оксигеновим містком, **18** та **19** (схема 1.3).

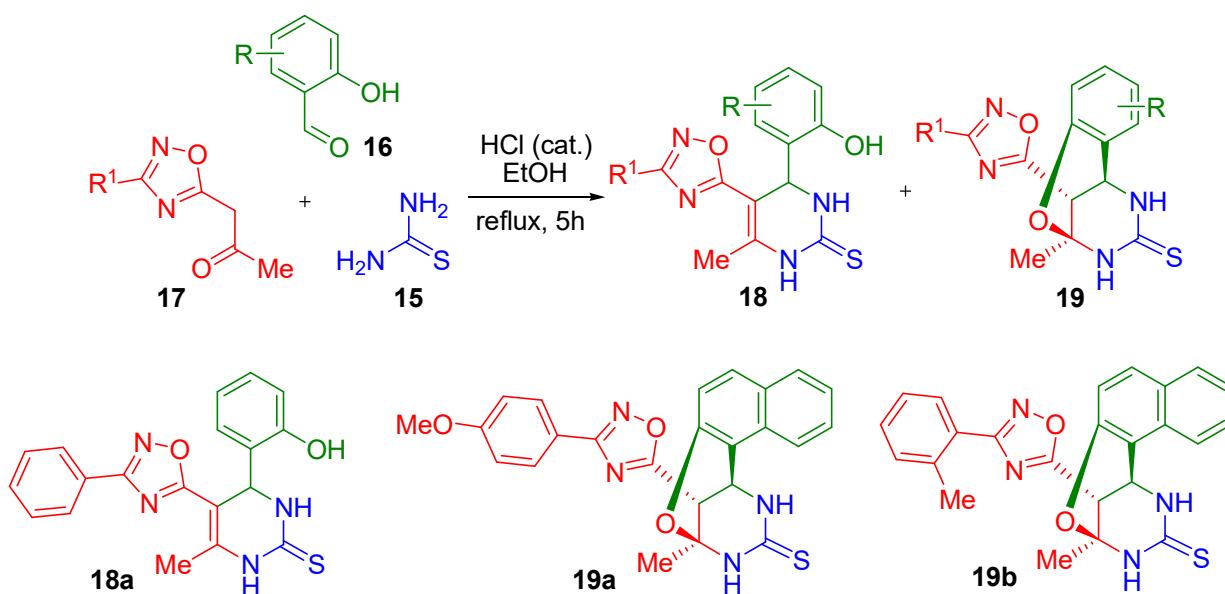


Схема 1.3. Взаємодія тіосечовини **15**, саліцилових альдегідів **16** з 1-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонами **17** в умовах реакції Біджинеллі

Тільки у трьох випадках вдалося виділити індивідуальні продукти **18a** та **19a,b** (схема 1.3). На жаль, автори роботи не намагалися пояснити різницю в отриманих результатах або змінити умови реакції з метою розробки селективних методів синтезу сполук **18** та **19**.

У цілому з огляду зрозуміло, що при використанні саліцилових альдегідів у Біджинеллі-подібних реакціях спостерігається тенденція до утворення метанобензоксадіазоцинового каркасу, але існують і винятки з цього правила.

Використання гетероциклічних 1,3-бінуклеофілів у споріднених конденсаціях за участі саліцилових альдегідів ми розглянемо у підрозділі 1.5, після того як переглянемо перетворення на основі 3-аміно-1,2,4-триазолу у модифікаціях реакції Біджинеллі.

#### 1.4 Реакція Біджинеллі з 3-аміно-1,2,4-триазолом

Модифікація багатокomпонентних реакцій шляхом заміни одного з реагентів на аналогічні, але з одним або кількома додатковими нееквівалентними реакційними центрами дозволяє розширити доступність молекулярного різноманіття шляхом керування направленістю взаємодії. Такою модифікацією є використання аміноазолів як 1,3-бінуклеофілів, що може приводити до різноманітних похідних дигідропіримідинів та інших гетероциклів, анельованих з азольним кільцем [49,50]. Тандемний характер багатокomпонентних реакцій разом із використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу з нееквівалентними реакційними центрами може теоретично приводити до формування як мінімум восьми можливих продуктів **A-H** (рис. 1.3). Аналіз літератури засвідчив, що існують дані про одержання або фіксацію продуктів **A**, **B**, **C**, **E** та **F** за специфічних умов, при чому продукти типу **F** вперше було отримано у ході виконання цієї дисертаційної роботи. Також показано, що у переважній кількості робіт автори отримували сполуки будови **A**, які, таким чином, можна вважати продуктами класичної направленості реакції.

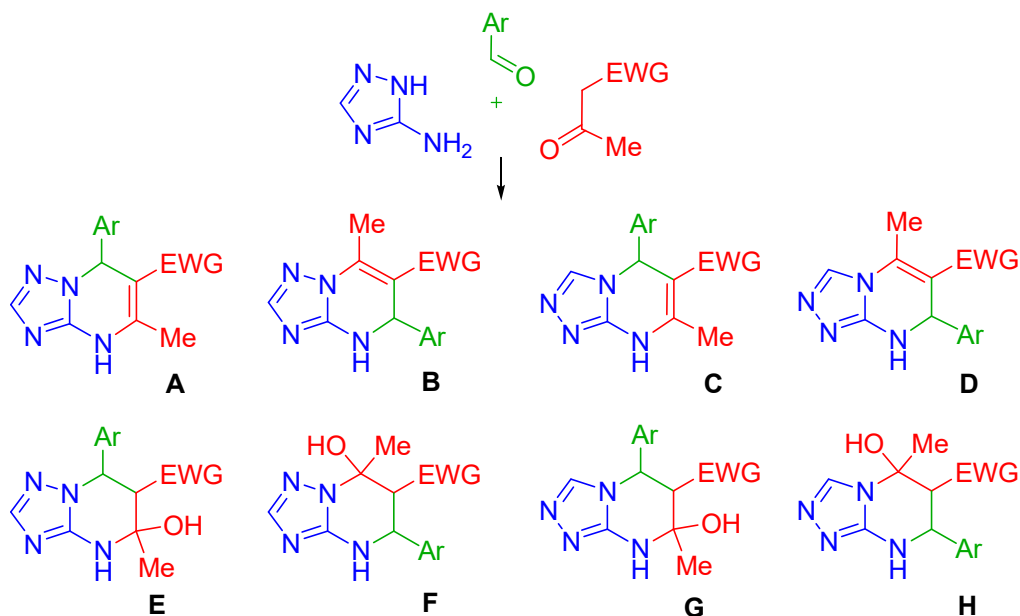


Рисунок 1.3. Теоретично можливі продукти Біджинеллі-подібної конденсації з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу замість сечовини

Як наслідок подібної різноманітності можливих ізомерних продуктів реакції, визначення будови отриманих сполук може бути достатньо складною проблемою. Тому до завдань систематизації літературних даних було додано виявлення спектральних критеріїв, які можуть бути використані для розрізнення та ідентифікації цих ізомерів у ході встановлення будови продуктів подібних взаємодій.

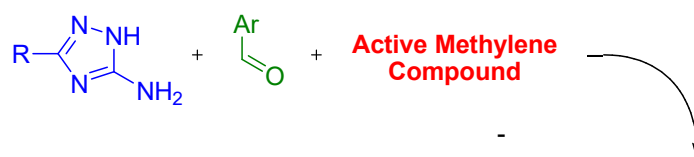
На практиці шлях перебігу та селективність подібних MCR часто залежить від структури вихідних реагентів та від застосованих умов реакції. Таким чином, один і той самий набір реагентів може утворювати декілька гетероциклічних сполук. На жаль, існуючі літературні дані щодо будови продуктів подібних реакцій далеко не завжди повністю обґрунтовані і можуть відповідати кільком можливим ізомерним структурам. Така ситуація значно ускладнює прогнозування перетворень 3-аміно-1,2,4-триазолу в Біджинеллі-подібних конденсаціях з використанням різних умов реакції. Тому у даному літературному огляді ми також намагались узагальнити наявні опубліковані дані та за можливості доповнити відсутні фрагменти цього «пазлу» у місцях, де

літературні дані виявились суперечливими та вимагали експериментальної перевірки.

Переважає більшість літературних джерел, що стосується Біджинеллі-подібних багатокомпонентних реакцій з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, відноситься до синтезу продуктів, що утворюються як основні та відповідають структурі **A**. Умови синтезу таких сполук є достатньо жорсткими (табл. 1.1, пункти 1-12, 14, 15-18). Тетрагідропохідні **F** утворюються у м'яких умовах (табл. 1.1, пункти 13-14). Однак застосування 3-трифторометил-3-оксоестерів [51] приводить до утворення продуктів типу **E**, які можуть у подальшому перетворюватись на продукти типу **A** у жорстких умовах (табл. 1.1, пункт 4). До того ж у роботі Десенка та співавторів [52] описано схожий, але постадійний двокомпонентний підхід з використанням бензилідентрифтороацетону (табл. 1.1, пункт 5), в якому також утворюються продукти **E**. Тому тетрагідротриазолопіримідини **E** є інтермедіатами на шляху утворення продуктів термодинамічного контролю **A**. Аналогічна стабілізація тетрагідропіримідинового інтермедіату  $\text{CF}_3$ -групою відома також для класичної реакції Біджинеллі [53]. Стабілізація такої структури спостерігається і в інших гетероциклічних сполуках, наприклад, **20-23**, отриманих за модифікованими реакціями Біджинеллі та Ганча за участі трифторометилпохідних дикарбонільних сполук (рис. 1.4).

Таблиця 1.1

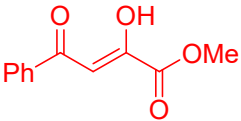
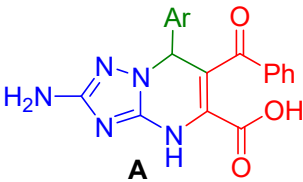
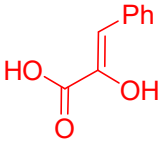
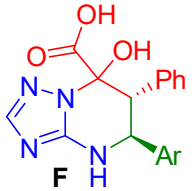
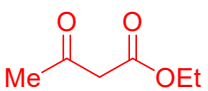
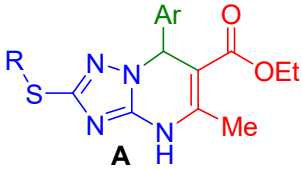
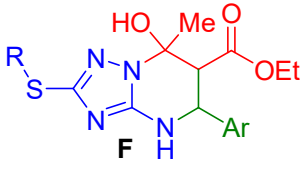
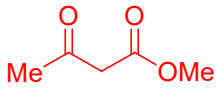
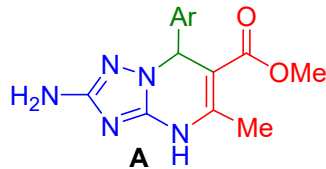
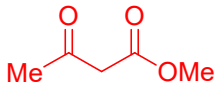
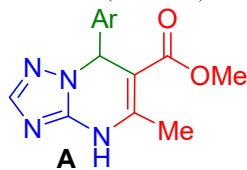
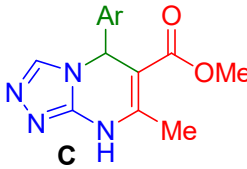
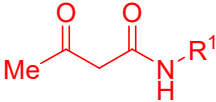
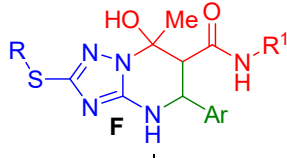
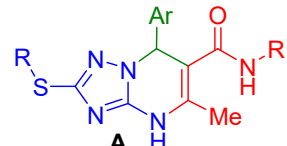
Літературні дані щодо перетворень похідних 3-аміно-1,2,4-триазолу  
у Біджинеллі-подібних конденсаціях



№	R	Активна метиленова сполука	Умови реакції	Продукт	Посилання
1	H		DMF, reflux, 3 h		Desenko, 1993 [54]
2	H		DMF, reflux, 3 h		Desenko, 1993 [54]
					<b>B</b> (in mother solution)
3	H		EtOH, HCl, reflux, 5-7 h		Fedorova, 2003 [55]
4	H		a) EtOH, HCl, reflux, 12 h or DMF, 70 °C, 12 h  b) TSA, benzene, reflux		Pryadeina, 2004 [51]

№	R	Активна метиленова сполука	Умови реакції	Продукт	Посилання
5 <sup>a</sup>	H		a) MeOH, rt, 2 days b) TSA, MeOH, reflux, 2 h		Desenko, 2004 [52]
6	NH <sub>2</sub>		DMF, 10 min, reflux		Lipson, 2005 [56]
7	H		AcOH, reflux, 4 h or DMF, reflux, 1.5 h		Chebanov, 2005 [57]
8	S-Alkyl		EtOH, MW, 120 °C, 5 min		Chebanov, 2006 [58]
9 <sup>b</sup>	H		solvent-free, 80 °C, 4 h		Shaabani, 2006 [59]
10	NH <sub>2</sub>		DMF, reflux, 30 min		Chernyshev, 2007 [60]
11	H		DMF, 135 °C, 30 min		Gladkov, 2007 [61]

## Продовження Таблиці 1.1

№	R	Активна метиленова сполука	Умови реакції	Продукт	Посилання
12	NH <sub>2</sub>		125-150 °C, fusion		Gein, 2008 [62]
13	H		AcOH, rt, US, 30 min or AcOH, Δ, 2 min or MW, 120 °C, 2 min		Sakhno, 2008 [63]
14	S-Alkyl		H <sub>2</sub> O, TSA, 80°C, 10 h or EtOH, reflux, 18 h or MW, 150 °C, 30 min	A:F-ratio depending on the substituents  	Chen, 2009 [64]
15	NH <sub>2</sub>		Piperidine, THF, 70 °C		Brigance, 2011 [65]
16	H		EtOH, HCl, reflux, 20 h	A + C (admixture)  	Svetlik, 2011 [66]
17	S-R		a) EtOH, US, 25 °C, 1.5 h b) DMF, reflux, 10 min	 ↓ b 	Muravyova, 2011 [67]



№	R	Активна метиленова сполука	Умови реакції	Продовження Таблиці 1.1	
				Продукт	Посилання
18 <sup>c</sup>	R		DMF, TMSCl 20 °C, 23-47 h		Ryabukhin, 2011 [68]

<sup>a</sup> Двокомпонентна реакція

<sup>b</sup> Найбільш вірогідна друкарська помилка на схемі 1, с. 771 першоджерела [59]. На схемі зображено продукт типу **C**, однак назви сполук у тексті відповідають сполукам **A**. Такі сполуки також описано у роботі Lipson *et al.* [69] Дана помилка також присутня у базі SciFinder. Аналогічно в огляді [70] (с. 3950, схема 19): продукту типу **A** приписано структуру **C** ізомеру (див. першоджерело [64] або пункт 14 табл. 1.1).

<sup>c</sup> R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> замісники для створення комбінаторної бібліотеки, докладніше дивіться у першоджерелі [68].

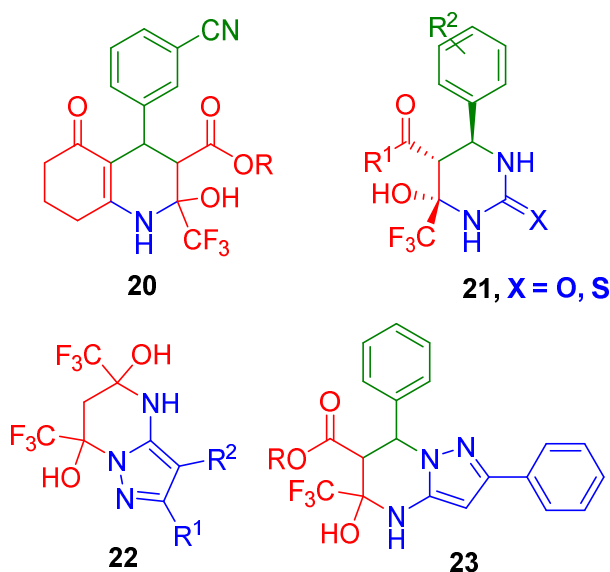


Рисунок 1.4. Приклади аналогів продуктів **E**, що стабілізовані CF<sub>3</sub>-групою: **20** [71], **21** [53,72], **22** [73] та **23** [74]

Продукти типу **D** не було отримано за методологією Біджинеллі-подібних конденсацій, однак вони були синтезовані іншими методами [75]. Сполуки будови **B** описані у випадках, коли дві молекули циклогексанону [76] або ацетофенону [77] реагували з похідними 3-аміно-1,2,4-триазолу. У випадку ж Біджинеллі-подібних конденсацій є дані, коли сполука будови **B** спостерігалась

у реакційній суміші як побічний продукт до основного ізомеру **A** [54] (табл. 1.1, пункт 2). Запропоновано багатостадійні шляхи до сполук будови **B** [78,79], відомо, що вони також утворюються у результаті перегрупування сполук **D** [75].

Аналіз наявних у літературі даних спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  ізомерних структур **A** та **C**, які взяті з оригінальних публікацій [57,66,69,80], дає змогу використовувати синглет СН-протону триазольного фрагмента як спектральний індекс для розрізнення цих ізомерів у випадках, коли це положення у триазольному циклі залишається незаміщеним. Даний синглет для усіх сполук типу **A** у наявних спектрах (тут і далі це стосується розчинів у ДМСО- $d_6$ ) знаходиться при 7,58-7,79 м.ч., у той час як для продуктів **C** сигнал даного протону зазвичай дезекранований за рахунок магнітної анізотропії сусіднього ароматичного кільця [81] та має хімічний зсув у діапазоні 7,94-8,34 м.ч. [58]. Наявність крос-пиків ядерного ефекту Оверхаузера (NOE) між метиновою групою піримідину або арильним фрагментом та триазольним СН може також виступати у ролі ознаки формування структури **C** [57]. Чітку залежність хімічного зсуву піримідинової аміногрупи (NH) у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР від структури анельованого азолазинового скелету також описано у ряді публікацій [54,58,76]. Було встановлено, що для структури **A** характерна наявність сигналу азинового протону NH при 9,5-10,5 м.ч., тоді як для структур, подібних до **B**, цей сигнал завжди був зміщеним у бік сильного поля на 2-3 м.ч., що також може бути пов'язано з впливом анізотропії сусіднього арильного циклу. Як додаткове підтвердження будови таких сполук часто використовувались також відсутність (для **A**) або наявність (для **B**) NOE та COSY кореляцій між групами СН та NH у піримідиновому кільці [58].

З іншого боку, для розрізнення ізомерів **E** та **F**, а також для визначення відносної конфігурації їхніх хіральних центрів зазвичай необхідно проаналізувати результати комплексу кореляційних методів ЯМР або зробити рентгеноструктурне дослідження [58]. У роботі [68] з використанням 5- $\text{CF}_3$ -3-аміно-1,2,4-триазолу автори пропонують для похідної тетрагідропіримідину **24** структуру типу **E** у вигляді виключення, у той час як інші сполуки у бібліотеці

представлені як продукти типу **A**. Структура **E** для продукту **24** була запропонована на основі опублікованих раніше результатів [51], де структура **E** була стабілізована сусідньою  $\text{CF}_3$ -групою (див. табл. 1.1, пункт 4), що не є прямою аналогією у даному випадку. Також автори роботи [68] спиралися на результати експериментів NOE (див. рис. 1.5). Однак аналогічні результати можуть бути очікувані також для альтернативного позиційного ізомеру **F** (**25**), тож будова сполуки **24** не може вважатися остаточно доведеною.

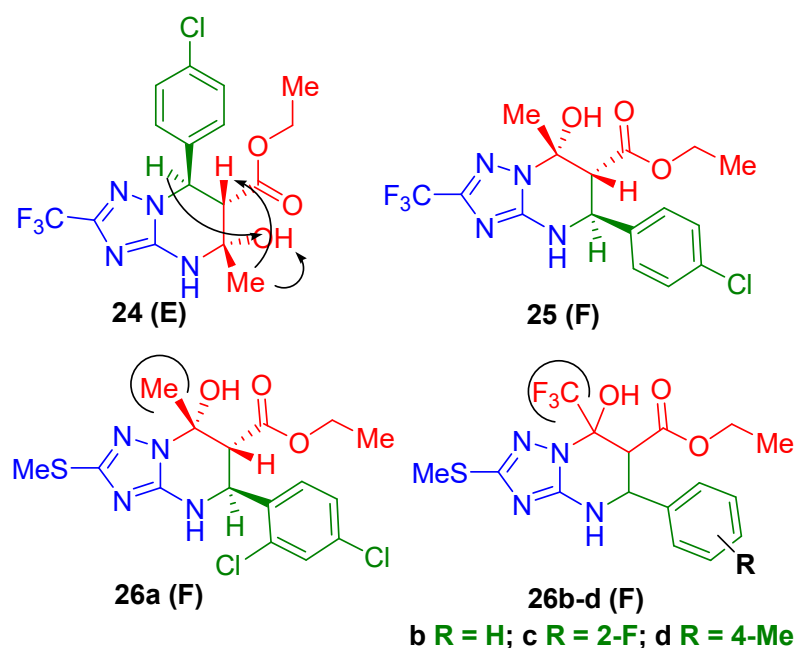


Рисунок 1.5. Складнощі визначення структури та розрізнення ізомерів **F** та **E**. Наявність NOE позначено стрілками

У роботі [64] авторами описано утворення продуктів типу **A** та **F** у водному середовищі у суміші або в індивідуальному стані. Структуру продукту **F** достовірно підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження на прикладі **26a**, що містить метильну групу фрагмента дикарбонільної сполуки (рис. 1.5). Однак для продуктів **26b-d**, що містять  $\text{CF}_3$  групу, додаткових аналізів не проводилось, і структуру **F** було приписано на основі аналогії. Враховуючи ефект  $\text{CF}_3$  групи на стабілізацію структури **E**, опубліковані результати визначення структури **26b-d** виглядають неоднозначно.

Узагальнюючи дані стосовно подібних до конденсації Біджинеллі реакцій з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, можна сказати, що основними продуктами реакції, які описані у найбільшій кількості публікацій, є сполуки **A**, тож цю направленість взаємодії ми називаємо «класичною».

Цікаво, що кетони у таких багатокомпонентних реакціях можуть відігравати як роль карбонільної сполуки (альдегідів), так і  $\alpha$ -карбонільних СН-кислот (ацетооцтового естеру в класичній реакції Біджинелі). Так, в одному з перших і найпростіших прикладів реакцій з перемиканням направленостей взаємодії, який був описаний Десенком та його колегами у 1990 р.[76,82] встановлено, що циклоконденсація 3-аміно-1,2,4-триазолів **27** з двома еквівалентами циклогексанону **28** дає 4,5-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини **29** (тип продукту – **B**). Тоді як реакція з циклогексаліденциклогексаном **30**, який одержується у результаті конденсації двох молекул циклогексанону **28**, приводить до утворення 4,7-дигідроізомеру (продукт типу **A**, Схема 1.4). Таким чином формат проведення реакції, двокомпонента або псевдо-трикомпонентна взаємодія, визначає напрямок циклізації. Очевидно, також, що механізм псевдо-трикомпонентної конденсації не включає диміризацію циклогексанона з утворенням **30**.

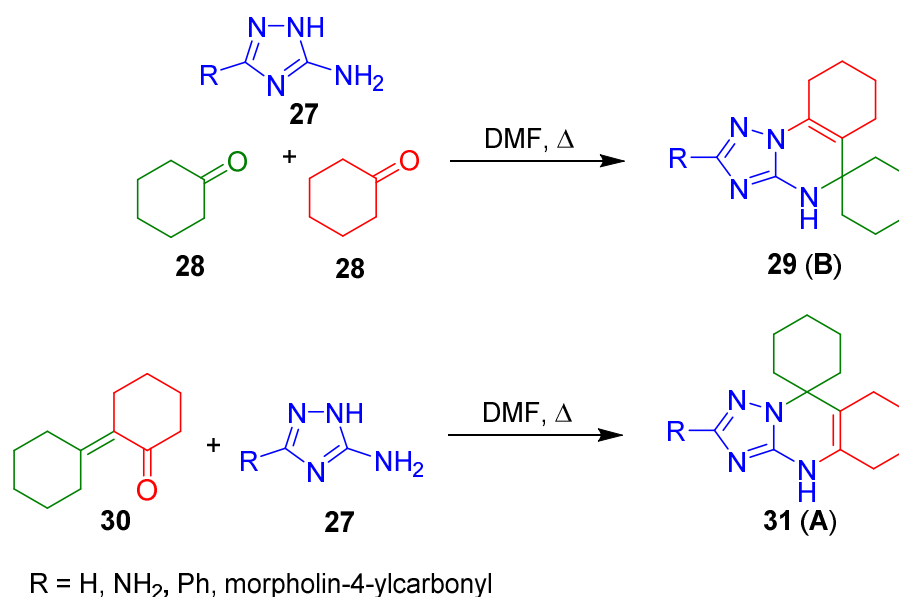


Схема 1.4. Циклогексанон **28** та його димер **30** у реакціях з аміно-1,2,4-триазолами **27**

Подібна ситуація спостерігалася для конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолів **27** з двома еквівалентами ацетофенону **32** або його похідними (псевдотрикомпонентна реакція, Схема 1.5), в результаті чого як основні продукти утворювались сполуки **33**, типу **B**, а з  $\beta$ -дипнонами **34** (двокомпонентна взаємодія) спостерігалася формування сполук **35** типу **A**. Але на відміну до реакції з циклогексаноном (схема 1.4), обидва типи сполук було виділено (як **33** так і **35**) у присутності  $ZnCl_2$  як каталізатора [77]. Також утворення другорядних сполук **36** як продуктів побічної трикомпонентної реакції за участю ДМФА (розчинника) було зафіксовано в роботі [83]. У разі каталізу оцтовими або мінеральними кислотами [83], а також за сприяння хлоротриметилсилану [84] псевдотрикомпонентна реакція дала лише один регіоізомер **B** – гетероцикли **33**.

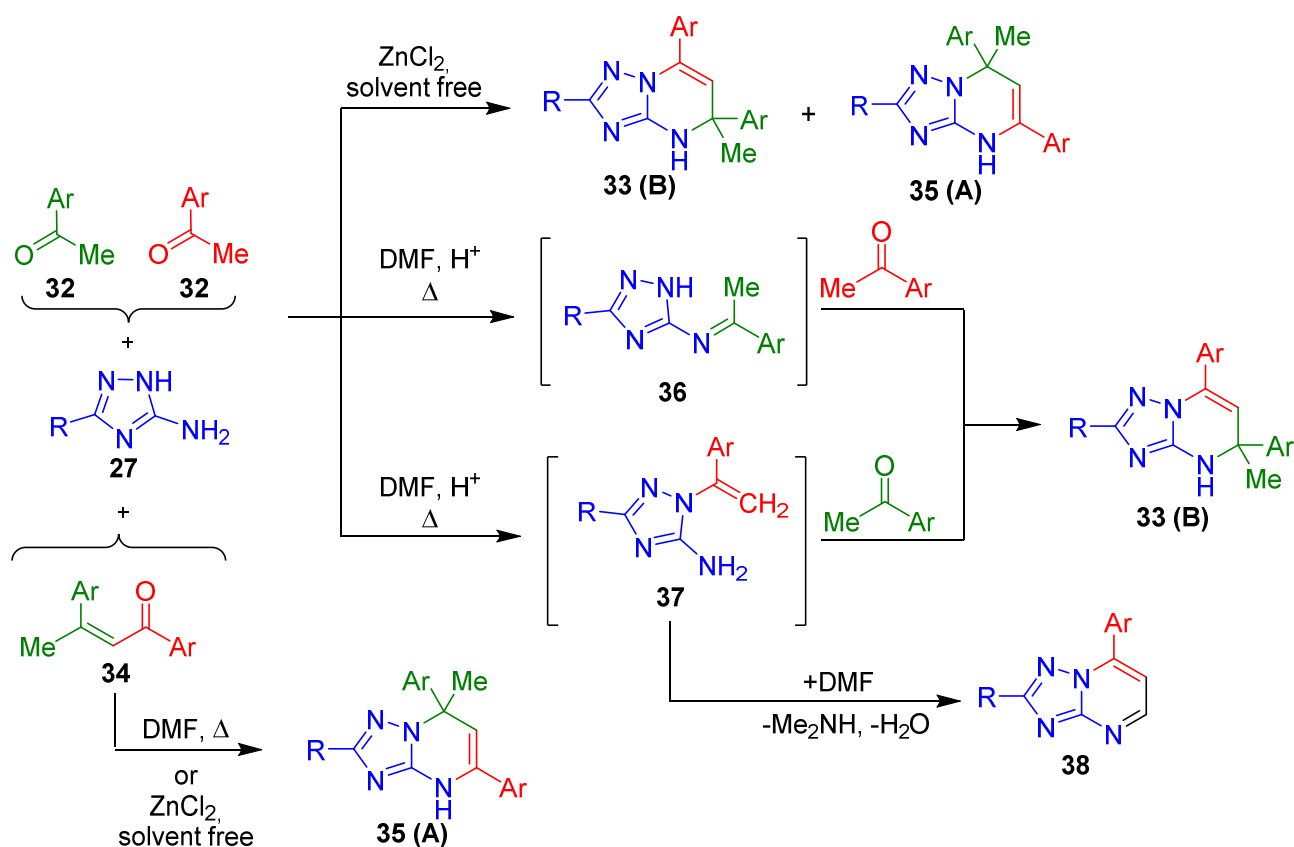


Схема 1.5. Взаємодія ацетофенонів **32** та їхніх димерів **34** з аміно-1,2,4-триазолами **27**

Беручи до уваги, що самоконденсація двох молекул кетонів не може бути першим кроком псевдотрикомпонентній реакції амінотріазолів з ацетофеноном з утворенням дигідротріазолопіримідинів **33** (реакція з  $\beta$ -дипнономи **34** завжди призводить до гетероциклів **35**), у публікаціях цитованих публікаціях було запропоновано два альтернативні механізми. На думку авторів [77] [84], ключовим проміжним продуктом в утворенні сполук **33** був азометин **36**, тоді як у публікації [83] було запропоновано утворення енаміну **37**, що опосередковано підтверджується фактом фіксації продукту **38** побічної реакції з молекулою розчинника ДМФА. Будова цього продукту відповідає циклізації проміжного продукту енаміну **37**, але не азометину **36** (схема 1.5).

Таким чином у випадку використання кетонів як альдегідної і естерної компонент у реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолами саме структури **B** можна вважати продуктами класичної направленості.

### 1.5 Перетворення аміноазолів та саліцилових альдегідів у Біджинеллі-подібних конденсаціях

На час постановки завдань дисертаційної роботи були відсутні літературні дані за визначеною у заголовку підрозділу темою дослідження. Однак одночасно з опублікуванням наших перших результатів у 2010 році та дещо пізніше з'явилися декілька повідомлень, які засвідчили, що варіації типів продуктів таких перетворень є ще більш різноманітними, ніж можна було очікувати, узагальнюючі дані, викладені у попередніх підрозділах нашого літературного огляду.

Цікавий випадок варіації направленостей взаємодії було продемонстровано в роботі [85], в якій 5-аміно-3-метил-1*H*-піразол (**39**) у реакції з 3-гідроксибензальдегідом (**40**) та метиловим естером ацетооцтової кислоти (**41**) утворював відповідний піразолопіридин **42** (схема 1.6), тобто амінопіразол **39** реагував як N1,C3-бінуклеофіл, і реакція проходила за напрямком несиметричної модифікації багатоконпонентної реакції Ганча з утворенням дигідропіридинового кільця. Особлива роль саліцилового альдегіду **43a**

проявилася і у такій конденсації, де утворення дигідропіридинового циклу, яке супроводжується замкненням лактону, що приводить до сполуки **44**, яка одержана наряду з невеликою кількістю її окисненої форми **45** навіть при проведенні реакції в атмосфері азоту. У випадку послідовної взаємодії, в якій попередньо синтезований саліциліденацетон **46** реагує з амінопіразолом **39** при кип'ятінні у DMF впродовж 1 години, утворюється конформаційно обмежена гетероциклічна система, в якій ароматичне кільце закріплене кисневим містком **47**. Її будова була доведена з використанням набору двовимірних спектрів ЯМР, а метод синтезу було розширено для отримання ще трьох похідних бензоксадіазоцину, анельваного різними азолами (**48-50**), рис. 1.6 [85].

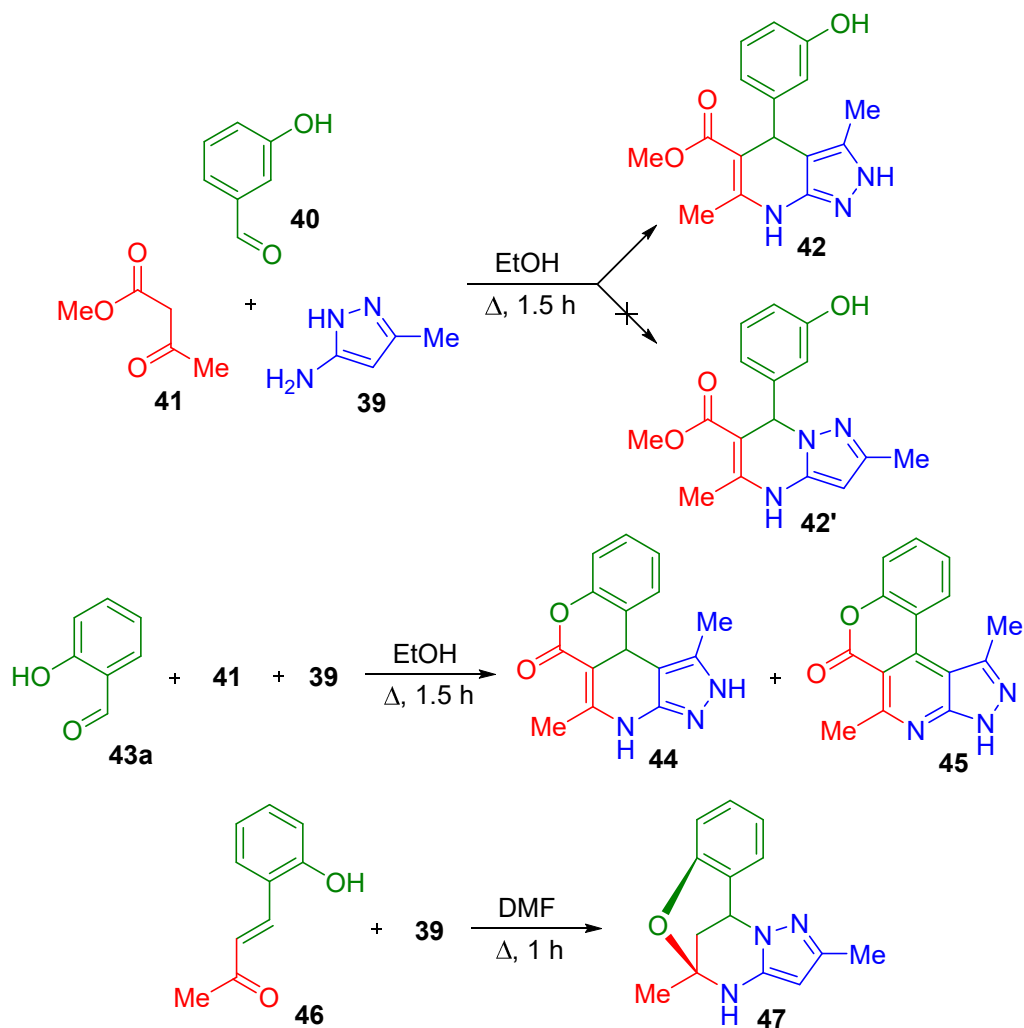


Схема 1.6. 5-Аміно-3-метил-1*H*-піразол (**39**) у перетвореннях, подібних до реакцій Ганча та Біджинеллі

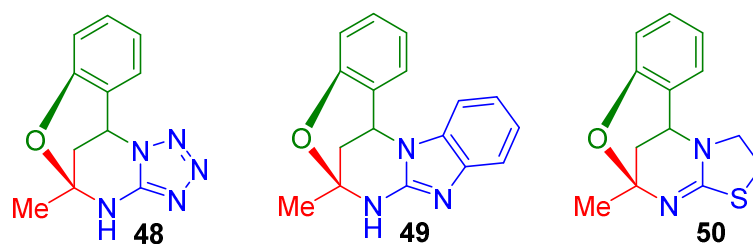


Рисунок 1.6. Приклади похідних бензоксадіазоцину, анельованих різними азолами

Біджинеллі-подібна реакція 3-амінотріазолу **51**, з двома еквівалентами саліцилальдегідів **43a-d** та метилового естеру **41** при нагріванні в етанолі зі зворотним холодильником протягом 20 годин з каталітичною кількістю HCl (конц.) приводила до продуктів псевдо-чотирикомпонентної взаємодії як основного, структуру яких було ідентифіковано як 5',6'-дигідро-4'*H*-спіро{[1]бензопіран-2,7'-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин} -3-карбоксилати (**52a-d**), схема 1.7 [66].

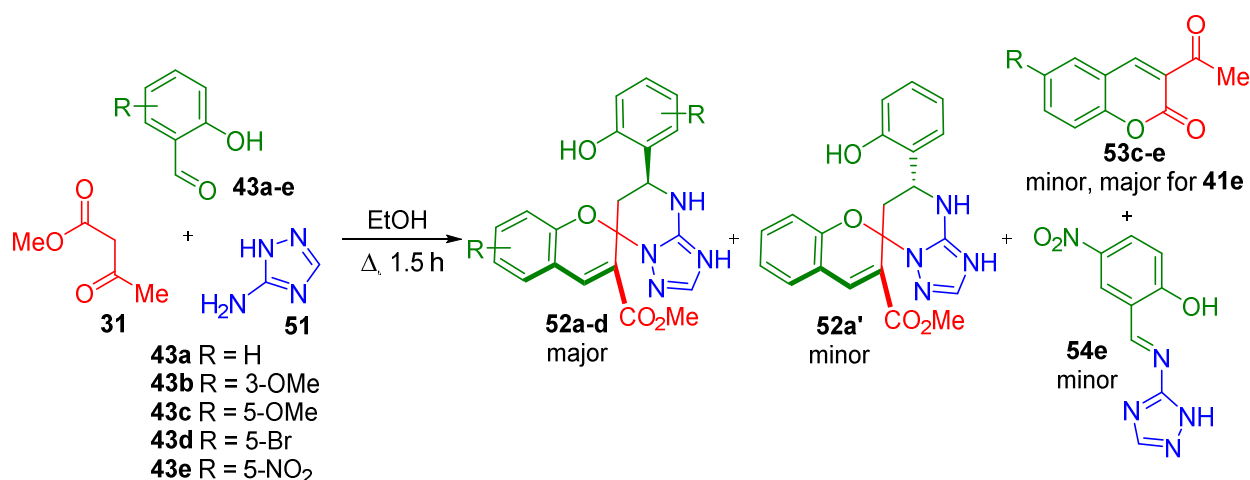


Схема 1.7. Псевдо-чотирикомпонентна Біджинеллі-подібна реакція за участі 3-амінотріазолу (**51**), саліцилальдегідів **43**

У випадку незаміщеного саліцилового альдегіду **43a** автори ідентифікували мінорний діастеріомер **52a'**, у той час як в інших випадках утворення таких ізомерів не спостерігалось. Натомість у випадку альдегідів **43c,d** відповідні 3-ацетилкумарини **53c,d** виділялися як побічні продукти, а



5-нітросаліциловий альдегід **43e** перетворювався лише на відповідні 3-ацетилкумарин **43e** та азометин **54e**.

Напрямок подібних багатокомпонентних реакцій із залученням саліцилових альдегідів **43a-d**, пірвіноградної кислоти **55** та 5-амінопіразолів **56** (схема 1.8) залежить від температурного режиму [86], що дозволяє керувати направленістю взаємодії з утворенням гетероциклічних сполук різної будови (**57-59**).

Формування продукту **57**, верогідно включає стадію окиснення дигідропіридинового циклу киснем повітря, що відбувається при підвищеній температурі в умовах конвекційного або мікрохвильового нагріву. В умовах кінетичного контролю авторам вдалося отримати ще два типи продуктів: з використанням незаміщеної пірвіноградної кислоти **55** ( $R^1 = H$ ) ультразвукова активація реакції при кімнатній температурі в оцтовій кислоті приводила до формування похідних піразолобензоксазину **58**, а за використання арилпірвіноградних кислот **55** ( $R^1 = Ar^1$ ), напрямок реакції змінювався і піразоло[3,4-*b*]піридини **59** утворювалися як продукти реакції (схема 1.8).

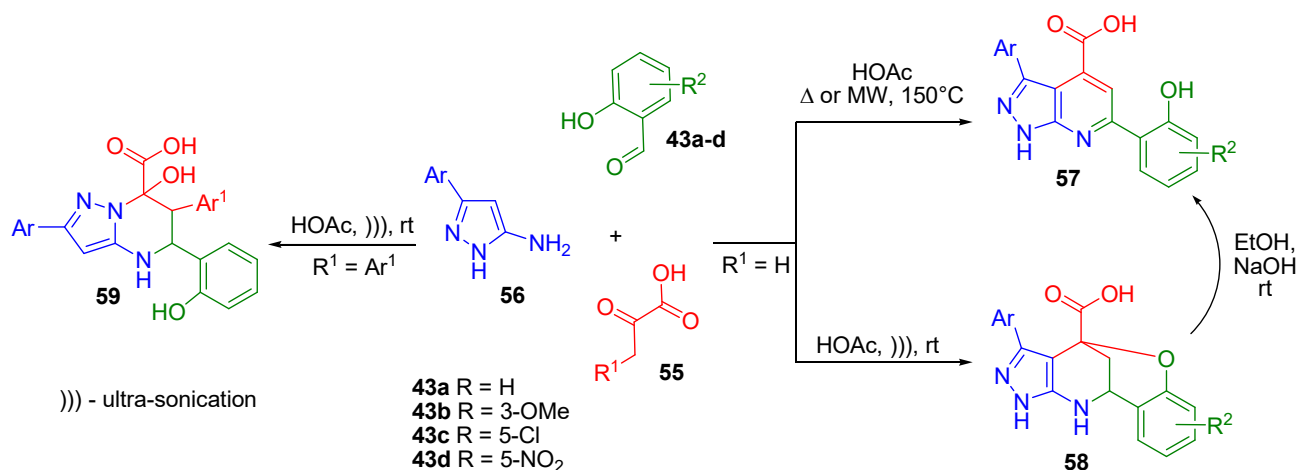


Схема 1.7. Багатокомпонентна реакція саліцилових альдегідів **43a-d**, пірвіноградної кислоти **55** та 5-амінопіразолів **56**

Ще один напрямк багатокомпонентних взаємодії за участі саліцилових альдегідів **43a-h** та аміноазолів **51**, **60**, **61** та **39** з використанням ацетооцтових естарів **31a,b** проходить з проміжним утворенням відповідних

3-ацетилкумаринів **62**. В оцтовій кислоті у присутності піперидину [87] було отримано декілька гетероциклічних систем **62-64**, представників анельованих бензопираном ядра азолів (схема 1.8).

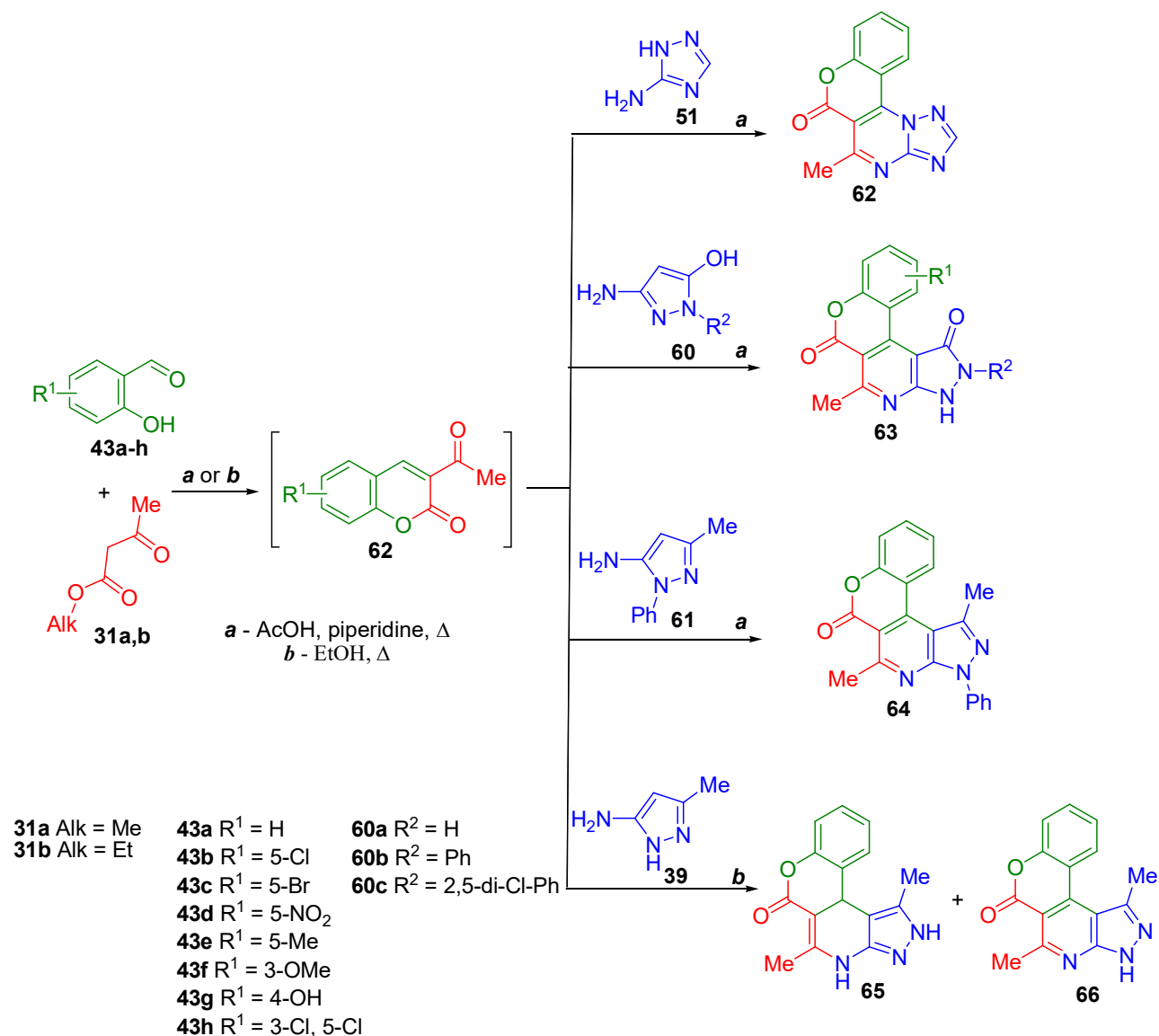


Схема 1.8. Синтез тетрациклічних гетероциклічних систем **63-66** через багатоконпонентну реакцію з саліциловими альдегідами **43a-h** аміноазолів **51**, **60**, **61** та **39** та ацетооцтових естарів **31a,b**

Однак, як це було показано у вже цитованій роботі [85], виділення неокисленого продукту **65** також можливе. Він утворюється разом із домішкою окисленого похідного **66** у результаті багатоконпонентної взаємодії із використанням вихідного амінопіразолу **39** у киплячому етанолі (Схема 1.8).

Таким чином, модифікації реакції Біджинеллі з використанням саліцилового альдегіду із залученням поліфункціональних аміноазолів завдяки додатковій гідроксильній групі в альдегіді має ще більший потенціал для розробки методології керування направленостями гетероциклізацій.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Незважаючи на велику кількість досліджень аналогів реакції Біджинеллі, цю тему не можна назвати остаточно вичерпаною. Постійно з'являються повідомлення про знайдені нові види біологічної активності похідних дигідропіримідинів та нові типи продуктів, отримані за цими реакціями.

Відсутність систематизованих даних, запропонованих механізмів, здатних пояснити наявні експериментальні дані, та суперечливі результати роблять реакцію Біджинеллі з використанням аміноазолів та саліцилових альдегідів актуальним об'єктом досліджень.

При використанні аміноазолів значно розширюється різноманітність можливих продуктів реакції. Останні відрізняються не лише ступенем насиченості піримідинового кільця та присутністю гідроксильної групи у структурах **E** та **F** (рис. 1.3), але й позицією, до якої приєднується альдегідна компонента: екзоциклічна аміногрупа 3-аміно-1,2,4-триазолу при утворенні продуктів типу **F** та ендациклічний азот триазольного кільця у випадку **A** та **E**. Сполуки структури **E** відомі лише для тетрагідропіримідинів, що містять  $\text{CF}_3$ -групу або інші перфторалкільні замісники. Нарешті, продукти **B** та **C** описані лише як побічні. Продукти структури **G** та **H** у літературі не згадуються. Аналіз літератури також виявив суперечливі дані, які потребували експериментальної перевірки, про це мова піде у наступних розділах.

Практично цінним результатом аналізу літературних джерел є встановлення спектральних індексів, які дозволяють розпізнавати та ідентифікувати структури різної регіонаправленості.

На момент початку дослідження у літературі не було даних щодо альтернативної направленості реакцій з 3-аміно-1,2,4-триазолом з утворенням продуктів **F**, та не було спроб поєднати підходи з використанням саліцилових альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу (а також з іншими аміноазолами). Це вмотивувало встановлення цілей та завдань даної дисертаційної роботи.

Тому було вирішено дослідити трикомпонентну конденсацію 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловими альдегідами та СН-кислотами з метою розробки синтетичних підходів до отримання похідних бензоксадіазоцину, анельованих з триазольним циклом.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [88-90].

## РОЗДІЛ 2

### РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З САЛІЦИЛОВИМ АЛЬДЕГІДОМ ТА КЕТОНАМИ

Очікуваним продуктом трикомпонентної конденсації саліцилового альдегіду **2.1a**, 3-амінотриазолу **2.2a** та ацетооцтового естеру **2.3** за підсумком літературного огляду був бензоксадіазоцин **2.4** як типовий продукт реакції Біджинеллі з використанням 3-амінотриазолу, та утвореним бензоксадіазоциновим циклом, як це характерно для цієї реакції за участю саліцилових альдегідів (схема 2.1).

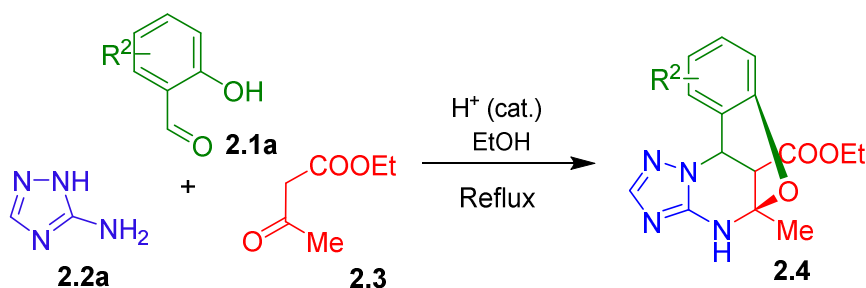


Схема 2.1. Будова очікуваного продукту нової реакції за аналізом літературних даних

Однак при перших спробах проведення взаємодії в умовах класичної реакції Біджинеллі при кип'ятінні в етанолі з додаванням каталітичної кількості соляної кислоти в реакційній суміші вдалось ідентифікувати лише відомі раніше продукти двокомпонентних конденсацій **2.5** [91,92] та **2.6** [93] (рис. 2.1). Азаметин **2.6** утворювався у формі осаду вже при кімнатній температурі відразу після змішування реагентів та у подальшому часто супроводжував цільові продукти реакції як домішка.

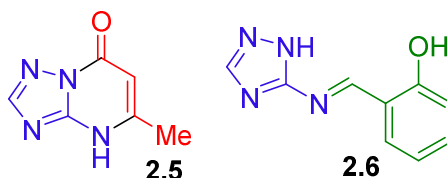


Рисунок 2.1. Продукти, ідентифіковані у реакційній суміші у перших спробах провести реакцію саліцилового альдегіду **2.1a**, 3-амінотриазолу **2.2a** з ацетооцтовим естером **2.3**

Для уникнення формування продукту двокомпонентної конденсації ацетооцтового естеру з 3-аміно-1,2,4-триазолом **2.5** у подальших початкових експериментах ми використали ацетон.

## 2.1 Реакції з ацетоном

При проведенні реакції саліцилового альдегіду та амініотриазолу з трьохкратним надлишком ацетону протягом 3 годин у присутності соляної кислоти було отримано продукт **2.8a** з виходом близько 25% та домішкою азометину **2.6** (схема 2.2). Вірогідно, проведення реакції при температурі кипіння етанолу призводило до зниження концентрації ацетону в реакційній суміші. Однак при кімнатній температурі хоч і підвищується вихід (31%), але ж не вдається позбавитися від домішки азометину **2.6** в продукті.

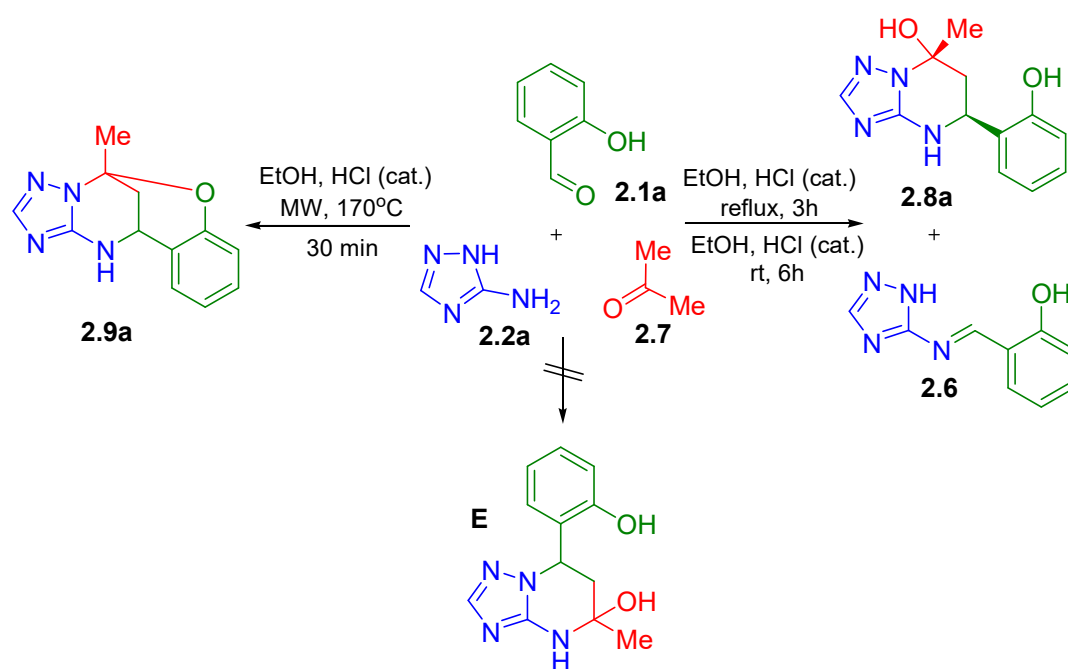


Схема 2.2. Результати попередніх експериментів за реакцією саліцилового альдегіду **2.1a**, 3-амінотриазолу **2.2a** та ацетону **2.7**

Зразок чистого продукту **2.8a** було одержано перекристалізацією із етанолу. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  отриманого продукту кількість та мультиплетність сигналів протонів відповідає будові тетрагідропіримідину з незамкнутим бензоксадіазоциновим циклом. У сильних полях спостерігається синглет трьох протонів метильної групи ( $\delta$  1.66 м.ч.), а три мультиплети 5.03

(д,  $J = 11,4$  Гц, 1H), 2,21 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 1,79 (т,  $J = 12,8$  Гц, 1H) належать до АВХ-системи СН-СН<sub>2</sub>-ланки. У діапазоні ароматичних протонів окрім мультиплетів протонів ароматичного кільця спостерігаються три синглети протонів при 6.51, 7.23 та 7.41 м.ч., які притаманні двом гідроксильним групам та триазольному СН-протона. Найбільш слабкопольний сигнал при 9.58 м.ч. вірогідно відноситься до протона NH тетрагідропіримідинового циклу. Такий набір сигналів у протонному спектрі може відповідати однаково декільком регіоізомерам **E**, **F**, **G**, **H** (рис. 2.2).

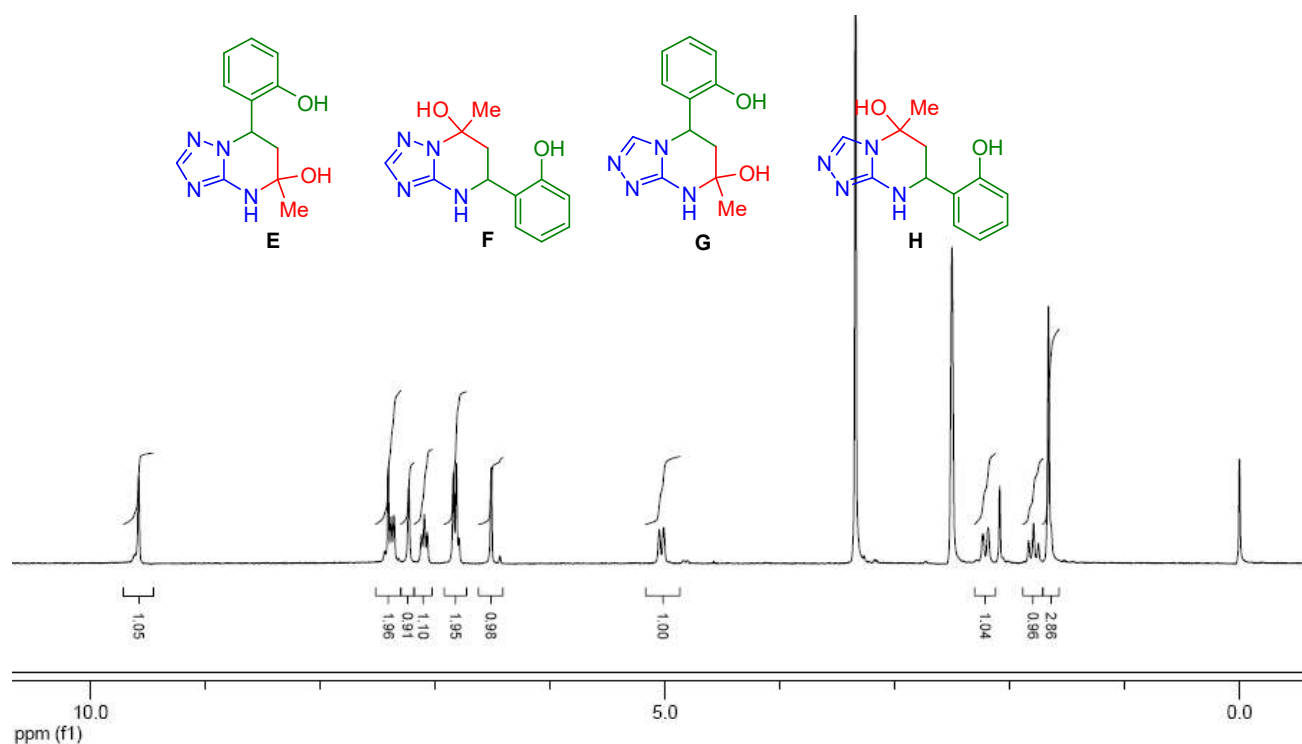


Рисунок 2.2. ЯМР <sup>1</sup>H -спектр сполуки **2.8a** та ізомерні структури **E-H**, які можуть відповідати цьому спектру

Мас-спектр сполуки **2.8a** містить пік молекулярного іону  $m/z$  247.1 (M+1), що, як і результати елементного аналізу, відповідає брутто-формулі C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (ізомери **E-H**, рис. 2.2).

Аналіз спектрів ЯМР <sup>13</sup>C та DEPT (рис. 2.3) підтвердив висновки, які були отримані з аналізу спектра ЯМР <sup>1</sup>H, але також не допомогли віднести продукт до однієї з можливих структур **E-H**.



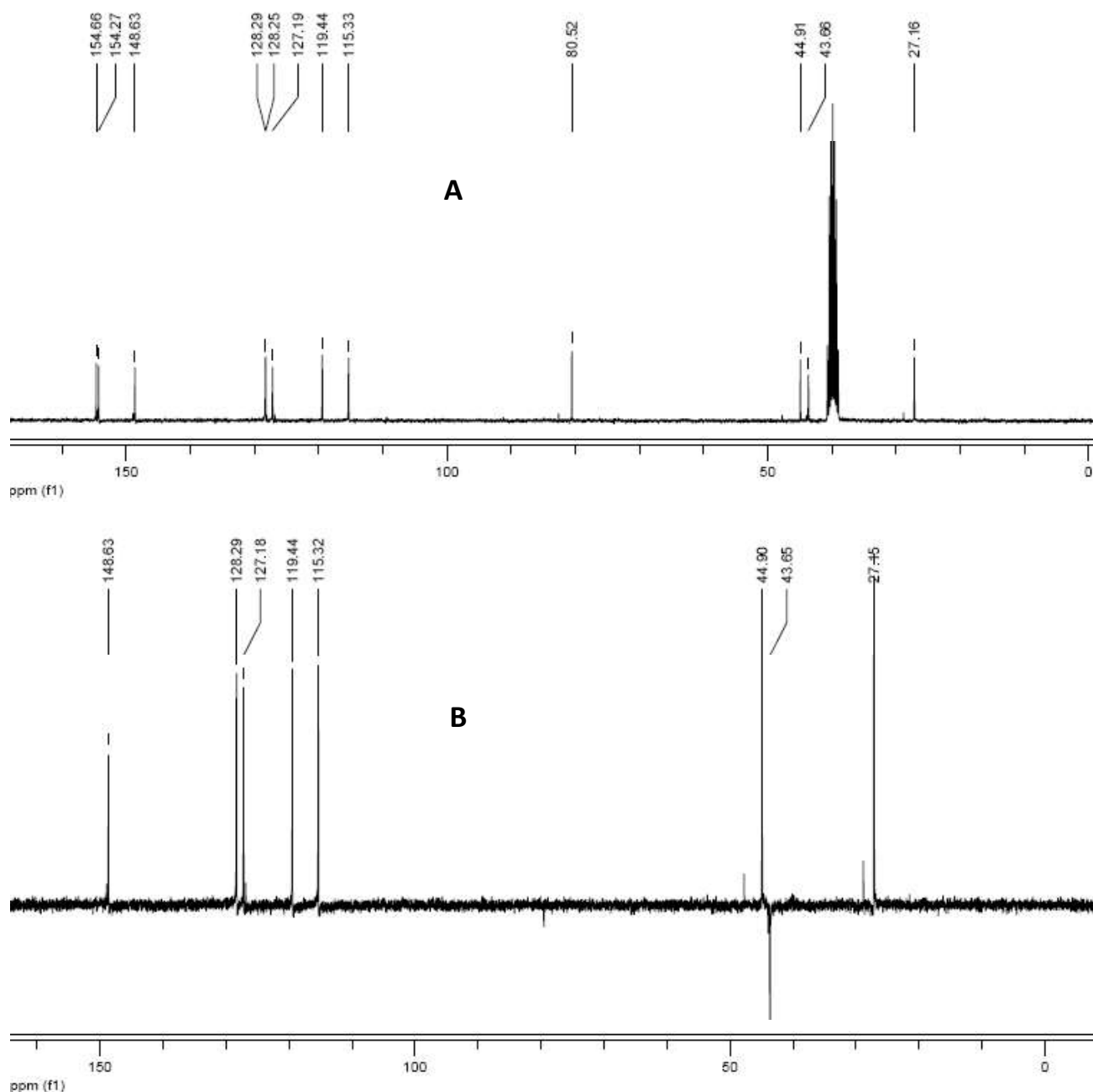


Рисунок 2.3.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (А) та DEPT (В) спектри продукту **2.8a**

Остаточно структуру продукту реакції з ацетоном (**2.8a**) як 5-арилзаміщеного тетрагідротриазолопіримідину (будова **F**) було встановлено за результатами РСД (рис. 2.4). Тобто альдегід приєднується до екзоциклічної аміногрупи 3-амінотриазолу (рис. 2.4), і утворений продукт відповідає направленості, яка є альтернативною до формування структур **A**, відомої з літератури (див. рис. 1.3).

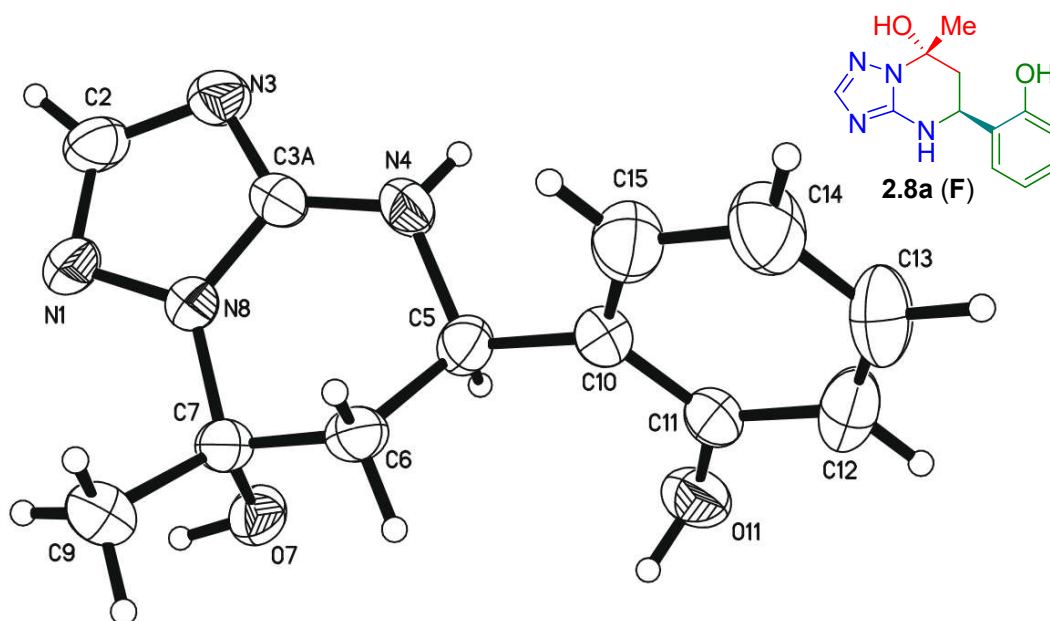


Рисунок 2.4. Результат РСД сполуки **2.8a**, 7-(2-гідроксі-3-метоксіфеніл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піримідин-5-ол, (*5R,7S*)- та (*5S,7R*)-рацемічна суміш (**2.8a**), тут та надалі відносна конфігурація хіральних центрів

Піримідинове кільце у молекулі **2.8a** має конформацію напівкрісла. Відхилення атомів C5 та C6 від площини інших атомів у кільці складає відповідно 0.28 та 0.44 Å. Атом N4 має пірамідальну конфігурацію (сума кутів між зв'язками з вершинами на азоті дорівнює 349°).

Для формування кисневого містка температуру реакції було підвищено. Так у мікрохвильовому реакторі у присутності соляної кислоти при температурі 170°C протягом 30 хвилин було отримано перший представник бензоксадіазоцинів **2.9a** з виходом 29%. Сполука виділялася як осад із реакційної суміші при охолодженні, та її спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 2.5) суттєво відрізнявся від спектра сполуки **2.8a** (див. рис. 2.2).

На відміну від спектра сполуки **2.8a** (рис. 2.2), у спектрі **2.9a** (рис. 2.5) відсутні мультиплети в областях 6.51 та 7.23 м.ч., що можна пояснити замкненням кисневого містка, тож ці синглети у ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі **2.8a**, очевидно, відносяться до протонів гідроксильних груп. Натомість синглети при 7.41 м.ч. у спектрі **2.8a** та при 7.42 м.ч. у спектрі **2.9a** практично не змінюють свою позицію

і можуть бути напевно віднесені до СН-протону триазольного циклу. Цікаво, що слабопольний синглет при 9.58 м.ч. у протонному спектрі сполуки, який, вірогідно, відповідає протону NH тетрагідропіримідинового циклу **2.8a**, у спектрі сполуки **2.9a** значно зміщений у сильне поле і спостерігається при 8.05 м.ч., що, вірогідно, є наслідком суттєвої деформації тетрагідропіримідинового циклу через замкнення кисневого містка. Тим самим може пояснюватися відсутність розщеплення сигналів протонів СН<sub>2</sub>-групи (2.34 м.ч.) та 5-СН-протона (4.56 м.ч.) у спектрі ПМР сполуки **2.9a**.

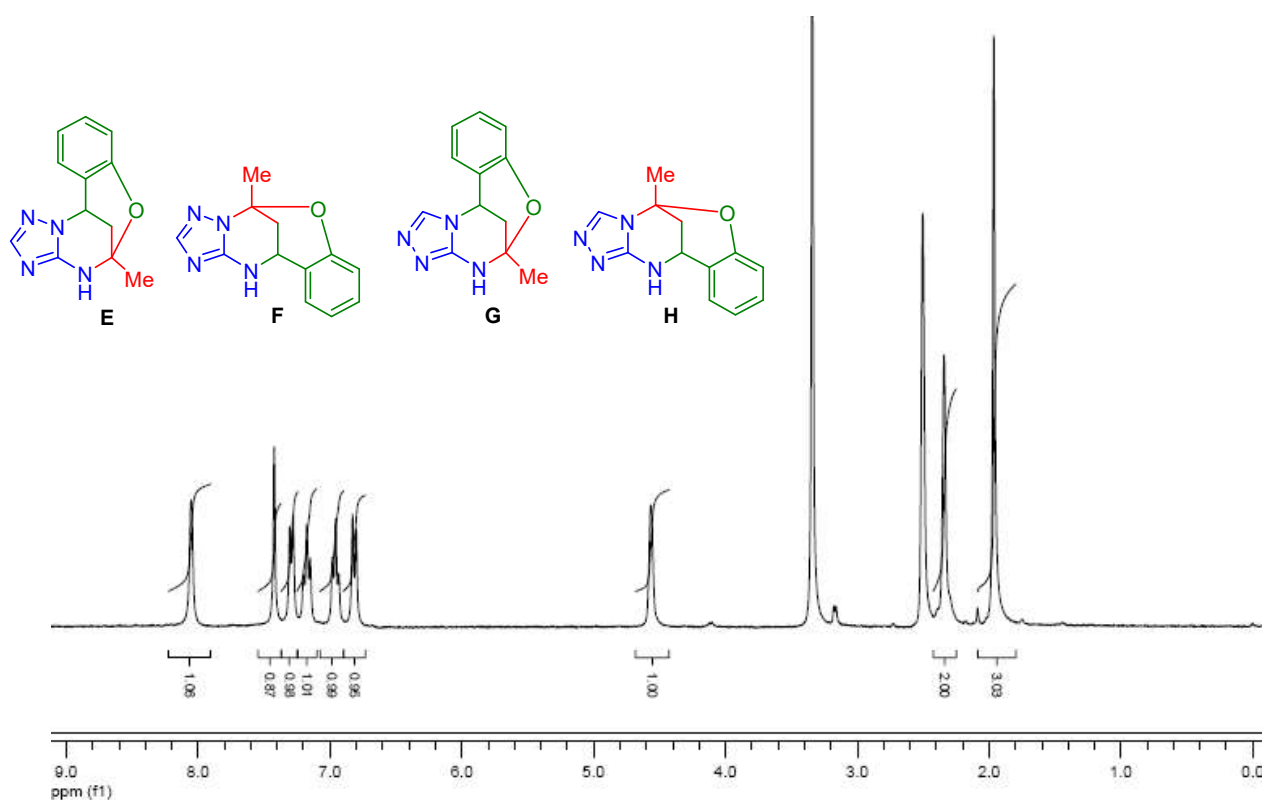


Рисунок 2.5. ЯМР <sup>1</sup>H спектр сполуки **2.9a** та ізомерні структури **E-H**, які можуть відповідати цьому спектру

Мас-спектр сполуки **2.9a** містив пік молекулярного іону  $m/z$  229.1 (M+1), що, як і результати мас-спектроскопії з високою роздільною здатністю (розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O:  $m/z$  228.10111, знайдено 228.10121), підтверджує висновки, які були отримані з аналізу спектра ЯМР <sup>1</sup>H. Зрозуміло, що зі сполуки **2.8a** будови **F** варто очікувати формування продукту **2.9a** тієї ж направленості

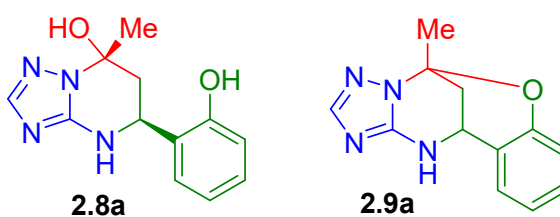
(F), однак формально всі отримані спектральні дані у рівній мірі могли відповідати всім чотирьом ізомерам **E-H** (див. рис. 2.5).

Наступним кроком стала оптимізація умов реакції з метою підвищення виходів та чистоти отриманих сполук **2.8a** та **2.9a**. Для одержання сполуки **2.8a** реакцію проводили у метанолі при 40°C. Температура реакційної суміші була підвищена від кімнатної для збільшення розчинності проміжного азометину **2.6**, який забруднював продукт реакції. Реакцію проводили протягом 16 годин з додаванням 4N розчину HCl у діоксані для уникнення додаткової води у реакційній суміші. Реакцію при підвищеній температурі проводили з використанням мікрохвильового випромінювання в етанолі з додаванням HCl (4N розчин у діоксані) при температурі 150°C протягом 30 хвилин. Метанол було замінено на етанол завдяки більшій температурі кипіння останнього, для зниження внутрішнього тиску в закритому посуді у застосованих високотемпературних умовах.

Шляхом варіювання кількості каталізатора на прикладі синтезу сполук **2.8a** та **2.9a** було вибрано оптимальну кількість каталізатора для двох реакцій (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

### Оптимізація умов нових реакцій з ацетоном



М'які умови (40°C, 16 годин)			Жорсткі умови (мікрохвильове опромінення, 150°C, 30 хвилин)		
№	HCl у діоксані (4N розчин), еквівалент	Вихід <b>2.8a</b> , %	№	HCl у діоксані (4N розчин), еквівалент	Вихід <b>2.9a</b> , %
1	0.05	55	5	0.1	41
2	0.1	<b>60</b>	6	0.3	<b>47</b>
3	0.3	47	7	0.5	34
4	0.5	23	8	1.0	0

Знайшовши прийнятні умови одержання ключових продуктів, на наступному етапі ми вивчали їхні взаємні перетворення. Логічним було припустити, що азометин **2.6** є інтермедіатом обох продуктів **2.8a** та **2.9a**, а також, що за умови відсутності скелетних перегрупувань зі сполуки **2.8a** з підтвердженою будовою **F** при високій температурі формується сполука **2.9a** зі збереженою структурою **F**. На схемі 2.3 представлені результати таких експериментів, які загалом підтвердили наші припущення.

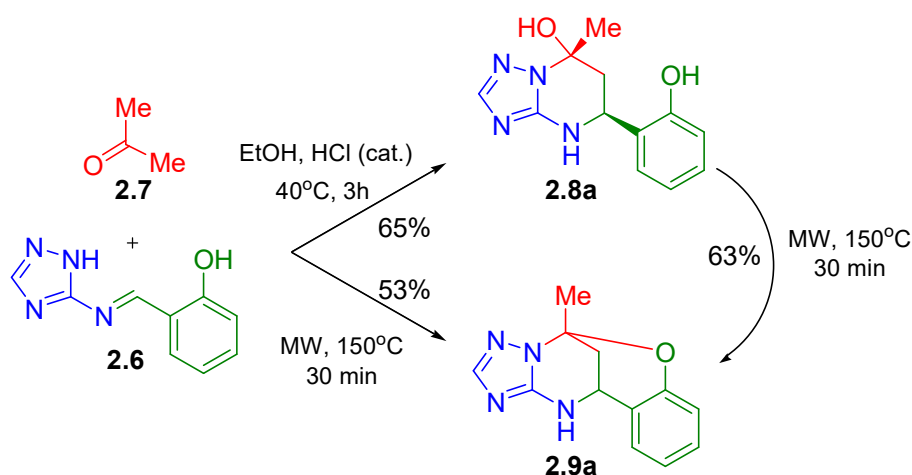
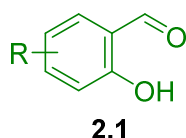


Схема 2.3. Взаємні перетворення напівпродуктів та продуктів нової реакції з ацетоном

З використанням ряду саліцилових альдегідів **2.1b-h** (табл. 2.2) було проведено спробу розширити ряд отриманих дигідроксіпохідних тетрагідропіримідинів **2.8**.

Таблиця 2.2

### Будова вихідних саліцилових альдегідів **2.1a-h**



Код	R
<b>2.1a</b>	H
<b>2.1b</b>	3-MeO
<b>2.1c</b>	3-EtO
<b>2.1d</b>	4-MeO
<b>2.1e</b>	5-Me
<b>2.1f</b>	5-Cl
<b>2.1g</b>	5-Br
<b>2.1h</b>	5-Br, 3-MeO

При використанні знайдених на прикладі **2.8a** умов (40°C, MeOH, 16 годин, HCl<sub>cat</sub>) в усіх експериментах основним продуктом взаємодії були відповідні азометини **2.6b-h**, які іноді містили домішки цільових продуктів **2.8**. Азометини **2.6** виділялися з реакційної суміші після початку взаємодії і далі не вступали у реакцію. При збільшенні температури і часу реакції, а також з використанням спиртів із більш високою температурою кипіння утворювались або бензоксадіазоцини **2.9**, або суміші цих продуктів із відповідними цільовими сполуками **2.8** та азометинами **2.6**. При збільшенні часу реакції до 4 діб при 40°C цільовий продукт **2.8** вдалось отримати лише у випадку 5-бром-2-гідроксі-3-метоксібензальдегіду **2.1h**, але з виходом лише 18%. Вихід продукту вдалось поліпшити шляхом кип'ятіння у метанолі. Подальший пошук умов реакції з застосуванням різних розчинників та кислот (ДМФА, метанол, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, метилсульфо кислота) під дією ультразвукової активації та мікрохвильового випромінювання при різних температурах не дав результатів. Таким чином нам вдалось селективно отримати лише одну додаткову сполуку будови **2.8** з помірним виходом (схема 2.4).

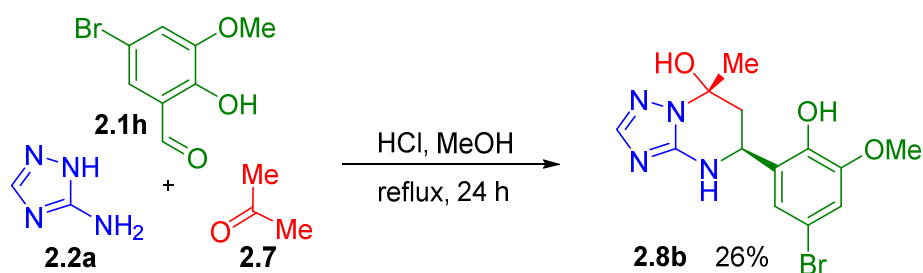


Схема 2.4. Синтез 7-(5-бromo-2-гідроксі-3-метоксіфеніл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піримідин-5-олу, (*5R,7S*)- та (*5S,7R*)- рацемічна суміш (**2.8b**), відносна конфігурація хіральних центрів, як зображено на схемі

Структуру отриманого продукту **2.8b** було підтверджено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C. ІЧ спектроскопією та РХМС. Відносна конфігурація стереогенних центрів дана за аналогією зі сполукою **2.8a** та підтверджена експериментом NOE (рис. 2.6).

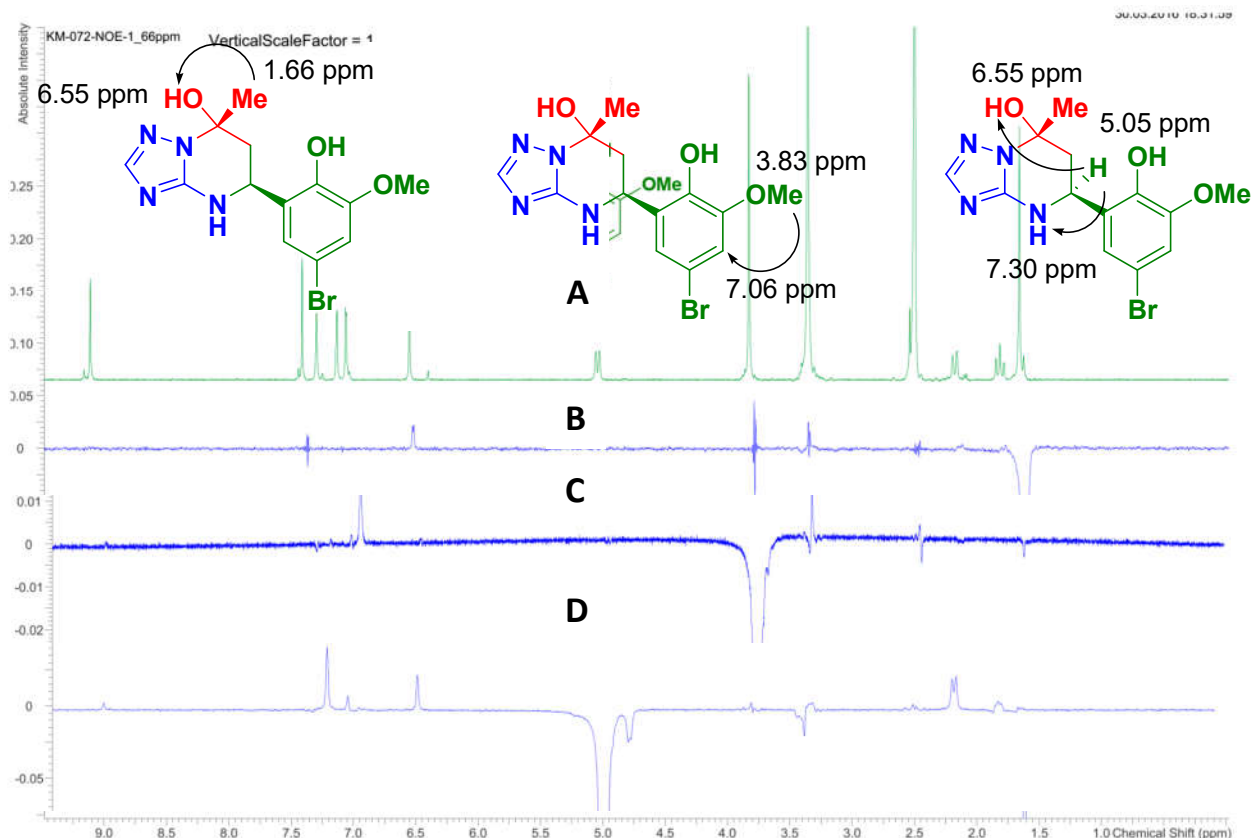


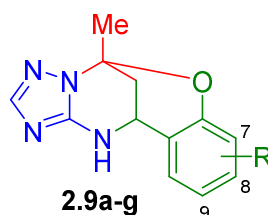
Рисунок 2.6. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) сполуки **2.8b** (A) та експерименти NOE з опроміненням на резонансних частотах протонів груп:  $\text{CH}_3$  при 1.66 (B),  $\text{OCH}_3$  при 3.83 (C) та 5-CH при 5.05 м.ч. (D)

Ці експерименти дозволили віднести синглет при 6.55 м.ч. (рис. 2.6 A) до сигналу гідроксильної групи у положенні 7 тетрагідротриазолопіримідину сполуки **2.8b**, а також, за аналогією з цим результатом, віднести до цієї ж групи синглет при 6.55 м.ч. у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  незаміщеної сполуки **2.8a**. Також опромінення розчину сполуки **2.8b** на резонансній частоті протона 5-CH (рис. 2.6 D) дозволило підтвердити його близьку диспозицію до 4-NH-групи тетрагідропіримідину, а також до OH-групи у положенні 7 через 1,3-діаксіальне зближення.

З використанням комерційно доступних саліцилових альдегідів було синтезовано ряд бензоксадіазоцинів **2.9a-g** у жорстких умовах реакції (MW, EtOH,  $150^\circ\text{C}$ , 30 хвилин), з виходами у межах 33-51% (табл. 2.3).

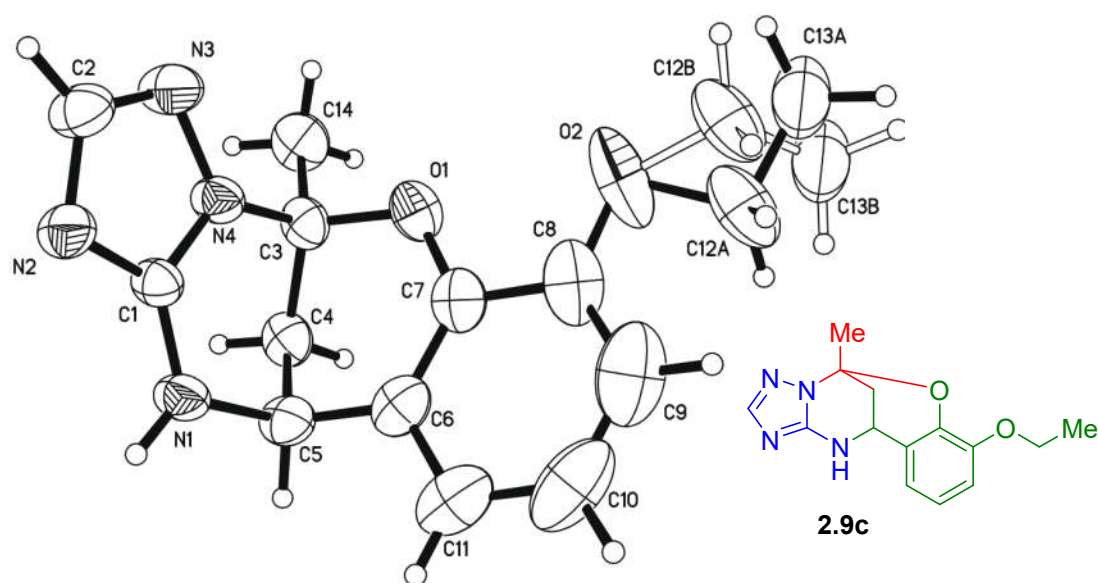
Таблиця 2.3.

## Виходи ряду похідних бензоксадіазоцину 2.9а-г



Код	R	Вихід, %
<b>2.9a</b>	H	47
<b>2.9b</b>	7-MeO	47
<b>2.9c</b>	7-EtO	51
<b>2.9d</b>	8-MeO	33
<b>2.9e</b>	9-Me	50
<b>2.9f</b>	9-Cl	49
<b>2.9g</b>	9-Br	50

Структури отриманих сполук підтверджено на основі набору спектральних даних та аналогій зі сполукою **2.9c**, структура якої остаточно доведена за допомогою РСД (рис. 2.7) як ізомер будови **F** (рис. 2.5).

Рисунок 2.7. Результат РСД сполуки **2.9c**



Піримідинове кільце у молекулі **2.9c** (рис. 2.7) має конформацію асиметричного напівкрісла. Відхилення атомів C4 та C5 від площини інших атомів у кільці складає відповідно 0.55 та -0.26 Å. Дигідропірановий цикл має конформацію софи, де відхилення атома C4 становить -0,72 Å. Атом N4 має практично пласку конфігурацію (сума кутів між зв'язками з вершинами на азоті дорівнює 359.9°).

Таким чином, дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу **2.2a**, саліцилових альдегідів **2.1a-g** з ацетоном **2.7**, найпростішим представником кетонів, показало, що залежно від умов реакції можливе утворення головним чином азометину **2.6**, який не включає фрагмент ацетону, та двох типів продуктів трикомпонентної реакції: тетрагідропіримідинів **2.8a** **2.8b** та бензоксадіазоцинів **2.9a-g** (схема 2.5).

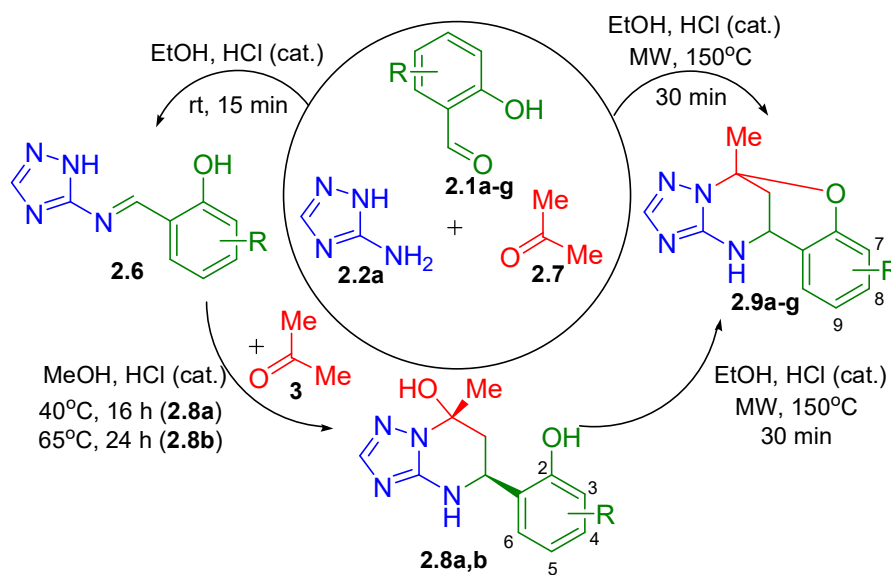


Схема 2.5. Підсумкова схема перетворень у новій трикомпонентній реакції саліцилового альдегіду **2.1a-g**, 3-аміотриазолу **2.2a** та ацетону **2.7**, а також проміжних продуктів **2.6** та **2.8**

Отже, регіонаправленість реакції з формуванням продуктів **Б** є альтернативною до класичної направленості з утворенням продуктів **А** в подібних взаємодіях, які добре задокументовані у літературних джерелах. Структури отриманих сполук підтверджено сукупністю спектральних даних та

остаточно доведено на основі результатів РСД сполук **2.8a** та **2.9c** (див. рис. 2.4, 2.7). Сполуки **2.6** та **2.8** перетворюються на кінцеві сполуки **2.9** у жорстких умовах мікрохвильового нагріву до 150°C протягом 30 хвилин у етанолі з додаванням хлористого водню, що є сприятливими умовами для замкнення кисневого містка та формування бензоксадіазоцинового циклу.

### 2.1.1 Варіювання замісників у 3-аміно-1,2,4-триазолі

Відомо що похідні триазолів проявляють ряд біологічних властивостей: протигрибкову [94], антибактеріальну [95,96], протипухлинну [97], можуть виступати у якості інгібіторів глутатіонредуктази[98] та інше. На додаток іміни (основи Шиффа, аналогами яких виступають саліциліденамінотриазоли) використовуються у аналітичній хімії [99,100], проявляють біологічну активність, зокрема, похідні саліциліденбензиламіну [101-103]. N-(саліциліден)-2-гідроксианілін виявляють активність проти *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* [104]. Ряд похідних виявляє і антибактеріальну активність, зокрема проти *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* [105].

Оскільки основи Шиффа з 3-амінотриазолом виступають проміжними продуктами у багатокомпонентній конденсації аналогічній реакції Біджинеллі, отримання цих проміжних продуктів в індивідуальному стані може сприяти детальному вивченню реакції, її механізму, реакційній здатності та можуть використовуватися у якості еталонів для їх детекції у реакційних сумішах методом тонкошарової хроматографії.

У минулому іміни (основи Шиффа) зазвичай синтезували шляхом кип'ятіння суміші амінів та карбонільних сполук в органічних розчинниках в азеотропних умовах для відокремлення утвореної води [106,107]. Також були розроблені підходи без використання розчинників [108,109]. Наприклад, Каурр *et al.* використав твердофазний синтез похідних бензиліденаніліну шляхом подрібнення твердих анілінів та бензальдегідів [110], Varma *et al.* використовував мікрохвильове опромінення без застосування розчинників [111], Tanaka *et al.* синтезував іміни у водній суспензії [112,113].

Існує дві суперечливі точки зору щодо вкладу води в утворення імінів. З одного боку, Saggiomo та Luning стверджують, що вода не діє як каталізатор або розчинник, а іміни утворюються під час або після обробки реакційної суміші [114]. З іншого боку, Kommi et al показали, що молекули води брали участь у формуванні іміну [115].

Враховуючи вищезазначене, було синтезовано 2-((*E*)-(5-піридиніл-2*H*-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)феноліміни шляхом взаємодії 5-піридиніл-2*H*-1,2,4-триазол-3-аміну з похідними саліцилового альдегіду (схема 2.6).

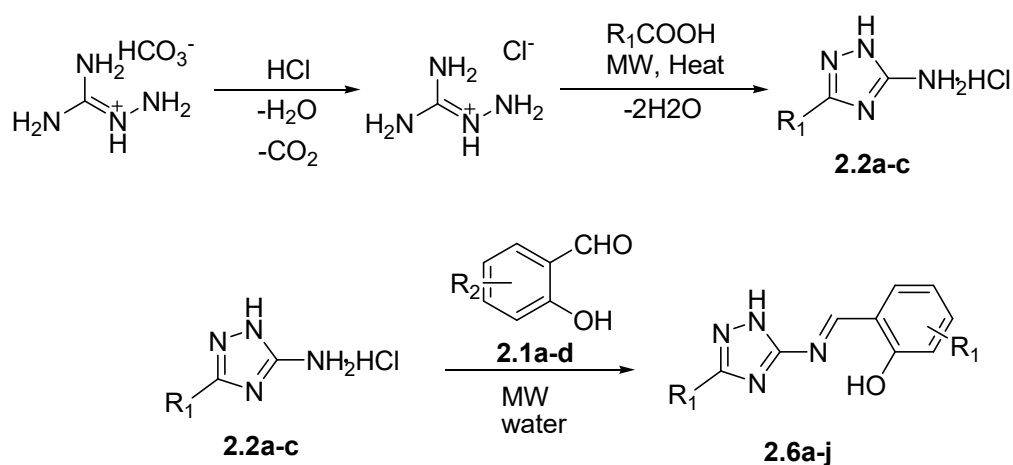
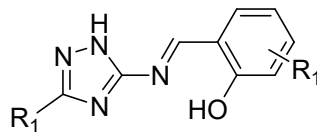


Схема 2.6. Синтез похідних іміну **2,6a-j**

Реакцію сполук **2,2a** і **2.1a** проводили в різних умовах, див. табл. 2.4. Найбільші виходи вдалось отримати з використанням води та мікрохвильового опромінення. Після 1 год мікрохвильового опромінення при температурі 150 °C отримали жовту кристалічну речовину з виходом у 82%.

В описаних умовах реакції **2.6a-j** були отримані з високими виходами (72-91%, табл. 2.5). Застосування більш високої температури або більш тривалого часу реакції не привело до значного збільшення виходу реакції. Найвищий вихід продукту був отриманий, коли 3-етоксисаліцилальдегід **2.1c** використовували як вихідну речовину в реакції з 3-піридиніл-амінотриазолом **2.2b**. Найнижчий вихід був зафіксований при використанні 5-бромосаліцилальдегіду **2.1d** в реакції з 4-піридиніл-амінотриазолом **2.21c**.

## Умови синтезу сполуки 2.6а



2.6а

№	Метод	Розчинник	Температура, °С	Час, хв..	Вихід, %
1	Кипятіння	Етанол	78	60	23
2	MW	Етанол	120	60	42
3	MW	Вода	120	60	68
4	MW	вода	150	60	82

Таблиця 2.5

## Виходи сполук 2.6а-і

Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вихід, %	Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Вихід, %
<b>2.6а</b>	2-Рy	H	82	<b>2.6f</b>	3-Рy	ОEt	91
<b>2.6b</b>	2-Рy	ОMe	85	<b>2.6g</b>	4-Рy	H	78
<b>2.6c</b>	2-Рy	ОEt	89	<b>2.6h</b>	4-Рy	ОMe	81
<b>2.6d</b>	3-Рy	H	85	<b>2.6i</b>	4-Рy	ОEt	85
<b>2.6e</b>	3-Рy	ОMe	86	<b>2.6j</b>	4-Рy	Br	72

Заміщені 3-піридиніл-5-аміно-1,2,4-триазоли **2.2а-с** отримували циклізацією проміжного продукту 2-гуанілгідрозиду при мікрохвильовому опроміненні. Ця реакція каталізується кислотою, тому синтезувати гуанілгідрозиди бажано при рН ≤ 1 і застосовувати концентрований розчин з мінімальним вмістом води. Такі умови з використанням незначного надлишку конц. НСІ забезпечують високу рівноважну конверсію, див. схему 2.7 [116].

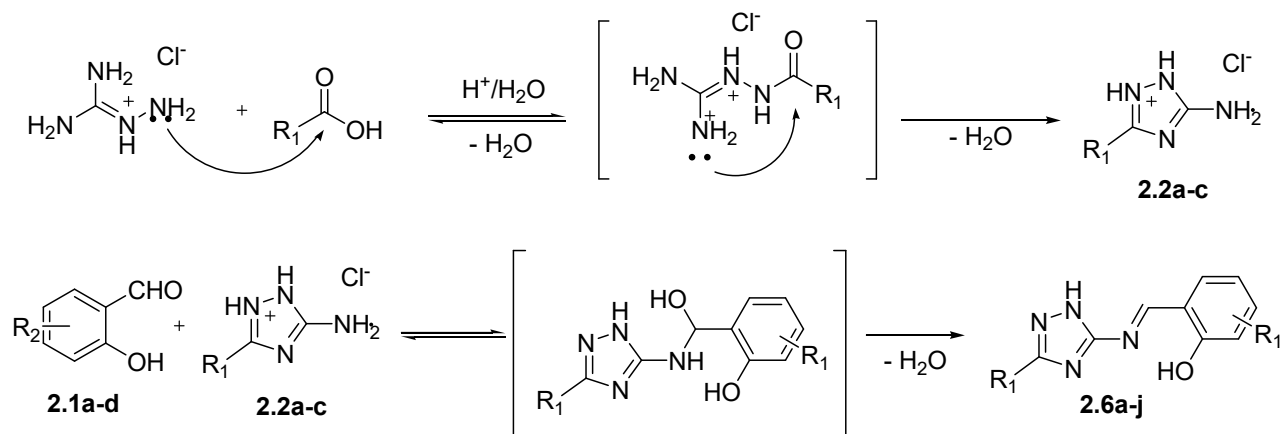


Схема 2.7. Механізм реакції

Синтез піридинілтриазолсаліциліденімінів з піридинілпохідних амінотриазолів та саліцилових альдегідів під дією мікрохвильового опромінення ефективно проходить у водній суспензії. Така реакція протікає шляхом нуклеофільного приєднання з отриманням напівпродукту – геміаміналю, а наступна елімінація води приводить до утворення імінів (**2.6a-j**) (схема 2.7) [117].

У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  **2.6a-j** сигнал протону ОН-групи з'являвся у вигляді широкого синглету при значеннях хімічного зсуву 13,38-12,36 м.ч., а пік NH – у вигляді широкого синглету, зміщеного у бік сильного поля (12,49-11,19 м.ч.); обидва піки вказують на можливу наявність міжмолекулярного водневого зв'язку з розчинником (ДМСО- $d_6$ ), або внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Вузкий сигнал синглету в межах 9,52-9,46 м.ч. відповідає імінному протону СН. Вісім ароматичних протонів для **2.6a,d,g** та сім ароматичних протонів для **2.6b,c,e,f,h,i,j** виглядають як мультиплети із відповідною інтегральною інтенсивністю. Ці мультиплети з'являються в області 9.33-6.79 м.ч. Сигнал метоксигрупи проявляється у вигляді синглету при 3,83-3,84 м.ч. у сполуках **2.6b,e,h**. У випадку етоксизамісників піки з'являються при 4,08 м.ч. у вигляді квартету та триплету при 1,36 м.ч. для сполук **2.6c,f,i**.

У спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнали при значеннях хімічного зсуву 167,9-163,4 м.ч. відносяться до азометинового вуглецю (**2.6a-j**). Сигнали ж при

161,2-111,2 м.ч. належать ароматичним атомам карбону (**2.6a-j**). Сигнал  $^{13}\text{C}$  метоксигруп у спектрах сполук **2.6b,e,h** проявляється при 56,3-55,7 м.ч., а етокси-груп (**2.6c,f,i**) – при 64,7-64,1 та 15,2-15,1 м.ч.

У спектрах ЯМР АРТ  $^{13}\text{C}$  чітко окреслюється різниця між метилом або метином та атомами метилену або четвертинного вуглецю (**2.6d,h,i**). У спектрі сполуки **3i** негативні піки з'являються при 166,0 м.ч. для азометинового вуглецю та при значеннях хімічного зсуву 150,6-113,2 м.ч. – для семи ароматичних вуглецевих метинів і при 15,0 м.ч. – для метильного вуглеця. У сполуці **3i** позитивні піки виявляються при значеннях хімічного зсуву 156,7-125,1 м.ч. для шести четвертинних вуглеців і при 64,1 м.ч. для метиленового вуглеця етоксигрупи.

На наступному етапі було отримано розширений ряд бензоксадіазоцинів **2.10a-w** шляхом варіювання замісників як у альдегідній компоненті, так і у 3-аміно-1,2,4-триазолі (схема 2.8).

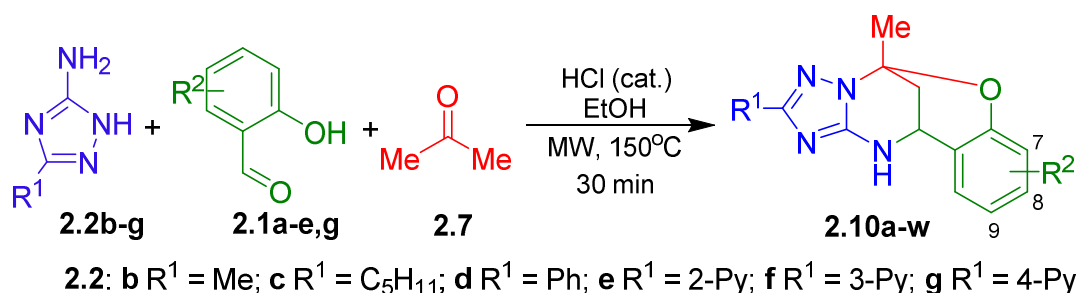
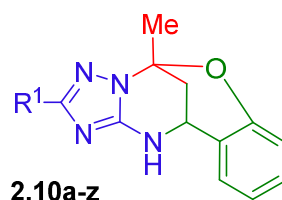


Схема 2.8. Синтез розширеного ряду бензоксадіазоцинів **2.10a-w**

Використання раніше знайдених умов дозволило отримати широкий ряд сполук **2.10a-w** з виходами 31-62% (табл. 2.6). Найнижчі виходи спостерігалися при використанні 4-метоксисаліцилового альдегіду (**2.1c**) у реакціях з 5-алкілзаміщеними 3-амінотриазолами **2.2b,c** та ацетоном (сполуки **2.10d** – 35 та **2.10i** – 31%).

Таблиця 2.6

**Будова та виходи продуктів бензоксадіазоцинів 2.10а-з, отриманих із заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів 2.2b-g**



2.10а-з

Код	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %	Код	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Вихід, %
<b>2,10а</b>	Me	H	48	<b>2,10n</b>	Ph	Br	57
<b>2,10b</b>	Me	7-OMe	51	<b>2,10o</b>	2-Py	H	52
<b>2,10c</b>	Me	7-OEt	55	<b>2,10p</b>	2-Py	7-OMe	54
<b>2,10d</b>	Me	8-OMe	35	<b>2,10q</b>	2-Py	7-OEt	53
<b>2,10e</b>	Me	9-Br	53	<b>2,10r</b>	3-Py	H	60
<b>2,10f</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	55	<b>2,10s</b>	3-Py	7-OMe	62
<b>2,10g</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7-OMe	57	<b>2,10t</b>	3-Py	7-OEt	60
<b>2,10h</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	7-OEt	62	<b>2,10u</b>	4-Py	H	48
<b>2,10i</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	8-OMe	31	<b>2,10v</b>	4-Py	7-OMe	53
<b>2,10j</b>	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	9-Br	60	<b>2,10w</b>	4-Py	7-OEt	58
<b>2,10k</b>	Ph	H	52	<b>2,10x</b>	2-Py	8-OMe	лише <b>2.11b</b>
<b>2,10l</b>	Ph	7-OMe	53	<b>2,10y</b>	3-Py	8-OMe	суміш з <b>2.11c</b>
<b>2,10m</b>	Ph	7-OEt	55	<b>2,10z</b>	4-Py	8-OMe	лише <b>2.11d</b>

З використанням цього альдегіду (**2.1c**) у реакціях з піридиновими похідними 3-амінотриазолу лише у випадку R<sup>1</sup> = 3-Py вдалося одержати очікуваний продукт **2.10y** лише у суміші з відповідною основою Шиффа **2.11** (схема 2.9). У двох інших випадках (R<sup>1</sup> = 2-Py, 4-Py) було виділено тільки відповідні основи Шиффа. Навіть нагрівання до 170°C протягом 1 години не сприяло утворенню сполук **2,10x** та **2,10z** (схема 2.9).

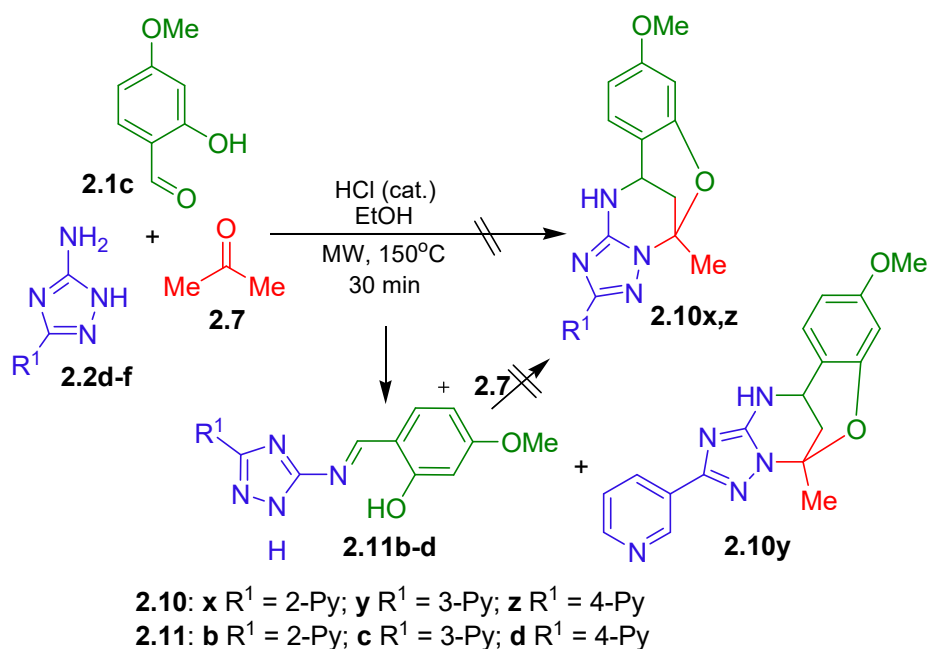


Схема 2.9. Результати взаємодій, які ілюструють знайдені обмеження варіативності замісників у триазольному та альдегідному фрагментах

Варіювання замісників у 3-аміно-1,2,4-триазолі дозволило не тільки розширити ряд синтезованих сполук, але й виявити межі застосування реакції (табл. 2.6), що у подальшому допомогло з'ясувати її механізм.

## 2.2 Варіювання кетонної компоненти

Для перевірки можливості залучення до нової реакції інших кетонів знайдені умови (150°C, MW, 30 хвилин) були застосовані для реакції амінотриазола **2.2** з 3-етоксисаліциловим альдегідом **2.1e** та бутаноном-2 **2.11**. Осад, який було одержано, містив суміш ізомерів **2.12a-c** із сумарним виходом очищених сполук у 42% та відповідний азометин (схема 2.8). За даними РХМС співвідношення ізомерів у суміші **2.12a-c** було відповідно 3:3:1, а їхня молярна маса (286) відповідала будові бензоксадіазоцинів (рис. 2.8). Дана суміш може бути розділена за допомогою препаративної хроматографії (див. розділ 5).



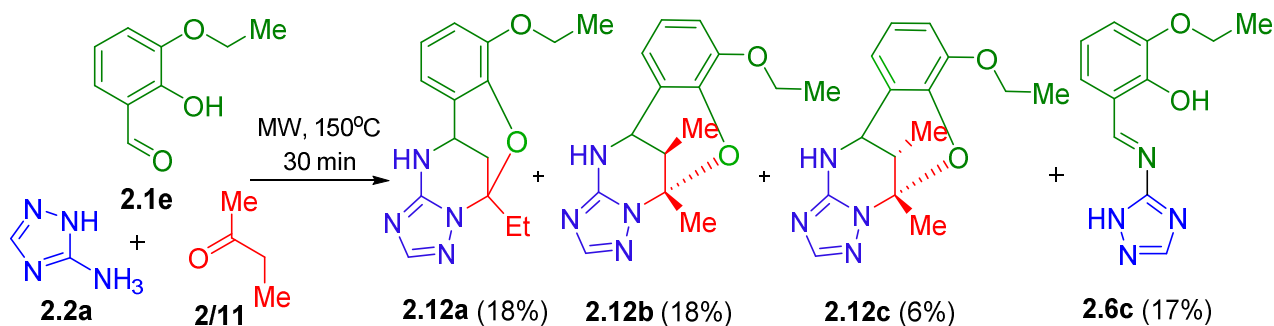


Схема 2.8. Взаємодія 3-етоксисаліцилового альдегіду **2.1e**, 3-амінотріазолу **2.2a** та бутаноном-2 **2.11**

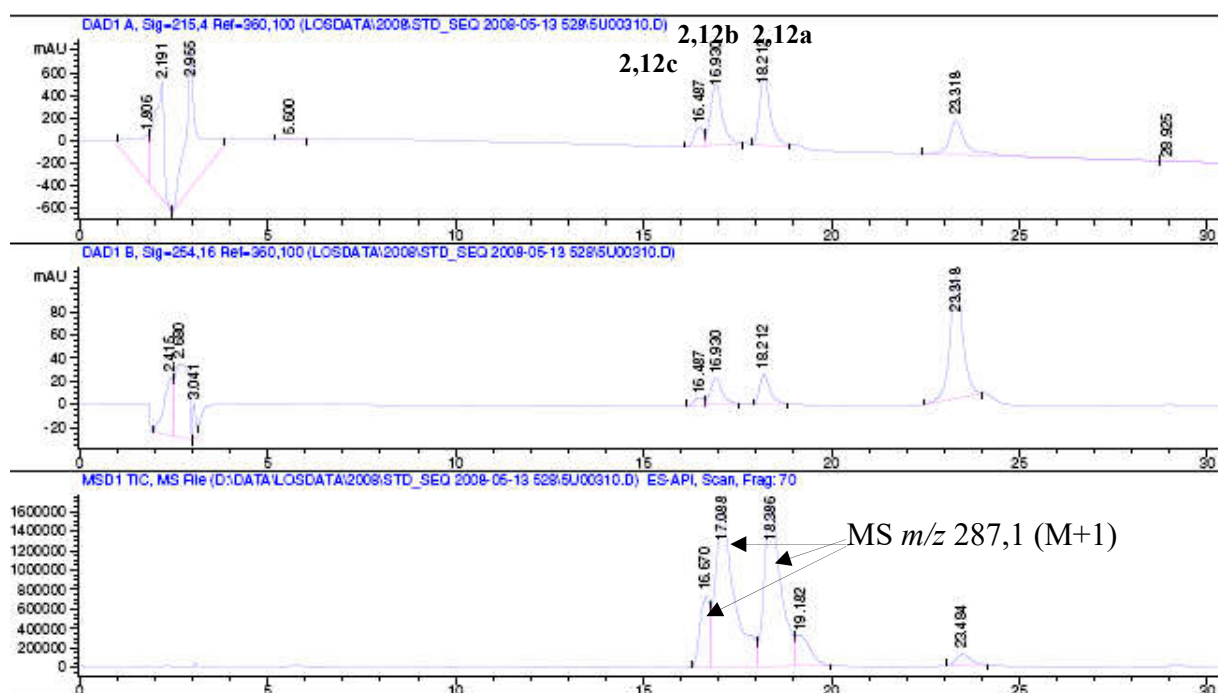


Рисунок 2.8. РХ-МС суміші продуктів реакції, представленої на схемі 2.8

Ізомер **2.12a** було ідентифіковано завдяки наявності в його спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 2.9) сигналів етильної групи: протонів метильної групи при 1.08 м.ч. ( $\tau$ ,  $J = 7.6$  Гц, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ) та двох нееквівалентних протонів метиленої групи при 2.33 м.ч. (дд,  $J = 3.5, 13.2$  Гц, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ) та при 2.41 м.ч. (дд,  $J = 2.3, 13.2$  Гц, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ). Це свідчить про те, що при формуванні ізомеру **2.12a** гетероциклізація відбувалася за участі метильної групи бутанома-2 (**2.11**), у той час як його етильна група залишилася вільною.

Натомість, ЯМР  $^1\text{H}$  -спектри ізомерів **2.12b** та **2.12c** містять сигнали двох метильних груп 2-бутанонового фрагмента: дублети при 1.16 м.ч. (д,  $J = 6.9$  Гц, 3H) для **2.12b** та при 1.13 м.ч. (д,  $J = 6.9$  Гц, 3H) для **2.12c**, а також синглети 2.08 м.ч. для **2.12b** та 2.08 м.ч. для **2.12b**. Це свідчить про те, що при формуванні обох ізомерів гетероциклізація відбувалася за участі етильної групи, а різниця між цими ізомерами полягає у розташуванні метильних груп відносно тетрагідропіримідинового циклу. Тобто ці ізомери є діастереомерними парами.

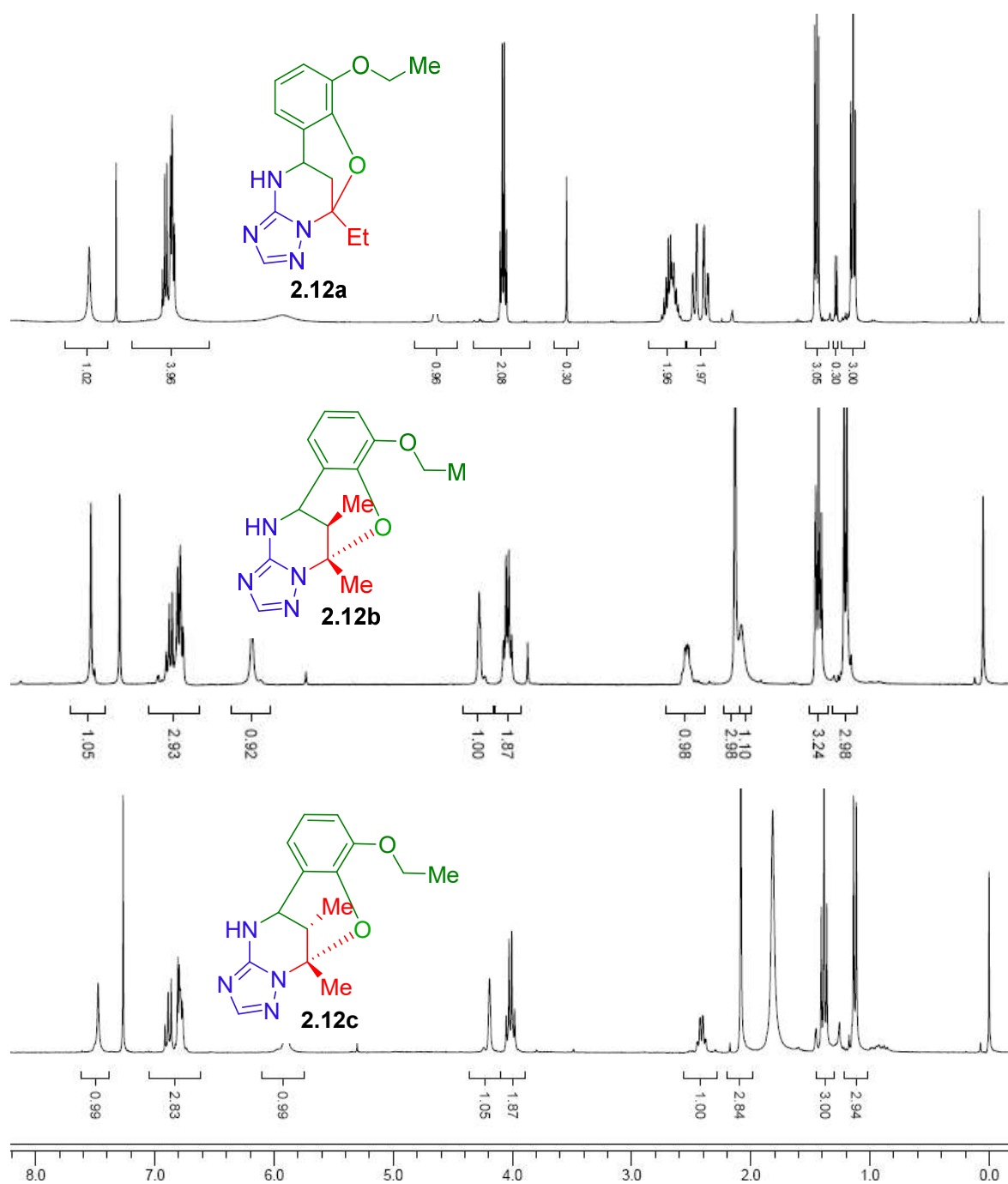


Рисунок 2.9. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  ізольованих ізомерів **2.12a-c** у розчинах  $\text{CDCl}_3$

Відносну конфігурацію хіральних центрів діастереомерів **2.12b** та **2.12c** встановлено за допомогою експериментів NOESY (рис. 2.10).

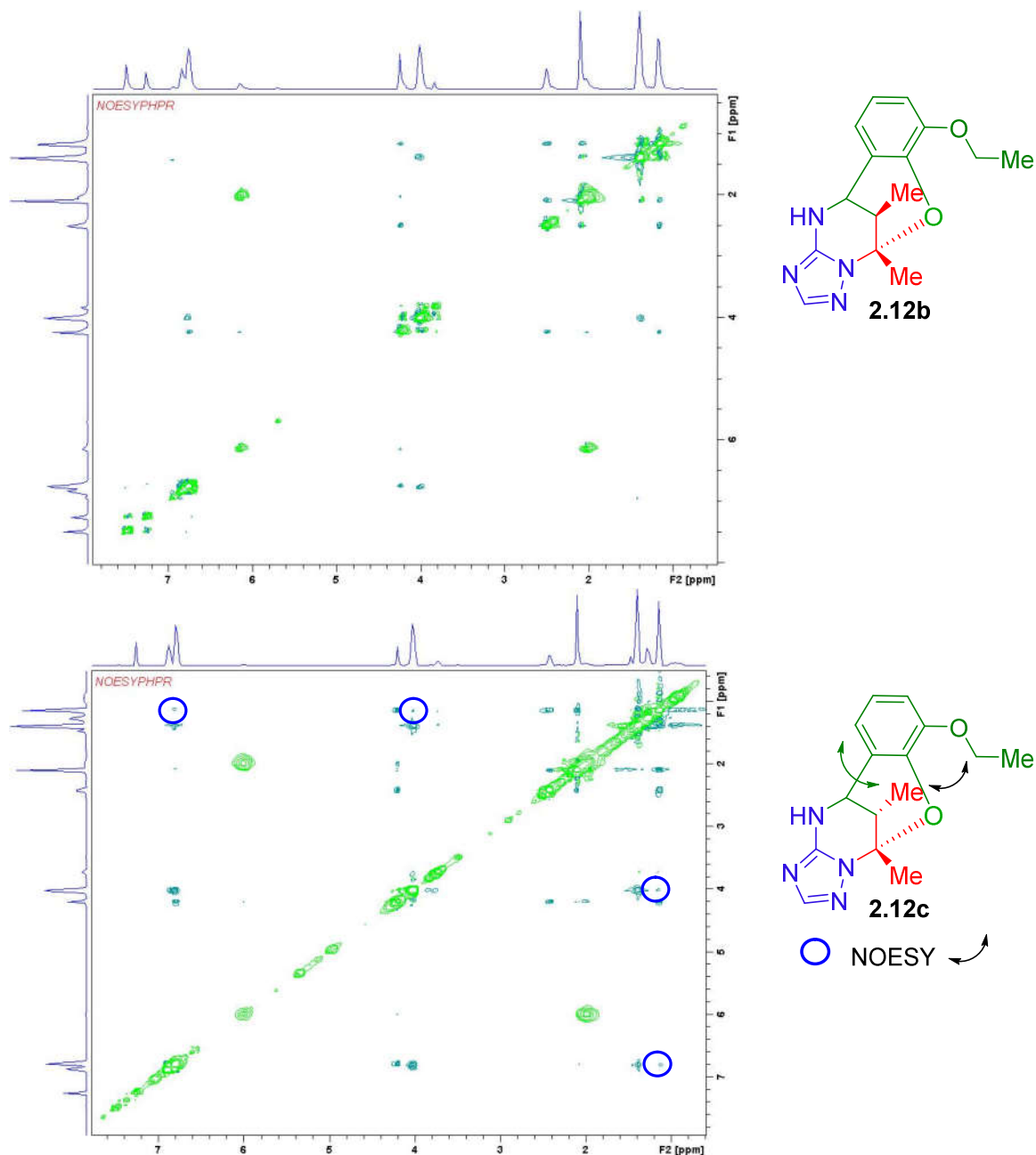


Рисунок 2.10. Спектри COSY діастереомерів **2.12b** та **2.12c** ( $\text{CDCl}_3$ )

У випадку сполуки **2.12c** спостерігались кореляції між сигналом метильної групи у положенні 13 з протонами арилу, а також з етиленою ланкою етоксильної групи, у той час як у спектрі сполуки **2.12b** такі кореляції були відсутні.

При використанні 3-метилбутанону-2 та 4-метилацетофенону були отримані відповідні похідні бензоксадіазоцину **2.13** та **2.14** (рис. 2.11), структури яких були визначені за допомогою стандартного набору спектральних даних. Ці сполуки вдалось отримати лише після заміни каталізатора на трифлат скандію при підвищеній температурі, 160°C, та продовженому часі реакції до 40 хвилин. При цьому виходи отриманих речовин залишались, 25% та 21% відповідно. Продукти трикомпонентної конденсації з використанням *терт*-бутилметилкетону отримати не вдалося. У всіх цих випадках основним продуктом в реакційній суміші був відповідний азометин.

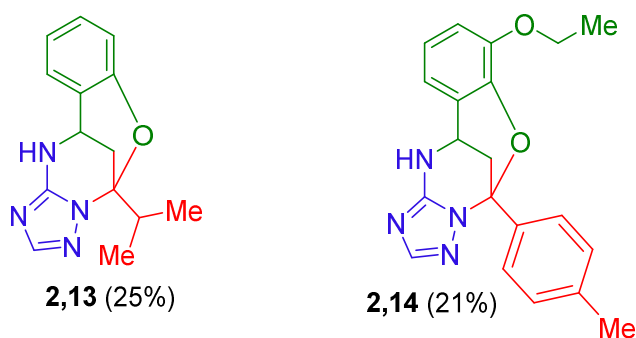


Рисунок 2.11. Структури продуктів нової реакції з використанням вихідних кетонів: 3-метилбутанону-2 (**2.13**) та 4-метилацетофенону (**2.14**)

Через зазначені проблеми з регіоселективністю та низькі виходи продуктів реакції при зміні кетонної компоненти подальше дослідження варіативності кетонів та пошук більш сприятливих умов для їхньої конденсації не проводилися.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

Багатокомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловим альдегідом та кетонами у спиртах у присутності сильної кислоти з використанням м'яких умов веде до утворення похідних 5-арилтетрагідропіримідину **2.8** як продуктів кінетичного контролю реакції. В умовах термодинамічного контролю за рахунок дегідратації з формуванням кісневого містка утворюються похідні бензоксадіазоцинів **2.9** та **2.10** з добрими виходами та чистотою при використанні ацетону як вихідного кетону. Такі сполуки вдається отримувати як широку серію з варіюванням замісників у альдегіді та триазолі. Натомість варіювання кетонів призводить до втрати селективності реакції та/або зниження виходів продуктів реакції. У всіх випадках утворюються сполуки будови **F**, що вказує на направленість цієї реакції як альтернативну до відомої раніше з утворенням структур **A**.

Першою стадією реакції, вірогідно, є формування утворення азометинів (**2.6**, **2.11**), які починають утворюватися вже при змішуванні альдегіду та 3-амінотриазолу у середовищі спирту, виділяються як побічні продукти і стають основними продуктами у випадках, коли їхня реакційна здатність у реакції з кетонами зменшується. Крім того, атом вуглецю альдегідної групи та атом азоту екзоциклічної аміногрупи залишаються з'єднаними одинарним  $\sigma$ -зв'язком у молекулах продуктів трикомпонентних реакцій. Донорний замісник в альдегідній компоненті знижує реакційну здатність, особливо у комбінації з акцепторними замісниками у амінотриазолі за рахунок стабілізації проміжної основи Шиффа.

Проблеми з препаративним одержанням широкого ряду сполук будови **2.8** пов'язані з тим, що це інтермедіати реакції (продукти кінетичного контролю), що утворюються із азометинів **2.6**, розчинність яких у спиртах за присутності замісників у альдегіді доволі обмежена. Підвищена температура сприяє розчинності цих сполук та реакції з ацетоном, але при

підвищеній температурі інтермедіати **2.8** вже достатньо швидко перетворюються на кінцеві сполуки **2.9**, які є, відповідно, продуктами термодинамічного контролю реакції.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [90,118-126].

## РОЗДІЛ 3

### РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З САЛІЦИЛОВИМ АЛЬДЕГІДОМ ТА ЕСТЕРАМИ $\beta$ -КЕТОКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Після вивчення реакції з ацетоном та іншими кетонами, ми повернулись до реакції 3-амінотриазолу і саліцилових альдегідів з естерами  $\beta$ -кетокарбонівих кислот.

#### 3.1 Реакції з ацетооцтовим естером

У м'яких умовах, знайдених раніше для реакції з ацетоном (40°C, 16 годин, 0.1 еквівалент HCl), реакцією 3-амінотриазолу **2.2a** з саліциловим альдегідом **2.1a** а та ацетооцтовим естером **2.3a** отримано тетрагідропіримідин **3.1** у вигляді осаду з виходом 67% (схема 3.1). У цьому випадку абсолютний етанол було використано як розчинник замість метанолу для запобігання можливості переестерифікації.

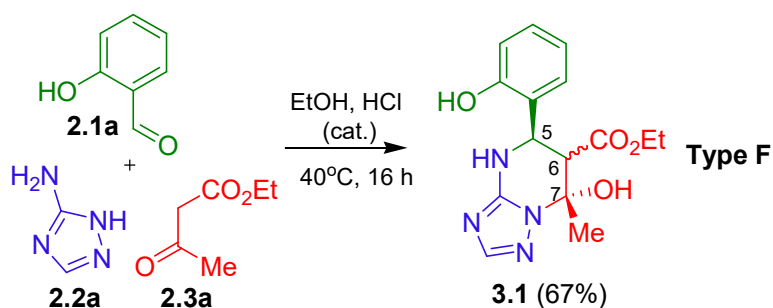


Схема 3.1. Реакція саліцилового альдегіду **2.1a**, 3-амінотриазолу **2.2a** та ацетооцтового естеру **2.3**

Кількість та характер сигналів у спектрах ЯМР свіжого розчину продукту цієї реакції у ДМСО- $d_6$  відповідали структурі з двома гідроксильними групами; відносну конфігурацію хіральних центрів встановлено як *5R,6S,7S* на основі аналізу двовимірних спектрів ЯМР. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  свіжого розчину (рис. 3.1 А) сигнал протону, якій проявляється як дублет при 5.19 м.ч. та має константу спин-спінової взаємодії 11.7 Гц віднесено до 5-СН тетрагідропіримідину через

характерну область його резонансу (наприклад, сигнал протону 5-CH аналогічного продукту з ацетоном **2.8a** знаходиться при 5.05 м.ч.) та за сукупністю інших факторів, виявлених у ході аналізу набору одновимірних та двовимірних спектрів ЯМР (ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, NOESY, HSQC, HMBC – див. зведені таблиці 5.1 та 5.2 Експериментальна частина). У той час як дублет з тією ж константою при 3.47 м.ч. належить до протону у положенні 6 біциклу.

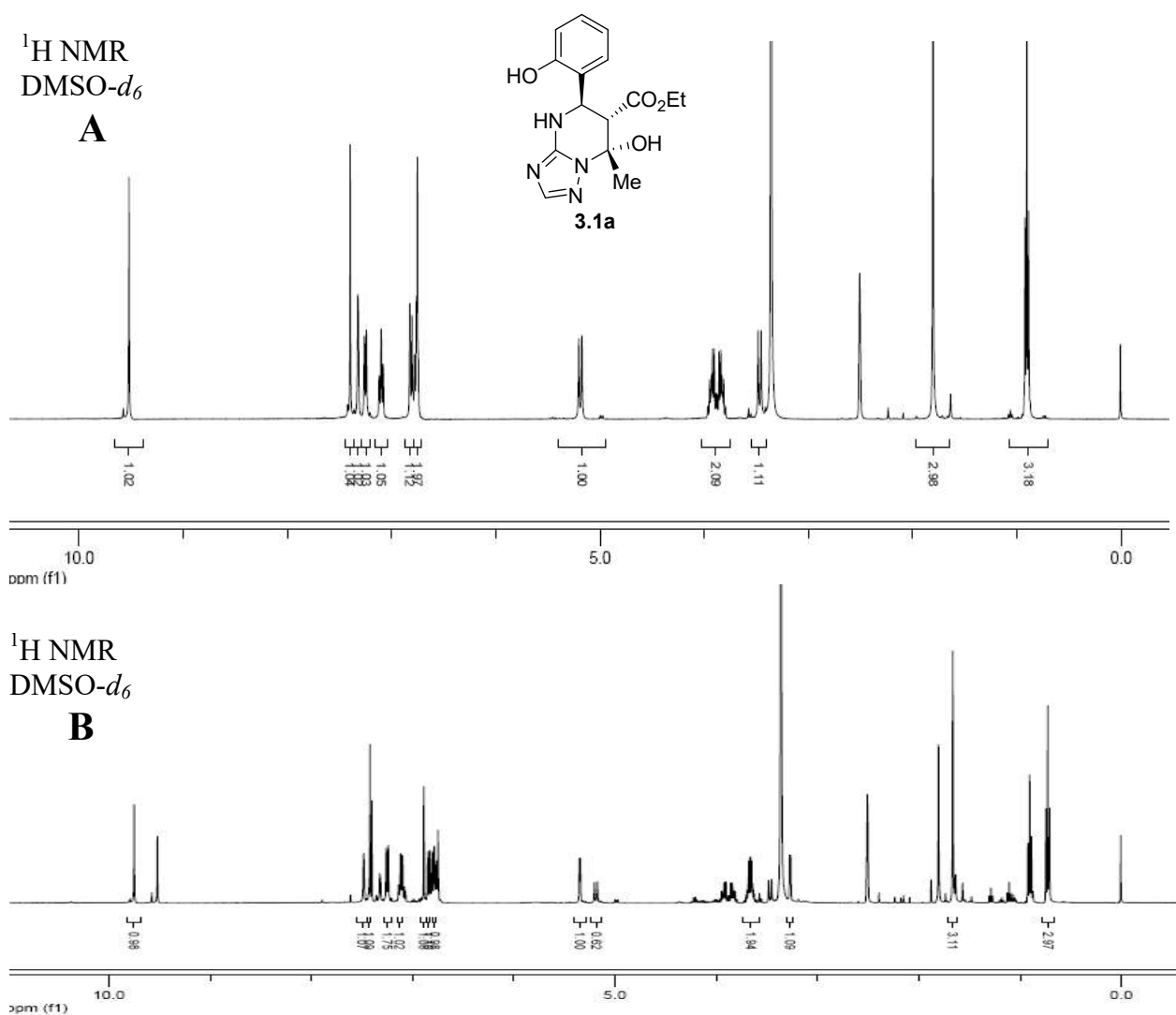


Рисунок 3.1. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  свіжого розчину сполуки **3.1a** (A), та того ж розчину через 2 доби зберігання при кімнатній температурі (B)

Будова **F** також спостерігається для сполуки **3.1**, що підтвердилося кореляціями у спектрі HMBC між сигналами протону 4-NH та атомів вуглецю



5-CH та 6-CH. Відносну конфігурацію хіральних центрів вдалося встановити завдяки наявним кореляціям у спектрах NOESY між сигналами 6'-CH і 7-CH<sub>3</sub>, 7-OH та відсутністю кореляцій між 5-CH і 6-CH за наявності крос-піку у COSY, що свідчить про вісцеральне розташування цих протонів з їхньою *транс*-орієнтацією відносно тетрагідропіримідинового циклу (схема 3.2).

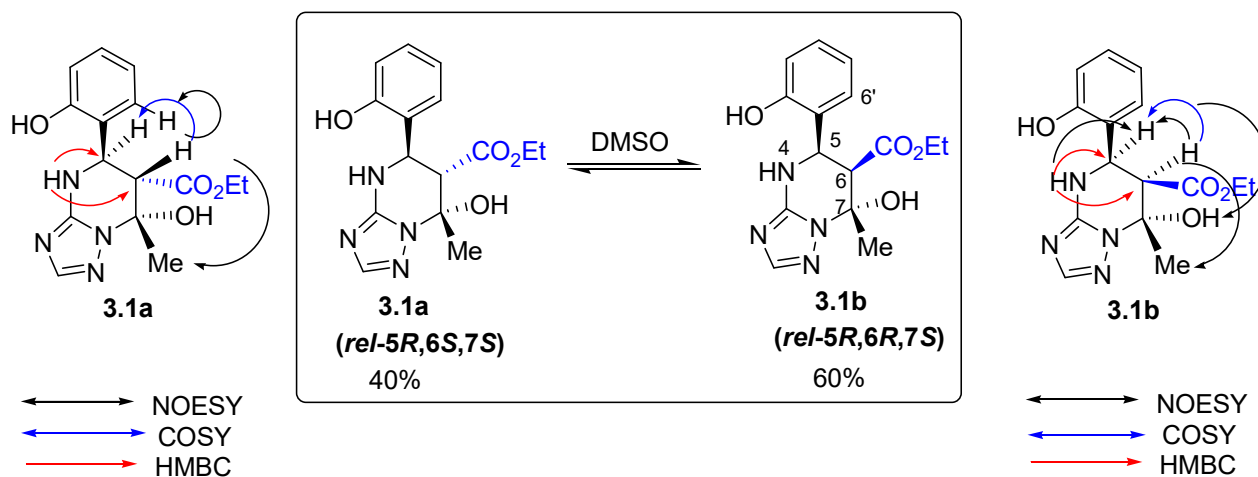


Схема 3.2. Епімеризація молекули **3.1a** з утворенням **3.1b** та ключові кореляції у двовимірних спектрах ЯМР, які дозволили встановити будову обох ізомерів

З часом при кімнатній температурі у розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub> сполуки **3.1a** спостерігалось перетворення. Сигнали нової сполуки починали з'являтися у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C через дві години після розчинення речовини, а через дві доби співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів становило 2 : 3, або 40% **3.4a** та 60% **3.4b**, не враховуючи невеличку домішку, що також проявляється з часом у спектрі (див. рис. 3.1 В).

Кількість сигналів <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C нової сполуки дорівнювала такій для вихідної **3.1a**, що як і їхній характер та розташування свідчили про ізомеризацію **3.1a**, яка відбувається з часом у розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Аналіз набору одновимірних та двовимірних спектрів ЯМР (ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C, DEPT, COSY, NOESY, HMQC, HMBC – див. зведені таблиці 5.3 та 5.4, Експериментальна частина) дозволив зробити висновок про структуру сполуки як **3.1b** (див. схему 3.2). Кореляції HMBC між сигналами протону 4-NH та атомів вуглецю 5-CH та 6-CH збережено

у новому ізомері, тож він також відповідає будові **F**. Було знайдено також додаткову кореляцію NOESY між сигналами протонів 4-NH та 5-CH, яка підтверджує цей висновок. Ключові для структури **3.1a** кореляції NOESY (див. схему 3.2) відсутні у відповідному спектрі **3.1b**, натомість крос-піки між протонами 5-CH та 6-CH свідчать про зміну відносної конфігурації цих хіральних центрів і, відповідно, *цис*-орієнтацію цих протонів відносно тетрагідропіримідинового циклу. Наближене розташування протону 7-ОН-групи до протону 5-CH, про що свідчить відповідний крос-пик NOESY, є можливим лише у випадку, якщо ОН-група та водень 5-CH знаходяться у псевдоаксіальних положеннях по одну сторону від гетероциклу. Тож проявлення крос-піку між сигналами протонів 6-CH та 7-CH<sub>3</sub> потрібно пояснювати не їхньою *цис*-орієнтацією, а взаємним зближенням внаслідок розташування відповідних протона та метильної групи у псевдоекваторіальних позиціях до тетрагідропіримідинового циклу.

Для підтвердження припущення, що дана рівновага виникає за рахунок рухливості протону 6-CH, було отримано спектр ЯМР <sup>1</sup>H рівноважної суміші у дейтерометанолі, на якому відсутні сигнали при 3.47 та 3.27 м.ч., притаманні 6-CH-протонам сполук **3.1a** і **3.1b** відповідно (рис. 3.2).

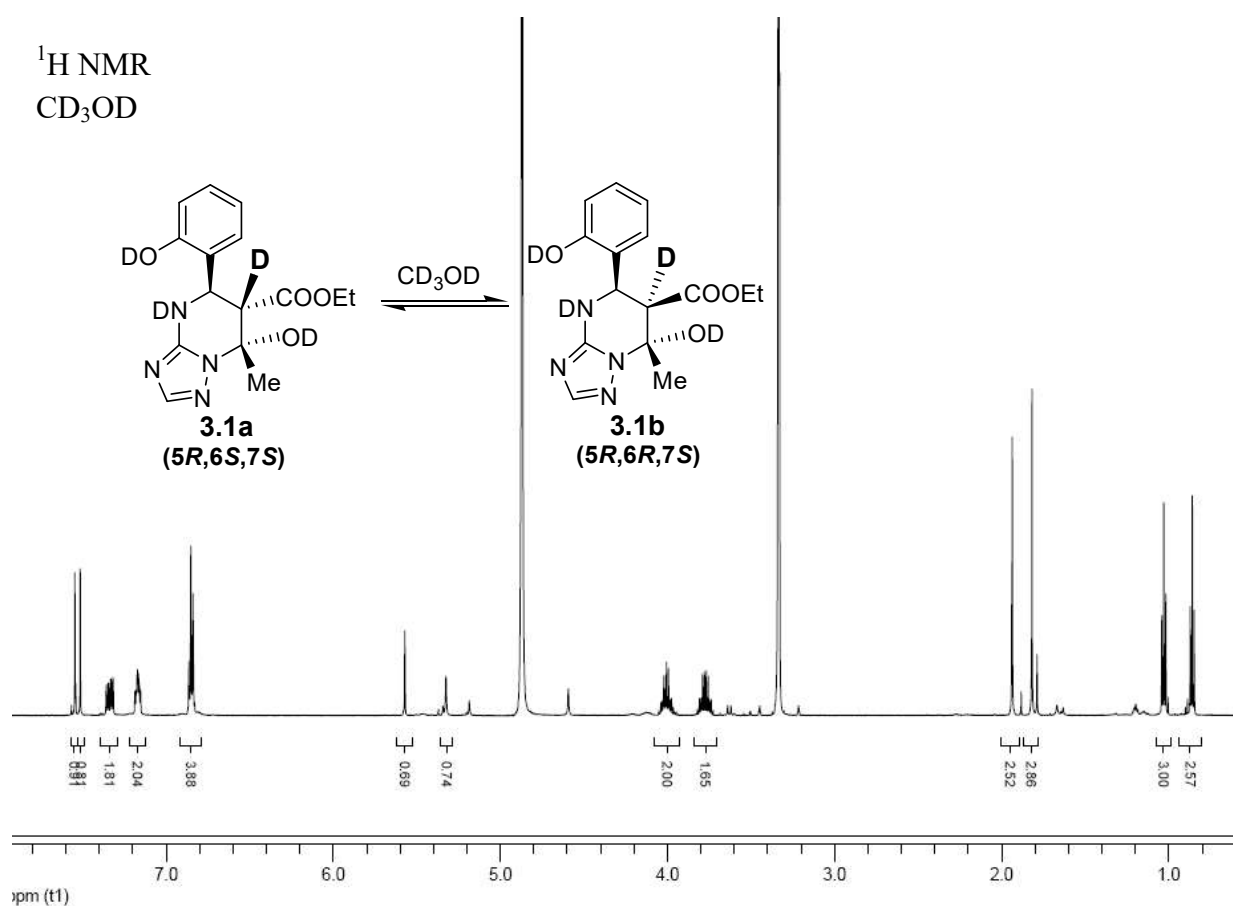


Рисунок 3.2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР рівноважного розчину сполук **3.1a** та **3.1b** у  $\text{CD}_3\text{OD}$

У літературі є дані о схожих реакціях з використанням заміщених бензальдегідів [127] але продуктам цих перетворень приписували структуру **3.3** (**E**, схема 3.3). Таку направленість взаємодії можна було б очікувати з огляду на існуючі на той час літературні дані, але вона суперечила отриманим нами результатам з використанням саліцилового альдегіду. Через те, що автори у своїй роботі проводили реакцію у воді та без каталізаторів, а ми розробили протокол, що включає нагрівання в спиртах до  $40^\circ\text{C}$  у присутності  $\text{HCl}$ , нами було вирішено повторити реакцію з бензальдегідом як у тих, так і в інших умовах. Також, на відміну від нашої (див. схему 3.1), у згаданій роботі використовували метиловий естер ацетооцтової кислоти **2.3b** (схема 3.3).

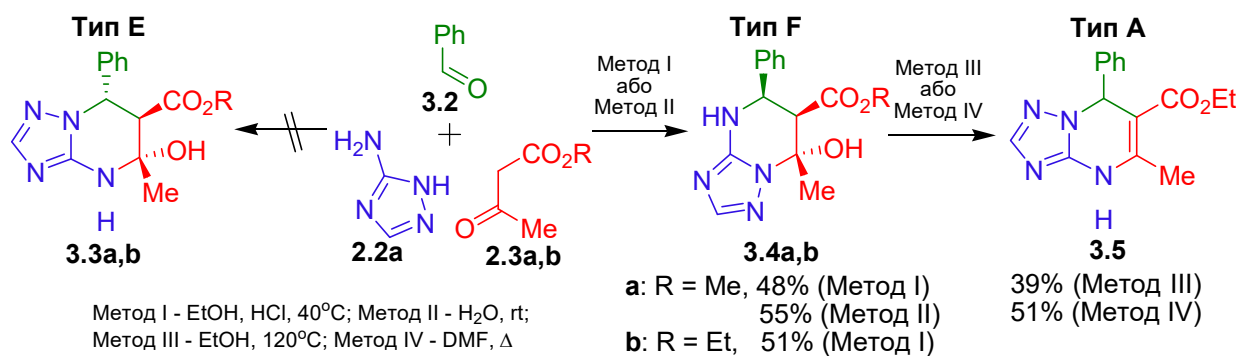


Схема 3.3. Відтворення реакції бензальдегіду **3.2**, 3-аміотриазолу **2.2a** з ацетооцтовими естерами **3.3a,b** та дегідратація з перегрупуванням отриманого продукту **3.4b**

З використанням бензальдегіду **3.2** ми отримали продукт, спектр якого співпадав з описаним в оригінальній статті, та за допомогою РСД ми довели (рис. 3.3), що як в етанолі в присутності HCl при 40°C (Метод I), так і у воді при кімнатній температурі (Метод II, умови з цитованої роботи: 4 години перемішування у воді при кімнатній температурі) утворюються лише сполуки **3.4a,b**. Як показано на прикладі **3.4b**, у жорстких умовах (Метод III: мікрохвильовий нагрів у EtOH при 120°C впродовж 20 хвилин, або Метод IV: кип'ятіння в ДМФА впродовж 10 хвилин) такі продукти зазнають дегідратації із перегрупуванням, утворюючи відомі [55,60,65] раніше дігідротриазолопіримідини будови **3.5** (тип А).

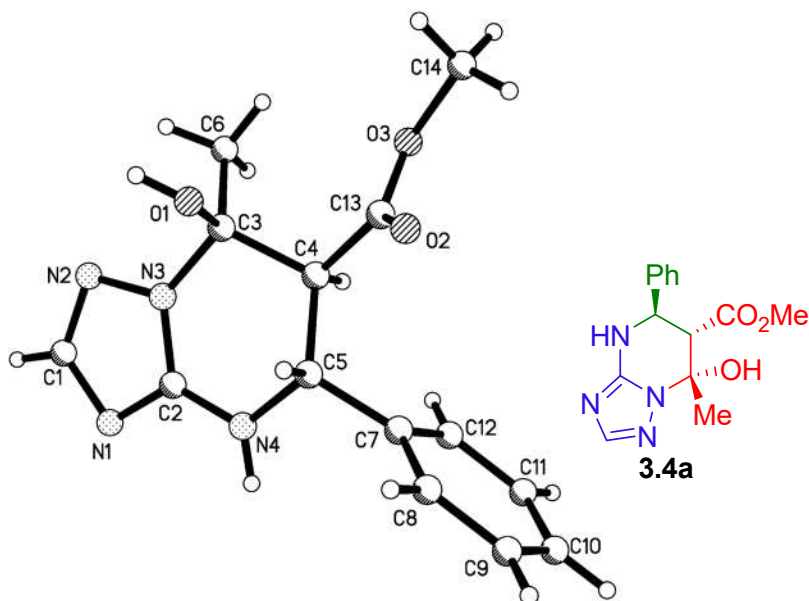


Рисунок 3.3. Структура сполуки **3.4b** встановлена за допомогою РСД

Таким чином, взаємодія саліцилового альдегіду **2.1a**, так само як і бензальдегіду **3.2a** з 3-амінотриазолом **2.2a** та ацетооцтовими естерами **2.3a,b** має однакову направленість.

### 3.2 Реакції з ацетилбутиролактоном

З метою запобігання епімеризації та отримання стабільних продуктів у реакцію з 3-амінотриазолом **2.2a** та саліциловим альдегідом **2.1a** було введено ацетилбутиролактон **3.6**, що привело до утворення спіропохідної дігідрофуранотриазолопіримідину **3.7a** в умовах Методу I з виходом 71%.

Серед усіх можливих реакційних середовищ вода найбільш прийнятний розчинник з точки зору підходів «зеленої хімії», і тому вона часто використовується навіть для реакцій із застосуванням органічних реагентів, малорозчинних у воді. Що робить воду такою привабливою? Вона дешева, не токсична, негорюча, безпечна та зручна у використанні, оскільки для виділення продуктів у більшості випадків достатньо простої фільтрації [128,129]. Тому розробка нових синтетичних підходів з використанням води представляє великий інтерес [130,131]. Згідно з останніми дослідженнями, приблизно 25% ОН-груп не беруть участь у водневих зв'язках [132]. Гідроксильні групи

постійно оновлюються та реорганізуються на поверхні води. Дані властивості води роблять можливим проведення реакцій гідрофобних речовин у воді. Разом з ефектом водневого зв'язку, гідрофобний ефект та ефект полярності – ще дві причини, які можуть пояснити ефективність води як розчинника для органічних реакцій [133]. Тим не менш, роль води в органічних реакціях залишається не повністю зрозумілою, і, мабуть, існує кілька факторів, якими можна пояснити її вплив [134]

Проведення даної реакції у воді (метод II) виявилось більш ефективним (схема 3.4). Після вимішування реакційної суміші впродовж 12 годин при кімнатній температурі без каталізатору або промотеру продукт **3.7** утворився у формі осаду та був виділений з реакційної суміші фільтруванням с виходом 87% та задовільної чистоти. Тому для синтезу речовин ряду **3.7** ми використали цей більш «зелений» метод (схем 3.4, табл. 3.1). На відміну від сполук **3.1**, їхні аналоги **3.7** виявились стабільними у розчинах ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

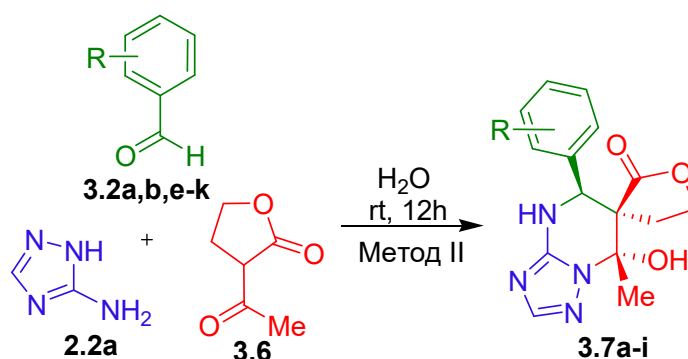
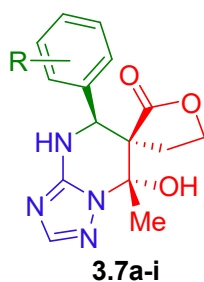


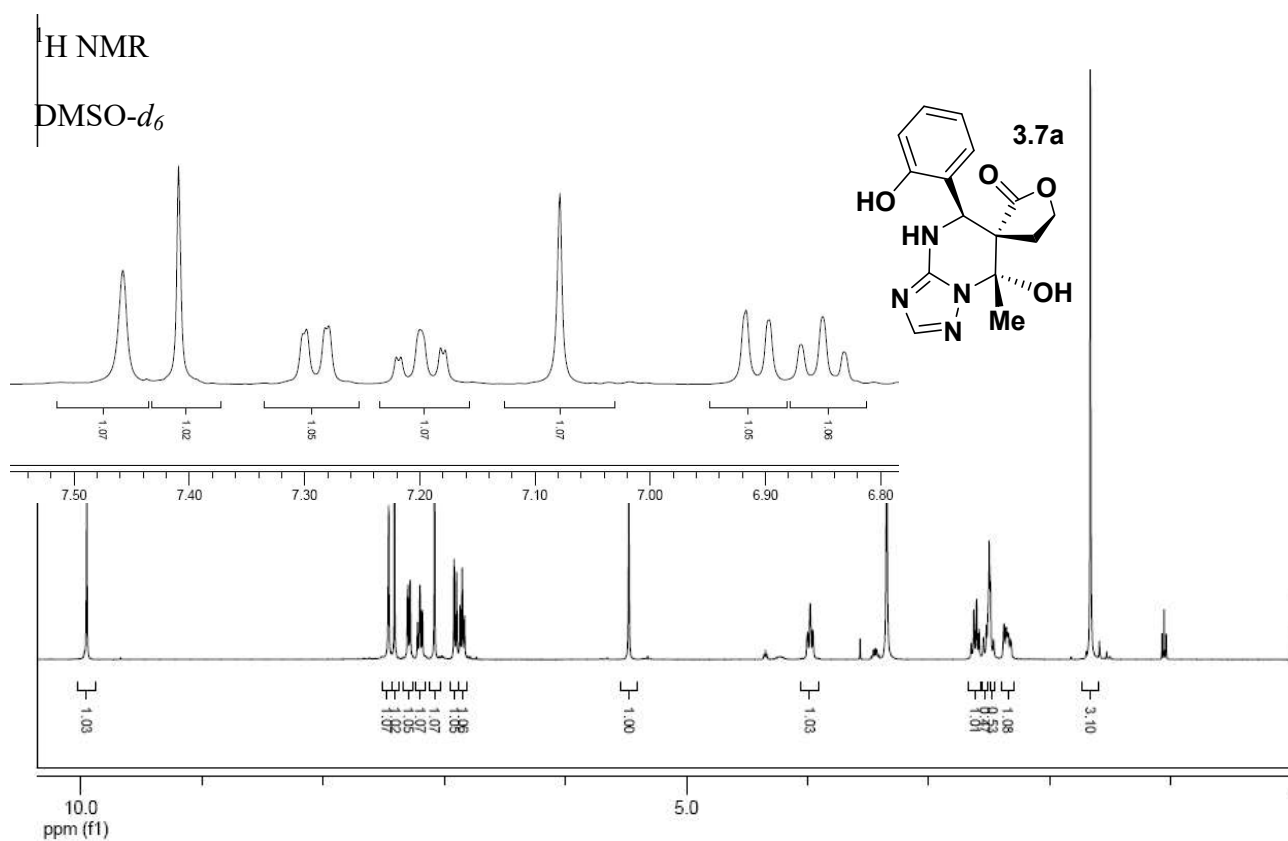
Схема 3.4. Реакція ароматичних альдегідів **3.1a,b,e-k**, 3-амінотриазолу **2.2a** та ацетилбутиролактону **3.6**

## Замісники та виходи сполук ряду 3.7а-і



Код	R	Вихід, %	Код	R	Вихід, %
<b>3.7a</b>	2-ОН	87	<b>3.7f</b>	2-ОН,5-Br	56
<b>3.7b</b>	2-ОН,3-ОМе	80	<b>3.7g</b>	2-ОН,5-І	43
<b>3.7c</b>	2-ОН,4-Ме	84	<b>3.7h</b>	2-ОМе	85
<b>3.7d</b>	2-ОН,5-Ме	78	<b>3.7i</b>	2-ОЕт	73
<b>3.7e</b>	2-ОН,5-Cl	59			

Структура першого представника ряду **3.7a** була встановлена за допомогою ряду експериментів ЯМР ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , DEPT, COSY, NOESY, HMQC, HMBC (див. рис 3.4, 3.5 та зведені таблиці 5.5 та 5.6, Експериментальна частина).

Рисунок 3.4. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр сполуки **3.7a**

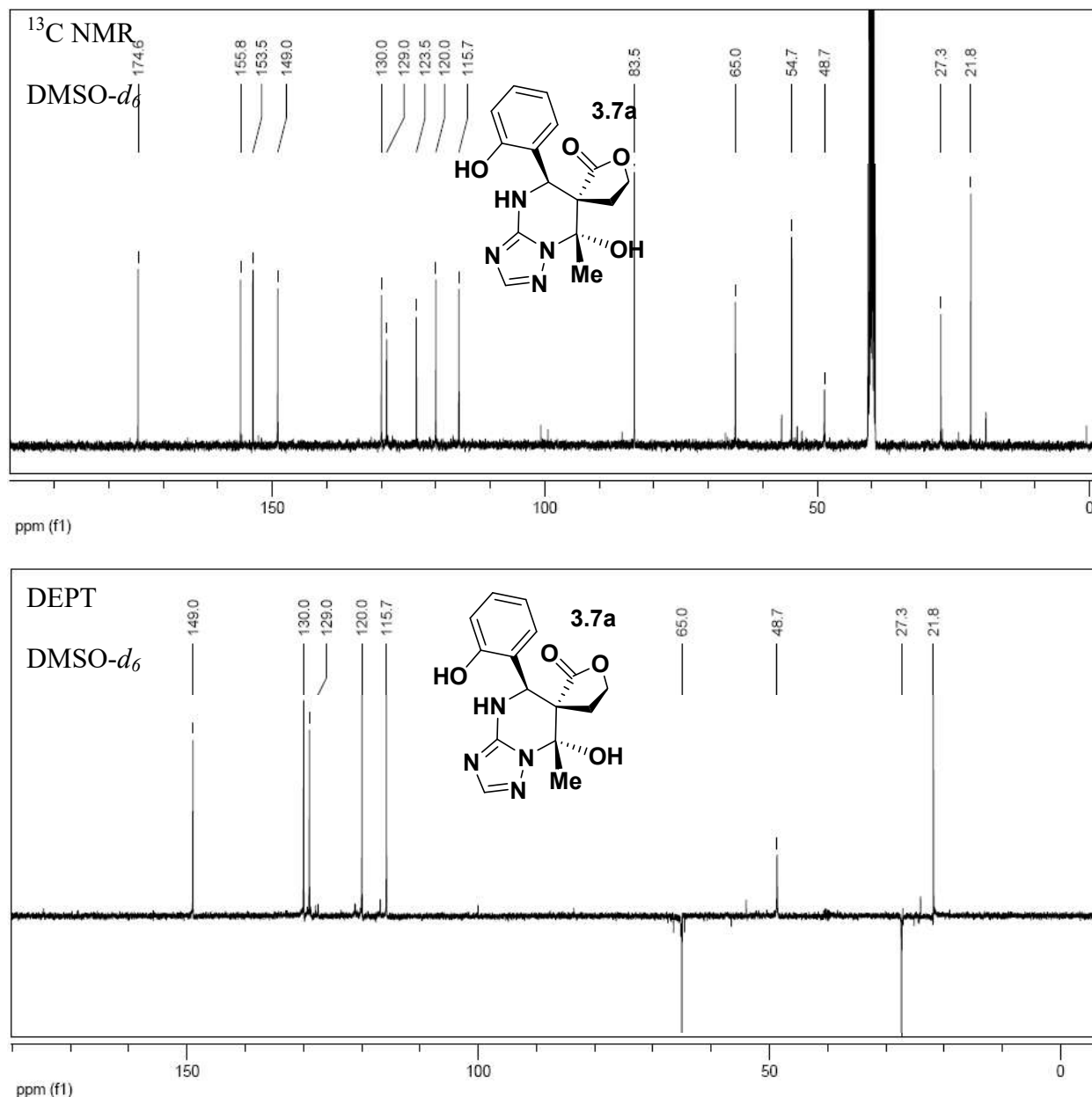


Рисунок 3.5. ЯМР  $^{13}\text{C}$  та DEPT сполуки **3.7a**

Сполуки **3.7a-i** було отримано, виходячи з саліцилових альдегідів та 2-OMe/OEt-бензальдегідів, формування продуктів проходило стереоспецифічно. Інших стереоізомерів не було виявлено серед продуктів реакції. У випадку галогенованих похідних **3.7e-g** виходи дещо знижувались, а у випадку бензальдегідів, що не містили гідроксильних або алкоксильних замісників у *орто*-положенні, у спектрах ЯМР продуктів спостерігалися кілька наборів



сигналів, що імовірно належать ізомерним продуктам, тобто реакція втрачала стереоспецифічність.

Цікаво, що для визначення конфігурації стереогенних центрів спіропохідної **3.7a**, комплекс ЯМР методик, що включав NOESY, виявився таким, що вводить в оману, через наявність перехресних піків NOE між мультиплетом протонів групи 7-CH<sub>2</sub> та синглетом 6-CH<sub>3</sub>-групи (нумерація атомів як на ілюстрації результатів РСД (рис. 3.6). Однак після отримання РСД стало зрозуміло, що близька диспозиція цих протонів пов'язана не з *цис*-розташуванням груп 7-CH<sub>2</sub> та 6-CH<sub>3</sub>, а з їх конвергенцією через сильну деформацію заміщеного тетрагідропіримідинового кільця. Чітко встановлена будова продуктів **3.7** дала ще один ключ до розуміння механізму цієї багатокомпонентної взаємодії.

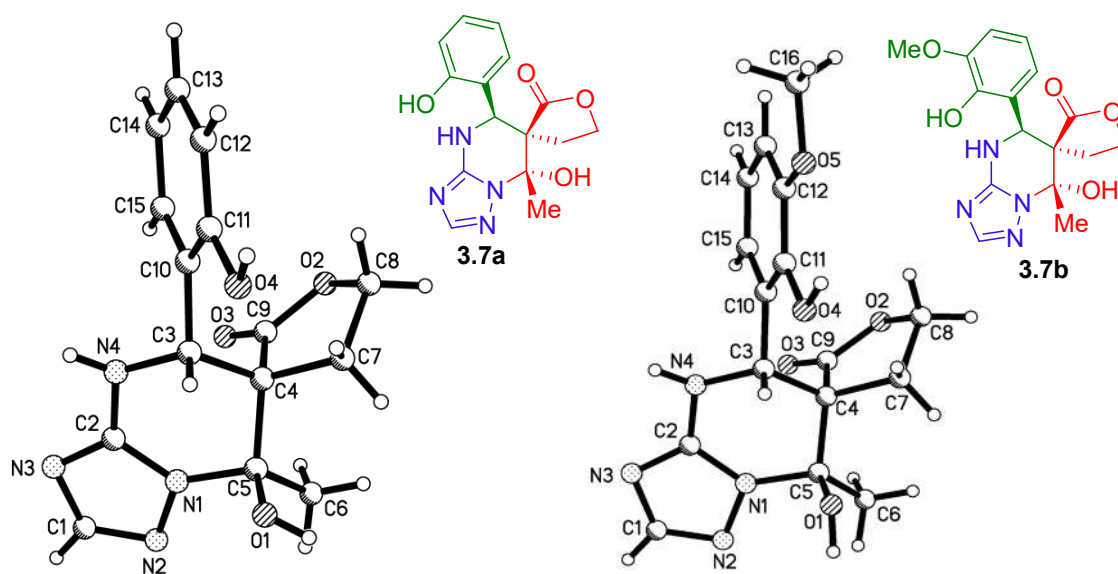


Рисунок 3.6. РСД сполук **3.7a** та **3.7b**

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

Реакція аміотриазолу з ацетооцтовим естером та ароматичними альдегідами у м'яких умовах приводить до утворення 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, що у розчинах ДМСО- $d_6$  зазнають епімеризації хірального центра 6-СН через достатню кислотність цього протону, розташованого в  $\alpha$ -положенні до карбонільної групи. Подальша дегідратація цих сполук у жорстких умовах у випадку вихідних альдегідів, що не містять 2-ОН-групу, відбувається з перегрупуванням піримідинового гетероциклу та утворенням відомих 7-арилдигідротриазолопіримідинів.

При введенні у реакцію з альдегідами та аміотриазолом ацетилбутиролактону було отримано спіропохідні тетрагідротриазолопіримідину, в яких рухливий протон 6-СН було замінено на алкільний замісник. На відміну від продуктів, що отримані з ацетооцтового естеру, спіросполуки виявилися достатньо стабільними, що дозволило встановити стереохімію формування тетрагідропіримідинового циклу та у подальшому запропонувати механізми досліджуваних реакцій з альтернативною направленістю.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [88,118,135,136].

## РОЗДІЛ 4

### МЕХАНІЗМ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ КОНДЕНСАЦІЇ

Оскільки ключовим фактором для керування багатоконпонентними реакціями є розуміння їхніх механізмів, у даному розділі ми намагались запропонувати механізми вивчених перетворень, здатні пояснити спостережені результати, в особливості, стерео-специфічність досліджуваних взаємодій.

Розглянемо реакцію саліцилових альдегідів **2.1**, 3-амінотриазолів **2.2** та ацетону **2.7**. Можна стверджувати напевно, що на першій стадії утворюється основа Шиффа **4.1** (схема 4,1). Цей процес розпочинається вже при кімнатній температурі відразу після змішування вихідних компонентів навіть без каталізатору, хоча додавання каталітичних кількостей сильної кислоти помітно прискорює взаємодію. Сполуки **4.1** можуть бути легко виділені з реакційної суміші, та часто супроводжують кінцеві продукти.

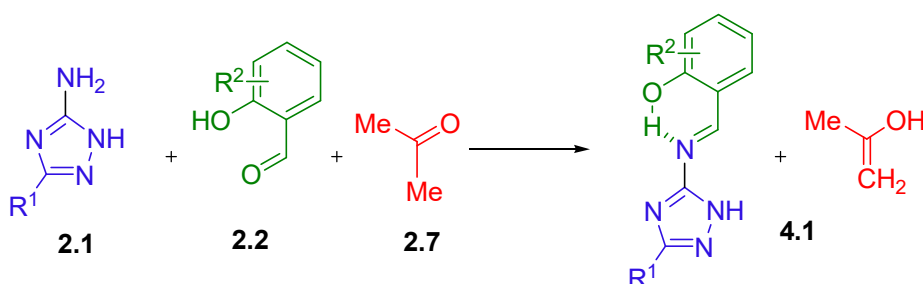


Схема 4.1. Перша стадія трикомпонентної конденсації альдегідів **2.1**, 3-амінотриазолів **2.2** та ацетону **2.7**

Реакція азометину **4.1a** ( $R^1=H$ ,  $R^2=H$ ) з ацетоном приводить до утворення тих самих продуктів, що й трикомпонентна реакція: в умовах термодинамічного контролю – до формування бензоксадіазоцину **4.8**, а при кінетичному контролі до проміжного тетрагідропіримідину **4.4** з виходами близькими до тих, що спостерігаються у трикомпонентній взаємодії. Крім того, ковалентний зв'язок альдегідного атома вуглецю та атома азоту екзоциклічної аміногрупи 3-амінотриазола зберігається у продуктах взаємодії **4.4** та **4.8**, змінюється лише

його кратність (C=N на C-N). Таким чином не залишається сумнівів, що формування основи Шиффа **4.1** є першим кроком у перетворенні аналогічно до утворення імінієвого інтермедіату в загальноприйнятому механізмі класичної реакції Біджинеллі.

Вплив замісників на перебіг реакції з ацетоном може бути пояснено беручи до уваги той факт, що насичення азометинової ланки, яке відбувається при перетворенні, приводить до втрати спряження між  $\pi$ -електронними системами альдегідного та триазольного фрагментів, яке стабілізує вихідну сполуку. Таким чином чим ефективніше це спряження, тим менш реакційно здатною буде молекула азаметину.

Нуклеофільна атака електрон збагаченим енольним атомом карбону електрондефіцитного азометину вірогідно відбувається через перехідний стан із розділенням зарядів, структура якого має бути близькою до інтермедіату **4.2** (схема 4.2). Заниження або втрата реакційної здатності азометинів **4.1b-d** напевно зумовлена взаємодією донорного замісника (MeO) з акцепторною азометиновою ланкою, що підвищує електронну щільність на центрі нуклеофільної атаки, тим самим знижуючи реакційну здатність. У той самий час електронакцепторне піридинове кільце знижує електронну щільність на ендоциклічній аміногрупі триазолу, у свою чергу знижуючи її реакційну здатність для перетворення **4.3**  $\rightarrow$  **4,4**, особливо у випадку сполук **4.1b,d**. Пряма кон'югація донорної та акцепторної груп термодинамічно стабілізує ці інтермедіати та підвищує бар'єр активації реакції, що проходить з розривом кон'югації. Внаслідок цього азометин **4.1c** проявляє знижену реакційну здатність, у той час як **4.1b,d** взагалі не вступають у реакцію з ацетоном.

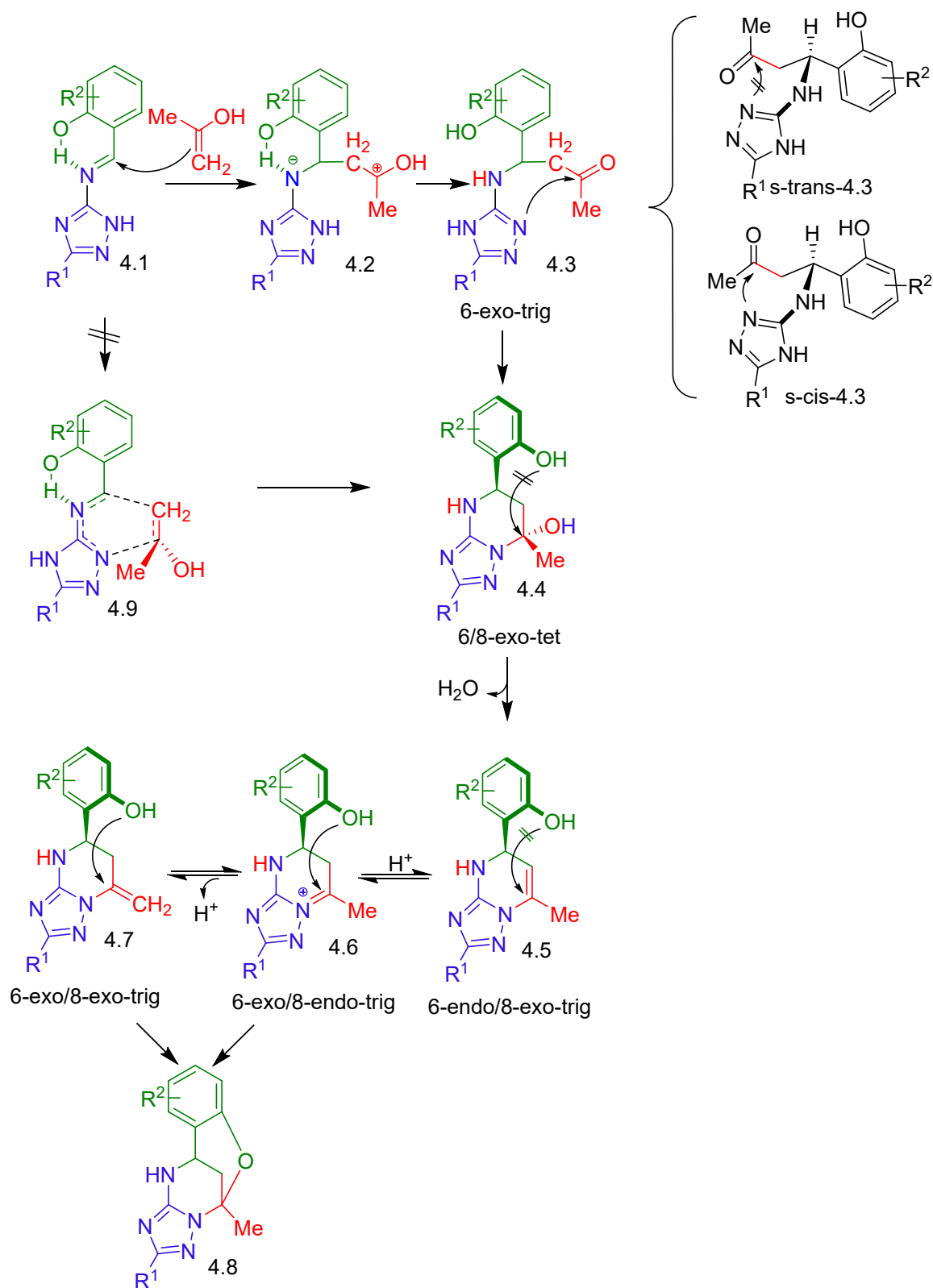


Схема 4.2. Запропонований механізм трикомпонентної конденсації альдегідів **2.1**, 3-амінотріазолів **2.2** та ацетону **2.7**

З іншого боку *орто*-гідроксильний замісник також є електрондонорним, а також таким, що здатен утворювати внутрішньомолекулярний водневий зв'язок з атомом азоту азометину, стабілізуючи цю молекулу. Тому можна було б

очікувати, що реакційна здатність саліцилових альдегідів у таких перетвореннях мала бути зниженою. Але насправді вона підвищена. Саліцилові альдегіди легше реагують з ацетоном та 3-аміно-1,2,4-триазолом ніж ароматичні альдегіди без *орто*-гідрокси групи. Для пояснення цього явища слід допустити, що перехідний стан реакції **4.1**  $\rightarrow$  **4.4** схожий за будовою на інтермедіат **4.2**, але має значніший розподіл зарядів, тому внутрішньомолекулярний водневий зв'язок у ньому буде значно міцнішим та знижуватиме енергію активації комплексу більше ніж енергію основного стану, тим самим підвищуючи реакційну здатність саліцилових альдегідів. Роль кислотного каталізу може проявлятися у генерації енольної форми ацетону, також початкове протонування піридинового азоту у триазолі може підвищувати здатність азометинового вуглецю до нуклеофільної атаки (**4.1**  $\rightarrow$  **4.2**).

Замикання тетрагідропіримідинового кільця **4.4** проходить із одночасним формуванням двох хіральних центрів і відбувається стереоспецифічно, що підтверджено за допомогою ВЕРХ. В усіх літературних джерелах, де описано схожі реакції, та будова продуктів реакцій типу **F** належним чином доведена, виділені лише ізомери з арил або іншими об'ємними замісниками розташованими у *анти*-позиції до гідроксильної групи. Теж саме стосується і продуктів **4.9a-i**. Тобто дана стереоспецифічна гетероциклізація повинна мати чітке стереохімічне підґрунтя, що має бути прояснено за допомогою запропонованого механізму. Реакція **4.3**  $\rightarrow$  **4.4** може протікати через два ротамери, *s-trans*-**4.3** та *s-cis*-**4.3**, приводячи до двох відповідних діастереомерів. Згідно загальноприйнятої теорії, найбільш вірогідним шляхом атаки нуклеофілу є площина ортогональна до площини молекули в якій знаходиться карбонільна група, а придатний кут нуклеофільної атаки ( $\alpha$ )  $\text{Nu}^{\ominus}\text{C}=\text{O}$  залишається незмінним та дорівнює куту Бюрге-Дунітца ( $107\pm 5^\circ$ ). У випадку ротамеру *s-trans*-**4.3** такий напрямок атаки приводить до стеричного напруження, у той час як у ротамері *s-cis*-**4.3** ніщо не заважає атаці під сприятливим кутом. Звичайна ротація навколо одинарного зв'язку C-CO (*s-trans*-**4.3**  $\rightarrow$  *s-cis*-**4.3**) забезпечує сприятливе положення для замикання циклу та утворення єдиного діастереомеру **4.4**.

Подальше замикання кисневого містку також має відбуватися за правилами Балдвіна[137]. Механізм подібної циклізації було запропоновано Светліком[138] у роботі, присвяченій схожій гетероциклізації. Пряме перетворення **4.4** → **4.8** через атаку *6/8-endo-tet* маловірогідне, тому що сприятлива траєкторія для тетраедричної циклізації (атака  $sp^3$  атома) це атака під кутом  $\alpha$  у  $180^\circ$ , а це неможливо для структури **4.4**. Аналогічно маловірогідна циклізація *6-endo/8-exo-trig* через нуклеофільне приєднання (**4.5** → **4.8**), також через несприятливу траєкторію з кутом  $\alpha$  значно нижчим ніж кут Бюрге-Дунітца. Тому для пояснення утворення бензоксадіазоцину **4.8** ми маємо припустити утворення протонованого інтермедіату **4.6** (що по суті є карбкатионом) або алкєну **4.7**, де нуклеофільна атака може проходити за сприятливою траєкторією. Таким чином, запропонований механізм реакції відповідає достеменним літературним даним та знайденим нами експериментальним фактам стосовно впливу замісників та стереохімічного контролю реакції.

З метою перевірки можливості перебігу подібних конденсацій за участю єнолів було досліджено перетворення аналогів єнольної форми карбонільних сполук у реакції з аміотриазолом та саліциловим альдегідом. Як аналоги таких інтермедіатів було використано дигідрофуран **4.9a** ( $n=1$ ), та дигідропіран **4.9b** ( $n=2$ ), які після 48 годин кип'ятіння у метанолі з додаванням HCl утворювали сполуки **4.10a,b**, структура яких була встановлена на основі сукупності даних ряду експериментів ЯМР, включаючи двовимірні методики ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ЯЕО, DEPT, HSQC, HMBC, NOESY, COSY) та дейтерообмін.

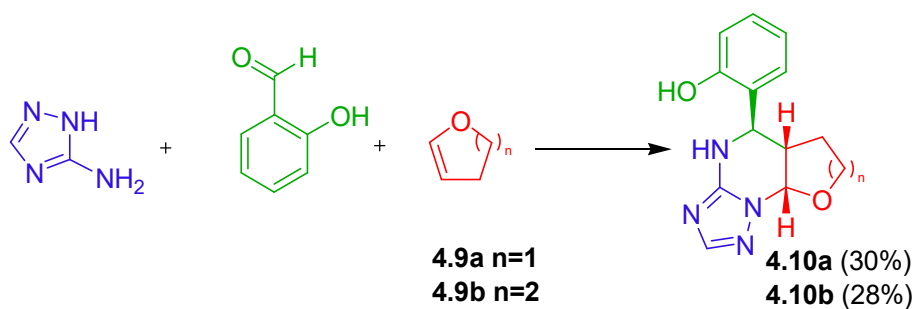


Схема 4.3 Реакція з дигідрофураном та дигідропіраном

У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4.10a**, записаному у  $\text{DMCO-}d_6$  при  $20^\circ\text{C}$  спостерігалось подвоєння сигналів синглетів гідроксі групи саліцилового альдегіду, СН триазолу та дублету NH тетрагідропіримідину, в той час як інші сигнали не подвоювались (див. рис 4,1).

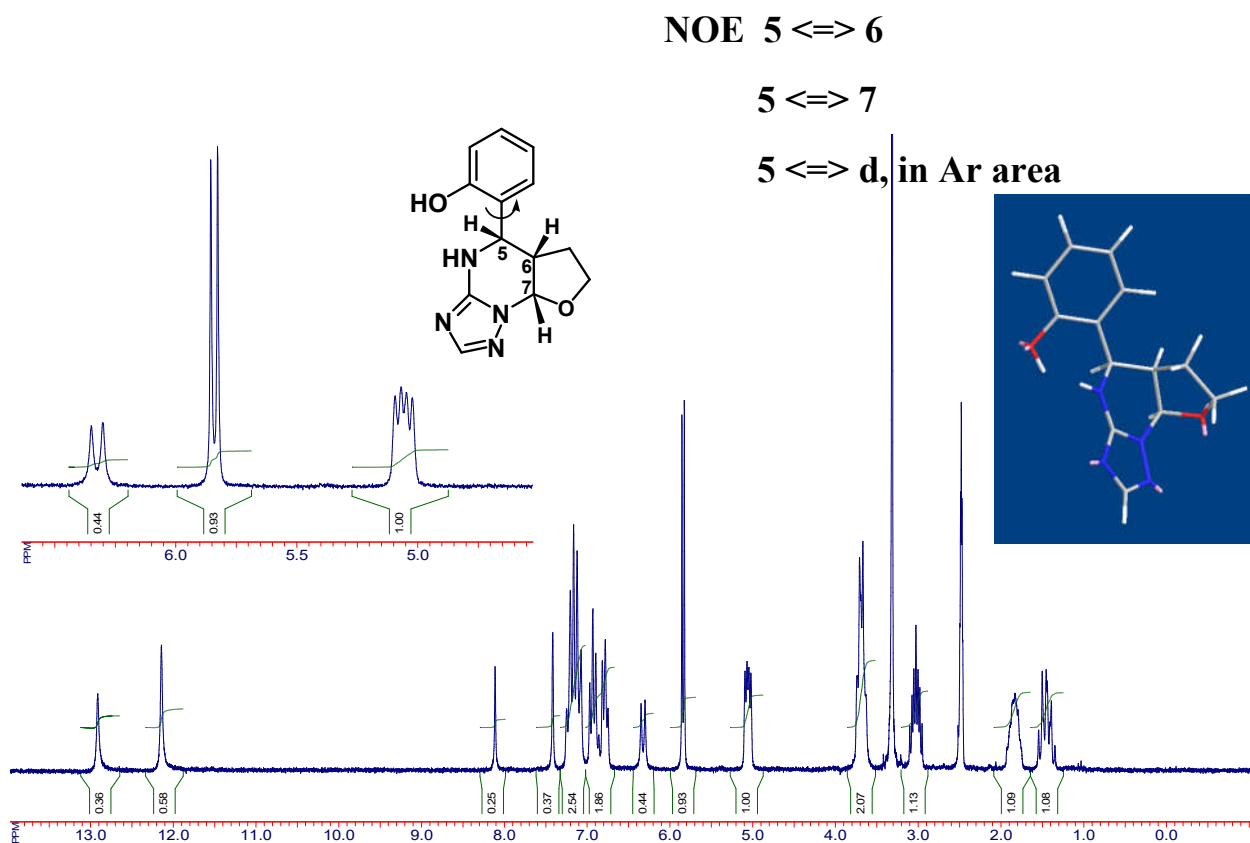


Рисунок 4.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4.10a**

У спектрі знятому при  $100^\circ\text{C}$ , спостерігалась коалесценція даних сигналів, що свідчить про наявність динамічної рівноваги. Подібний ефект може пояснюватись уповільненим обертанням 2-гідроксифенільної групи навколо одинарного зв'язку (див. рис. 4.2).



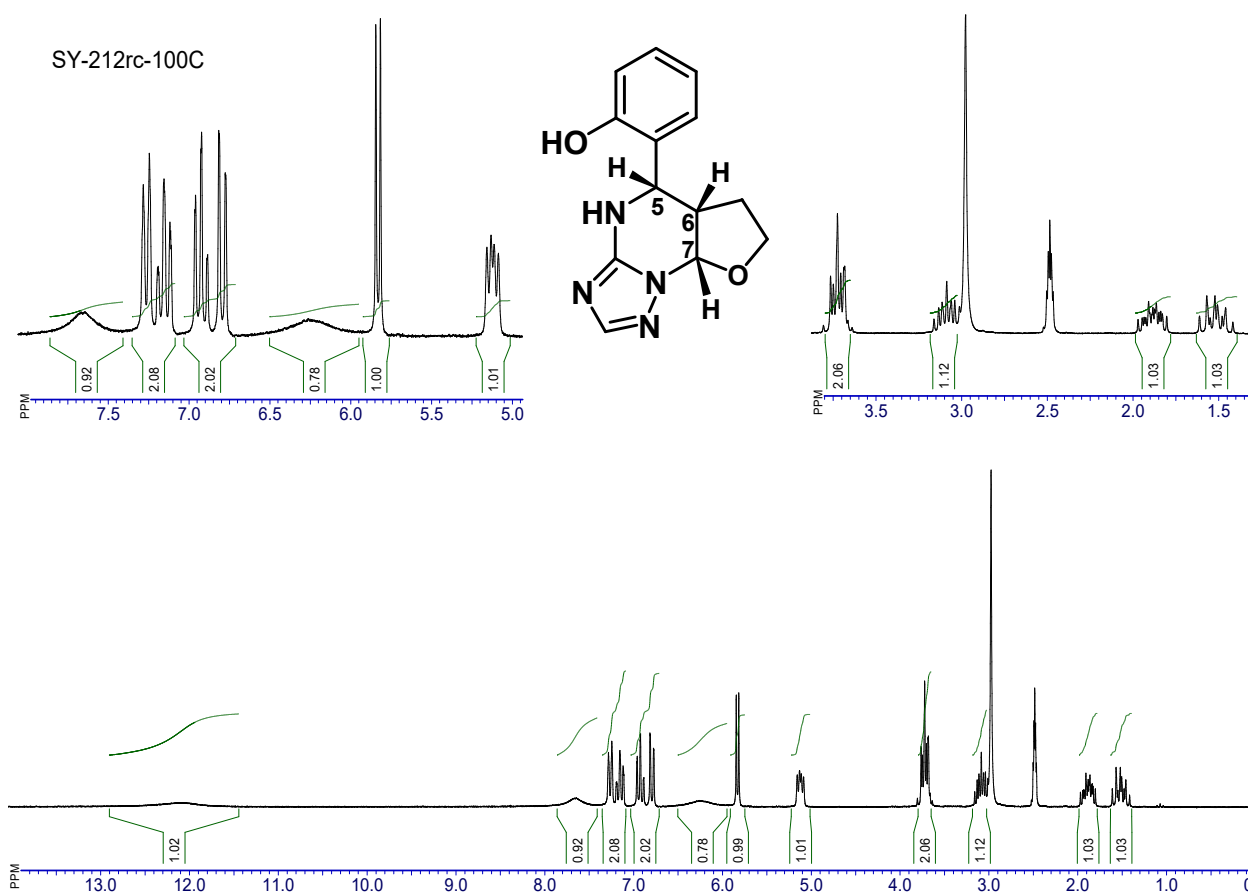


Рисунок 4.2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4.10a** при  $100^\circ\text{C}$

При дейтерообміні, (доданні  $\text{D}_2\text{O}$  до розчину сполуки у  $\text{DMCO-}d_6$ ) у випадку **4.10a** у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  зникають сигнали  $\text{OH-}$  та  $\text{NH-}$  груп, а також зникає розщеплення сигналу 5- $\text{CH}$  (5,13 м.ч.) на 4-  $\text{NH}$ , що дає можливість встановити константу спінової взаємодії між 5- $\text{CH}$  та 5a- $\text{CH}$ , яка дорівнює 4,9 Гц, що відповідає взаємній *цис*-орієнтації цих протонів. Цис-орієнтація протонів 8a- $\text{CH}$  та 5a- $\text{CH}$  була визначена за константою спінової взаємодії дублету 8a- $\text{CH}$  при 5,83 м.ч. ( $J=5.7$  Гц) (рис. 4.3). Експерименти з NOE для сполуки **4.10a** та NOESY для **4.10b** також свідчать на користь *цис*-конфігурації хіральних центрів. Для повного віднесення сигналів у спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР для **4.10b** також проаналізовано набір двовірних спектрів ЯМР, зазначених вище (див. розділ 5).

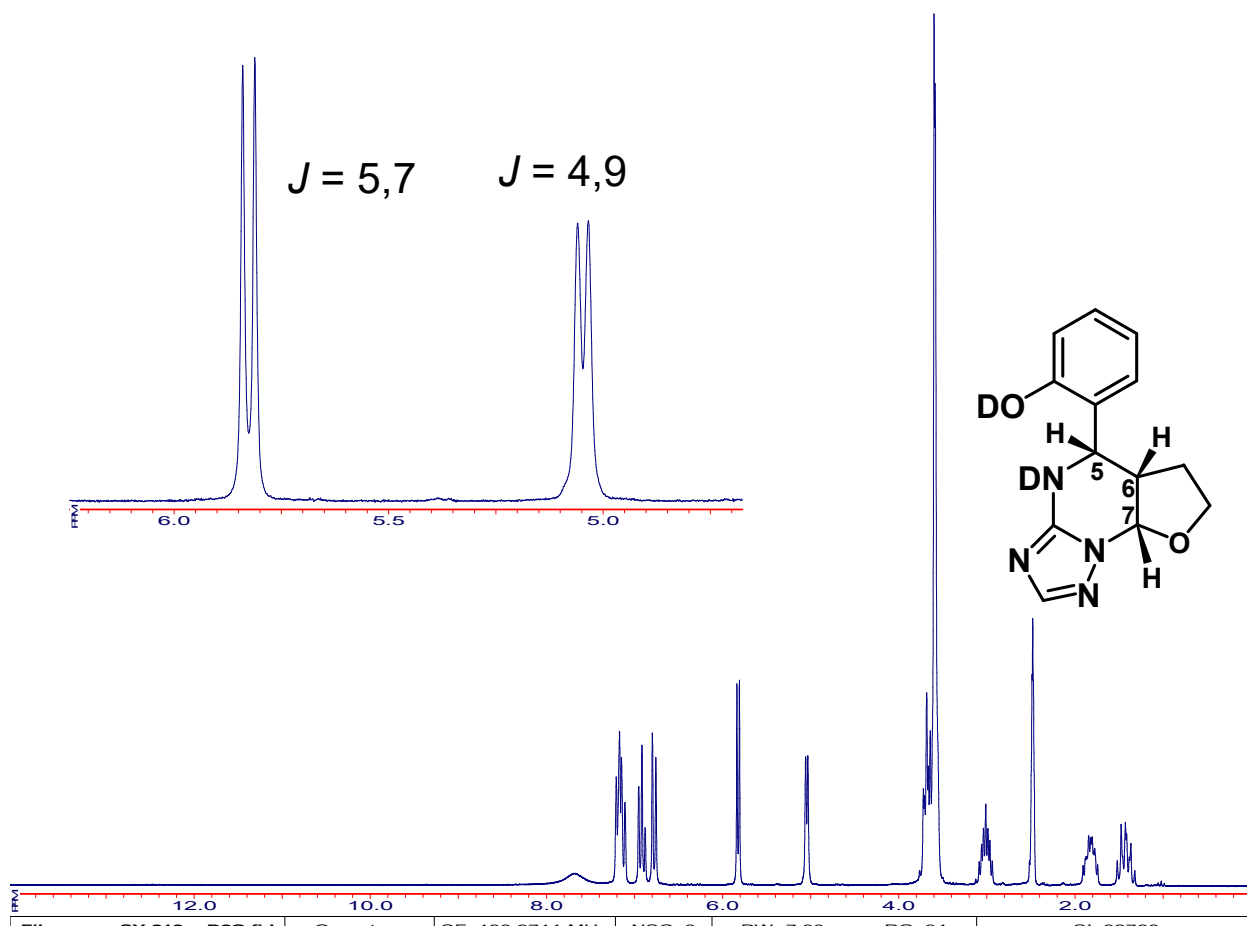


Рисунок 4.3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **4,10a** зареєстрований з додаванням  $\text{D}_2\text{O}$

Таким чином, подібні перетворення є принципово можливими. Але надані факти не суперечать тому, що формування тетрагідропіримідинового циклу може здійснюватися як через постадійний механізм, так і через узгоджений (формальний механізм реакції Дільса-Альдера), через перехідний стан, подібний до **4.11** (схема 4.4). В останньому випадку розташування замісників навколо подвійного зв'язку у дієнофілі (*Z*-/*E*-) повинно зберігатися і у продукті реакції. Цієї вимоги не задовольняє стереохімія формування спіропохідних **4.12**, тому, що взаємне *cis*-розташування гідроксильної та карбонільної груп в енольній формі лактону **3.6** не зберігається у продукті **3.7**.

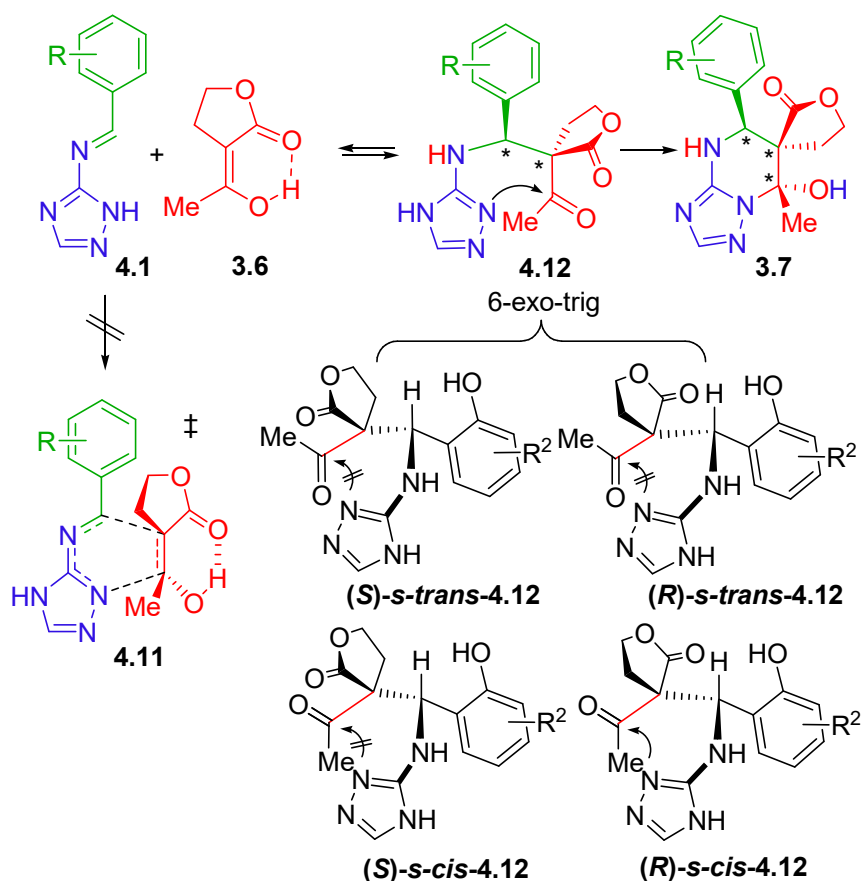


Схема 4.4. Механізм формування спіропохідних тетрагідротриазолопіримідинів

В цілому ж, механізм формування спіропохідних **3.7** можна представити як нуклеофільну атаку електрон-збагаченого атома карбону енольної форми ацетону на азометиновий карбон, що приводить до формування інтермедіату **4.12**, який містить два хіральних центри. Дана стадія може бути оборотною, тому стереоконтроль продуктів має відбуватись на наступній стадії циклізації. Реакція **4.12**  $\rightarrow$  **3.7** може проходити через 4 ротамери/діастереомери, будова яких відрізняються кутом оберту ацетильної групи (*s-cis*, *s-trans*) та відносною конфігурацією спірофрагмента. Гетероциклізація даних інтермедіатів може привести до чотирьох відповідних діастереомерів. Як зазначено вище, нуклеофільна атака карбонільної групи йде по траєкторії у площині, що містить карбонільну групу та перпендикулярна площині молекули, з кутом атаки  $\text{Nu}^{\ominus}\text{C}=\text{O}$ ,  $107 \pm 5^\circ\text{C}$ . Серед чотирьох можливих *6-exo-trig*-циклізацій лише

структура (*R*)-*s-cis*-4.12 відповідає прийнятній стеричній напруженості, тому єдиним продуктом циклізації є діастереомер 3.7.

Узагальнену картину шляхів перебігу реакцій із трьома вихідними сполуками, побудовану з використанням літературних даних та результатів, які отримано у цій роботі, зображено на схемі 4.5.

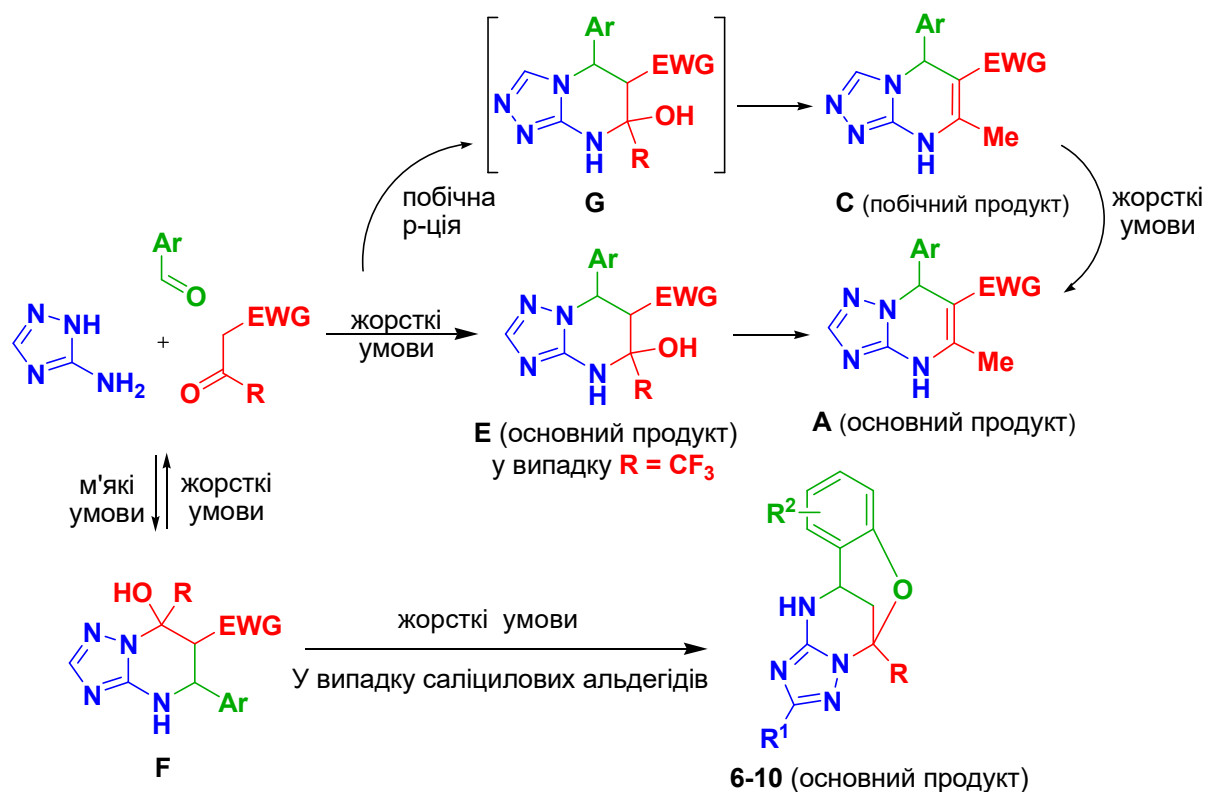


Схема 4.5. Узагальнена картина шляхів перебігу реакцій 3-амінотріазолу з ароматичними альдегідами та кетонами

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

Механізм взаємодії амінотриазолів із саліциловими альдегідами та карбонільними сполуками включає:

- утворення основи Шиффа;
- нуклеофільну атаку азометинової групи електронозбагаченим атомом карбону єнольної форми карбонільної сполуки;
- замикання тетрагідропіримідинового циклу зі стереоспецифічним утворенням двох (у випадку з ацетоном) або трьох (у випадку з ацетилбутиролактоном) хіральних центрів;
- у випадку використання ацетону в жорстких умовах утворюється ланка оксигенового містка бензоксадіазоцину через раніше описаний механізм.

Стереоспецифічне формування усіх трьох хіральних центрів відбувається одночасно на стадії замикання тетрагідропіримідинового циклу. Завдяки стеричним напруженням лише один з чотирьох можливих ротамерів здатен утворити сприятливий кут атаки, що забезпечує стереоспецифічність.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [120,135,139,140].

## РОЗДІЛ 5

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У даному розділі описані методики синтезів, здійснених при виконанні даної дисертаційної роботи, умови спектроскопічних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик досліджуваних сполук, дані рентгеноструктурних досліджень.

#### **5.1 Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик**

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  реєстрували на спектрометрах Varian Mercury VX-200 (200 МГц), ЯМР  $^{13}\text{C}$  та DEPT – з використанням Bruker Avance 300 (300 МГц), двовимірні експерименти (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) проводили на Bruker 400 (400 МГц) у розчинах  $\text{DMCO-}d_6$ , (внутрішній стандарт  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  або сигнал розчинника. Мас-спектри записували на спектрометрах ГХ-МС Varian 1200L (іонізація електронним ударом, пряме введення зразка до іонізаційної камери), та РХ-МС HP5989A. ІЧ спектри були виміряні у пігулках KBr на приладі Perkin-Elmer Spectrum One FTIR. Температури плавлення вимірювали на столику Кофлера. За потребою очищення отриманих сполук проводили за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням системи WATERS 600, обладнаної фотодіодним детектором WATERS 966.

#### **5.2. Умови проведення мікрохвильових експериментів**

Мікрохвильові експерименти здійснювали з використанням мономодових мікрохвильових реакторів SEM Discover та Emrys<sup>TM</sup> Creator EXP synthesizer (робоча частота 2.45 ГГц). Досліди проводили в герметичних вайлах із боросілікатного скла, прозорого для мікрохвильового випромінювання. Час реакції визначався тривалістю опромінення реакційної суміші за заданої температури та не включав період розігріву та охолодження (режим «fixed hold

times»). Температуру реакційної суміші визначали за допомогою зовнішнього ІЧ сенсора.

### 5.3. Рентгеноструктурні дослідження

#### 5.3.1 (5*R*,7*S*)-5-(2-гідроксифеніл)-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол (2.8a)

Безбарвні кристали сполуки **2.8a** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) триклінні. При 293°K  $a = 7.392(2)$ ,  $b = 8.304(2)$ ,  $c = 10.233(2)$  Å,  $\alpha = 93.16(2)^\circ$ ,  $\beta = 105.28(2)^\circ$ ,  $\gamma = 98.00(2)^\circ$ ,  $V = 597.3(2)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 246.27$ ,  $Z = 2$ , просторова група  $P\bar{1}$ ,  $d_{\text{calc}} = 1.369$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.097$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 260$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 2195 відбиттів (2023 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.034$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$  випромінювання,  $2\Theta/\Theta$ -сканування,  $2\Theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ). Структуру розшифровано прямим методом з використанням програми Sir-97 [141]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносного синтезу електронної густини та уточнені в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR2 = 0.072$  по 2023 відбиттям ( $R1 = 0.038$  по 1171 відбиттям з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.002$ ).

Піримідинове кільце у молекулі **2.8a** має конформацію напівкрісла. Відхилення атомів C5 та C6 від площини інших атомів у кільці складає відповідно 0.28 та 0.44 Å. Атом N4 має пірамідальну конфігурацію (сума кутів між зв'язками з вершинами на азоті дорівнює 349°).

#### 5.3.2 7-Етоксі-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9c)

Безбарвні кристали сполуки **2.9c** (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) орторомбічні. При 293°K  $a = 12.326(2)$ ,  $b = 14.467(1)$ ,  $c = 15.497(2)$  Å,  $V = 2763.6(6)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 272.31$ ,  $Z = 8$ , просторова група  $Pbca$ ,  $d_{\text{calc}} = 1.309$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.091$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1152$ . Інтенсивності 19139 відбиттів (4018 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.050$ ) виміряні на

дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$  випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор,  $\omega$ -сканування,  $2\Theta_{\max} = 60^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом з використанням програми SHELXTL [142]. При уточненні структури застосовували обмеження довжин зв'язків (O-Csp<sup>3</sup> 1.43 Å, Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> 1.54 Å). у невпорядкованому фрагменті. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводневого атома, зв'язаного з даним водневим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводних атомів до  $wR_2 = 0.136$  по 3965 відбиттям ( $R_1 = 0.049$  по 1425 відбиттям з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.720$ ).

Тетрагідропіримідинове кільце у сполуки **2.9c** має конформацію асиметричного напівкрісла. Відхилення атомів C4 та C5 від площини інших атомів у кільці складає відповідно 0.55 та -0.26 Å. Кисневмісний шестичленний гетероцикл має конформацію софи з відхиленням атома C4 -0,72 Å.

### 5.3.3 Метил 7-гідрокси-7-метил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-a] піримідин-6-карбоксилат **3.4b**

Безбарвні кристали сполуки **3.4b** (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) орторомбічні. При 293 °K  $a = 5.6370(4)$ ,  $b = 10.2308(7)$ ,  $c = 24.765(2)$  Å,  $V = 1428.3(4)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 288.31$ ,  $Z = 4$ , просторова група P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>,  $d_{\text{calc}} = 1.341$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.097$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 608$ . Інтенсивності 9369 відбиттів (1498 незалежних,  $R_{\text{int}} = 0.054$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$  випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор,  $\omega$ -сканування,  $2\Theta_{\max} = 50^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом з використанням програми SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводневого атома, зв'язаного з даним водневим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Для інших атомів структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні



до  $wR_2 = 0.096$  по 1480 відбиттю ( $R_1 = 0.044$  по 1190 відбиттям з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.156$ ).

### 5.3.4 7'-гідрокси-5'-(2-гідроксифеніл)-7'-метил-4',5'-дигідро-2Н,7'Н-спіро[оксолан-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин]-2-он (3.7а)

Кристали сполуки **3.7а** ( $C_{16}H_{16}N_4O_4$ ) орторомбічні. При 293 °К  $a = 6.8321(2)$ ,  $b = 11.6229(5)$ ,  $c = 17.8197(6)$  Å,  $V = 1415.04(9)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 316.32$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_12_12_1$ ,  $d_{calc} = 1.485$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu(MoK\alpha) = 0.110$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 664$ . Інтенсивності 8238 відбиттів (4120 незалежних,  $R_{int} = 0.018$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$  випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор.,  $\omega$ -сканування,  $2\Theta_{max} = 60^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом з використанням програми SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносноного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з  $U_{iso} = nU_{eq}$  неводневого атома, зв'язанного з даним водневим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Положення атомів водню, що утворюють водневий зв'язок N-H...N, O-H...N та O-H...O, уточнено з використанням ізотропного наближення. Для інших атомів структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні до  $wR_2 = 0.093$  по 4081 відбиттю ( $R_1 = 0.038$  по 3529 відбиттям з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.037$ ).

### 5.3.5 7'-гідрокси-5'-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-7'-метил-4',5'-дигідро-2Н,7'Н-спіро[оксолан-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин]-2-он (3.7б)

Кристали сполуки **3.7б** ( $C_{16}H_{18}N_4O_5$ ) орторомбічні. При 293 °К  $a = 16.007(1)$ ,  $b = 10.3233(6)$ ,  $c = 10.3233(6)$  Å,  $V = 1705.8(2)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 346.34$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $Pna2_1$ ,  $d_{calc} = 1.349$  g/cm<sup>3</sup>,  $\mu(MoK\alpha) = 0.102$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 728$ . Інтенсивності 12184 відбиттів (4832 незалежних,  $R_{int} = 0.059$ ) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $\alpha$  випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор,  $\omega$ -сканування,  $2\Theta_{max} = 60^\circ$ ).

Структуру розшифровано прямим методом з використанням програми SHELXTL [142]. Положення атомів гідрогену виявлені з різносною синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводневого атома, зв'язанного з даним водневим ( $n = 1.5$  для метильних груп та  $n = 1.2$  для інших атомів гідрогену). Положення атомів водню що утворюють водневий зв'язок N-H...H, O-H...N та O-H...O уточнено з використанням ізотропного наближення. Для інших атомів структуру уточнено за  $F^2$  повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні до  $wR_2 = 0.135$  по 4786 відбиттям ( $R_1 = 0.053$  по 3525 відбиттям з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0,978$ ).

Кінцеві атомні координати та кристалографічна інформація сполук **2.8a**, **2.9c**, **3.4b**, **3.7a**, **3.7b** зберігаються у Кембріджському банку структурних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)) та наявні за запитом за відповідними номерами CCDC 763970, 763971, 857098, 1544464, 1544465.

#### 5.4. Синтез проміжних основ Шиффа

5-піридиніл-3-аміно-1,2,4-триазоли були синтезовані реакцією аміногуанідину гідрохлориду з піридинілкарбоною кислотою в умовах кислотного каталізу при звичайному нагріванні [116].

**2-((5-(Піридиніл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)феноли (2.6a-j) – загальна методика**

5-Піридиніл-3-аміно-1,2,4-триазолу гідрохлорид (1.0 ммоль), о-гідроксибензальдегід **2.1a-d** (1.0 ммоль) та дистильовану воду (3.0 мл) змішали у віалі для мікрохвильової печі. Суміш опромінювали при 150°C протягом 60 хв. Реакційну суміш охолодили потоком повітря і нейтралізували (рН 7-8) додаванням до реакційної суміші 5% водного гідроксиду натрію, перемішували протягом 24 год при кімнатній температурі для утворення осаду продукту. Осад відфільтрували, промили водою (5 мл), висушили. Продукт кристалізували з розчину етанол / діетиловий етер (2 / 1).

### **2-((5-(Піридин-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)фенол (2.6a)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору; Вихід: 0.217 g; 82%;  $T_{пл}$  256–257°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 1609 (імін  $\nu$  CH=N), 1574 (ароматичн.  $\nu$  C=C), 1458, 1277, 1204, 1049, 829, 698;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 7.04–6.96 (2H, м, H Ar), 7.51–7.42 (1H, м, H Ar), 7.90–7.81 (1H, м, H Ar), 7.97–7.91 (2H, м, H Ar), 8.55–8.51 (2H, м, HAr), 9.52 (1H, с, CH=N), 11.59 (1H, розш. с, NH), 12.36 (1H, с, OH);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 117.30, 117.66, 119.91, 120.07, 120.13, 120.39, 122.71, 129.68, 136.83, 150.33, 150.86, 160.81, 161.15, 165.77 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{14}H_{11}N_5O$ : С 63.39, Н 4.18, N 26.40; знайдено: С 63.18, Н 4.20, N 26.35.

### **2-((5-(Піридин-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-метоксифенол (2.6b)**

Жовтий кристалічний порошок; Вихід: 0.250 г; 85%;  $T_{пл}$  235–236°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 1605 (імін  $\nu$  CH=N), 1458, 1369, 1253, 1141, 972, 779, 725, 691;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.99–6.86 ( $^1H$ , м, H Ar), 7.21–7.11 (1H, м, H Ar), 7.45–7.35 (1H, м, H Ar), 7.60–7.48 (1H, м, H Ar), 8.06–7.92 (1H, м, H Ar), 8.16–8.08 (1H, м, H Ar), 8.76–8.66 (1H, м, H Ar), 9.48 (1H, с, CH=N), 11.32 (1H, розш. с, NH), 12.42 (1H, розш. с, OH);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 56.32, 116.60, 119.53, 119.61, 119.72, 120.53, 121.90, 123.82, 125.65, 138.28, 148.40, 148.79, 150.08, 150.86, 165.52 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{15}H_{13}N_5O_2$ : С 61.01, Н 4.44, N 23.72; знайдено: С 61.18, Н 4.36, N 23.47.

### **2-((5-(Піридин-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-етоксифенол (2.6c)**

Жовтий кристалічний порошок; Вихід: 0.275 g; 89%;  $T_{пл}$  257–259°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 2974 ( $\nu$  CH), 1605 (імін  $\nu$  CH=N), 1573 (ароматичн.  $\nu$  C=C), 1462, 1250, 1138, 1007, 779, 729, 694;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 1.35 (3H, кв,  $J = 6.8$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (2H, кв,  $J = 6.8$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.94–6.86 (1H, м, H Ar), 7.18–7.12 (1H, м, H Ar), 7.42–7.34 (1H, м, H Ar), 7.59–7.51 (1H, м, H Ar), 8.05–7.95 (1H, м, H Ar), 8.15–8.08 (1H, м, H Ar), 8.75–8.68 (1H, м, H Ar),

9.46 (1H, с, CH=N), 11.24 (1H, розш. с, NH), 12.43 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 15.18, 64.62, 119.51, 119.73, 126.63; 121.90, 124.26, 125.80, 138.37 143.83, 147.52, 150.10, 151.13, 151.32; 154.60, 165.66 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 62.13, Н 4.89, N 22.64; знайдено: С 62.19, Н 4.93, N 22.59.

### **2-((5-(піридин-3-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)фенол (2.6d)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору. Вихід: 0.225 g; 85%;  $T_{\text{пл}}$  229–230°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 (імін  $\nu$  CH=N), 1558 (ароматичн  $\nu$  C=C), 1394, 1277, 1157, 1053, 829, 752, 703;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 6.88–6.80 (1H, м, H Ar); 7.00–6.88 (1H, м, H Ar), 7.20–7.10 (1H, м, H Ar), 7.35–7.27 (1H, м, H Ar), 7.48–7.40 (1H, м, H Ar), 8.22–8.12 (1H, м, H Ar), 8.31 (1H, с, H Ar), 8.61–8.49 (1H, м, H Ar), 9.02 (1H, с, CH=N), 12.49 (1H, розш. с, NH), 13.38 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (АРТ) (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 117.13 (CH), 121.86 (CH), 124.16 (CH), 124.53 (C), 127.50 (C), 129.88 (CH), 130.27 (CH), 133.28 (CH), 147.16 (CH), 150.26 (CH), 151.19 (C), 155.02 (C), 156.51 (C), 165.01 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ : С 63.39, Н 4.18, N 26.40; знайдено: С 63.18, Н 4.11, N 26.34.

### **2-((5-(піридин-3-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-метоксифенол (2.6e)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору. Вихід 0.239 g; 86%;  $T_{\text{пл}}$  235–236°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3294 ( $\nu$  OH), 1601 (імін  $\nu$  CH=N), 1524 (ароматичн  $\nu$  C=C), 1443, 1265, 1064, 968, 725, 698;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.96–6.88 (1H, м, H Ar), 7.22–7.13 (1H, м, H Ar), 7.64–7.34 (2H, м, H Ar), 8.38–8.31 (1H, м, H Ar), 8.72–8.58 (1H, м, H Ar), 9.22–9.18 (1H, м, H Ar), 9.51 (1H, с, CH=N), 11.27 (1H, розш. с, NH), 12.39 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 56.34, 112.01, 121.47, 121.62, 124.17, 125.0, 127.50, 133.26, 140.59, 147.15, 148.40, 150.26, 154.99, 156.45, 165.73 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 61.01, Н 4.44, N 23.72; знайдено: С 60.95, Н 4.35, N 23.70.

**2-((5-(Піридин-3-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-етоксифенол (2.6f)**

Кристалічний порошок жовтого кольору. Вихід: 0.282 g; 91%;  $T_{пл}$  260–261°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 3287 ( $\nu$  OH), 2966 ( $\nu$  CH) 1609 (імін  $\nu$  CH=N), 1523 (арома.  $\nu$  C=C), 1458, 1246, 1165, 1065, 741, 698;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 1.35 (3H, кв,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.07 (2H, кв,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.93–6.87 (1H, м, H Ar), 7.18–7.14 (1H, м, H Ar), 7.23–7.18 (1H, м, H Ar), 7.45–7.40 (1H, м, H Ar), 7.97–7.91 (1H, м, H Ar), 8.88–8.82 (1H, м, H Ar), 9.33–9.29 (1H, м, H Ar), 9.52 (1H, с, CH=N), 11.43 (1H, розш. с, NH), 12.44 (1H, с, OH);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 15.12, 64.70, 119.24, 120.09, 120.90, 122.90, 126.19, 126.84, 137.89, 143.09, 147.63, 147.91, 151.06, 151.30, 154.97, 166.18 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C 62.13, H 4.89, N 22.64; знайдено: C 62.19, H 4.93, N 22.59.

**2-((5-(Піридин-4-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)фенол (2.6g)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору; Вихід: 0.206 g; 78%;  $T_{пл}$  251–252°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 1609 (імін  $\nu$  CH=N), 1574 (аром.  $\nu$  C=C), 1458, 1204, 1049, 829, 748, 698;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 7.04–6.90 (2H, м, H Ar), 7.50–7.42 (1H, м, H Ar), 7.89–7.83 (1H, м, H Ar), 7.96–7.90 (2H, м, H Ar), 8.74–8.64 (2H, м, H Ar), 9.51 (1H, с, CH=N), 11.65 (1H, розш. с, NH), 12.87 (1H, с, OH);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 117.29, 119.89, 120.12, 120.38 (2C), 131.89, 133.45, 134.25, 150.86 (2C), 160.82 (3C), 165.79 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O: C 63.39, H 4.18, N 26.40; знайдено: C 63.23, H 4.15, N 26.46.

**2-((5-(Піридин-4-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-метоксифенол (2.6h)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору; Вихід 0.239 g; 81%;  $T_{пл}$  261–262°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 3283 ( $\nu$  OH), 1601 (імін  $\nu$  CH=N), 1520 (аром.  $\nu$  C=C), 1435, 1246, 1061, 964, 725;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.97–6.89 (1H, м, H Ar) 7.24–7.16 (1H, м, H Ar), 7.48–7.42 (1H, м, H Ar), 7.98–7.92 (2H, м, H Ar), 8.76–8.64 (2H, м, H Ar), 9.52 (1H, с,

CH=N), 11.22 (1H, розш. с, NH), 12.40 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (АРТ) (100 МГц ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 55.74 (CH<sub>3</sub>), 112.04 (CH), 120.21 (2CH), 121.46 (CH), 121.68 (CH), 124.96 (C), 138.78 (C), 140.54 (C), 148.39 (C), 150.60 (2CH), 155.16 (C), 156.68 (C), 167.85 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: С 61.01, Н 4.44, N 23.72; знайдено: С 60.93, Н 4.32, N 23.79.

**2-((5-(Піридин-4-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-6-етоксифенол (2.6i)**

Кристалічний порошок жовтого кольору; Вихід 0.263 g; 85%;  $T_{\text{пл}}$  229–231°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2966 ( $\nu$  CH), 1605 (імін  $\nu$  CH=N), 1543 (аром  $\nu$  C=C), 1458, 1246, 1219, 1003, 783, 733, 698;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 1.35 (3H, кв,  $J = 6.8$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.08 (2H, кв,  $J = 7.0$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.94–6.87 (1H, м, H Ar); 7.20–7.14 (1H, м, H Ar); 7.47–7.41 (1H, м, H Ar); 7.98–7.92 (2H, м, H Ar); 8.74–8.66 (2H, м, H Ar); 9.51 (1H, с, CH=N); 11.14 (1H, розш. с, NH), 12.38 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (АРТ) (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 15.08 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.09 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.23 (CH), 120.24 (2CH), 121.51 (CH), 121.66 (CH), 125.07 (C), 138.83 (C), 140.73 (C), 147.61 (C), 150.55 (2CH), 155.12 (C), 156.66 (C), 166.03 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: С 62.13, Н 4.89, N 22.64; знайдено: С 62.04, Н 4.82, N 22.58.

**2-((5-(Піридин-4-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-іліміно)метил)-4-бромоксифенол (2.6j)**

Кристалічний порошок блідо-жовтого кольору; Вихід: 0.248 g; 72%;  $T_{\text{пл}}$  292–293°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{\text{макс}}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609 (імін  $\nu$  CH=N), 1558 (аром  $\nu$  C=C), 1473, 1273, 1180, 837, 752, 698;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 7.00–6.96 (1H, м, H Ar), 7.61–7.56 (1H, м, H Ar), 7.96–7.91 (2H, м, H Ar), 8.07–8.02 (1H, м, H Ar), 8.75–8.65 (2H, м, H Ar), 9.48 (1H, с, CH=N), 11.60 (1H, розш. с, NH), 12.45 (1H, с, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.ч.)  $\delta$ : 111.15, 119.71, 120.42 (2C), 124.44, 130.90, 137.29, 138.89, 150.78, 159.71 (3C), 160.27, 163.38 (CH=N); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>O: С 48.86, Н 2.93, N 20.35; знайдено: С 48.91, Н 2.88, N 20.30.

## 5.5. Синтез цільових сполук

### **(5*R*,7*S*)-5-(2-Гідроксифеніл)-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-ол (2.8a)**

(Див. табл. 2.1, № 2, м'які умови. Метод А.)

До суміші саліцилового альдегіду (15.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (15.0 ммоль) та ацетону (45.0 ммоль, 3.3 мл) у метанолі (15 мл) у закритій круглодонній колбі додали HCl (1.5 ммоль, 0.38 мл, 4N розчин у діоксані). Суміш перемішували при 40°C протягом 16 годин, остудили до кімнатної температури та відфільтрували утворений осад на воронці Шотта, промили метанолом (5 мл), диетиловим етером 3 рази по 5 мл та висушили на повітрі при кімнатній температурі.

Вихід 60%,  $T_{пл}$ . 266-267 °C. Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{12}H_{14}N_4O_2$ : C 58.53, H 5.73, N 22.75; Знайдено: C 58.40, H 5.61, N 22.80. ІЧ спектр (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $cm^{-1}$ : 1123, 1485, 1522, 1601, 2923, 3203, 3436;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.58 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.37 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.23 (с, 1H), 7.09 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.92-6.72 (м, 2H), 5.03 (д,  $J = 11.4$  Гц, 1H), 2.21 (д,  $J = 12.8$  Гц, 1H), 1.79 (т,  $J = 12.8$  Гц, 1H), 1.66 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  154.7, 154.3, 148.6 (CH), 128.29 (CH), 128.25, 127.2 (CH), 119.4 (CH), 115.3 (CH), 80.5, 44.9 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  229.1 (M-18+1). Сполука нестабільна в умовах вимірювання HRMS.

### **7-(5-Бromo-2-гідрокси-3-метоксифеніл)-5-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-*a*]піримідин-5-ол (2.8b)**

До розчину 10.0 ммоль 3-аміно-1,2,4-триазолу, 10 ммоль 5-бром-2-гідрокси-3-метоксибензальдегіду та 60.0 ммоль (4.4 мл) ацетону в 25 мл метанолу додали 625 мг HCl (15% розчин у EtOH), змішали у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Суміш нагрівали до кипіння на масляній бані та витримували протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури та витримки протягом 12 годин, утворений осадок відфільтрували, промили метанолом порціями  $3 \times 5$  мл та висушили.

$T_{пл}$  199-201°C. Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{13}H_{15}BrN_4O_3$ : C 43.96, H 4.26, N 15.77; знайдено: C 43.73, H 4.34, N 15.54. РХ-МС (APCI): Чистота 99.3%;  $m/z$ : 355 ( $M+H^+$ , Pos.), 353 ( $M-H^+$ , Neg.). ІЧ (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3320 (ОН), 3150 (СН, ароматичний), 2943 (СН, аліфатичний), 1634 (C=N), 1536, 1493 (C-C, C=C, NH деформ.), 1263, 1151, 1085 (C-C, C-O, C-N).  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц, м.ч.):  $\delta$  9.11 (с, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 7.11-7.17 (м, 1H), 7.03-7.09 (м, 1H), 6.55 (с, 1H), 4.98-5.10 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 2.13-2.22 (м, 1H), 1.76-1.88 (м, 1H), 1.66 (с, 3H).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 100 МГц, м.ч.):  $\delta$  154.0, 148.74, 148.70, 143.2, 130.8, 121.7, 113.9, 110.4, 80.5, 56.7, 44.8, 43.4, 27.1.

**5-Метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9a)**

**Метод Б.** До суміші саліцилового альдегіду (3.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (3.0 ммоль) та ацетону (9.0 ммоль, 0.66 мл) у метанолі (4 мл) додали HCl (0.9 ммоль, 0.23 мл, 4N розчин у діоксані). Суміш у герметичному флаконі опромінювали при максимальній температурі у 150°C та максимальній потужності 300 W протягом 30 хв, потім реакційну суміш охолоджували та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Осад відфільтрували, промили метанолом (1 мл) та діетиловим етером (3 × 1 мл) та висушили.

Сполуки **2.9b-g** та **2.10a-w** було отримано аналогічно.

Білий кристалічний порошок було отримано з виходом 47%.  $T_{пл}$  267-270 °C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $cm^{-1}$ : 759, 1121, 1177, 1526, 1605, 2923, 3435;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.29 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6.82 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4.56 (с, 1H), 2.34 (с, 2H), 1.96 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  153.9, 151.1, 149.5, 130.1, 129.7, 124.5, 121.6, 116.9, 82.8, 44.6, 32.4, 24.1. РХ-МС  $m/z$  229,1 ( $M+1$ ). HRMS, розраховано для  $C_{12}H_{12}N_4O$  228.10111, знайдено 228.10121.

**7-Метокси-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9b)**



Продукт отримано методом Б, але щоб уникнути осадження проміжного *N*-(2-гідрокси-3-метоксибензиліден)-2*H*-1,2,4-триазол-3-аміну, суміш спочатку опромінювали протягом 5 хв при температурі 120°C і максимальній потужності 200 Вт, а потім протягом 30 хв при 150°C – з максимальною потужністю 300 Вт. Білий кристалічний порошок з виходом: 47%;  $T_{пл}$  262-265°C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 755, 1278, 1575, 1613, 2912, 3099, 3269, 3421;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.09-6.67 (м, 3H), 4.53 (дд,  $J = 2.7, 6.0$  Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.31 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2H), 1.97 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  153.9, 149.5 (CH), 148.3, 140.6, 125.0, 121.4 (2CH), 111.9, 82.7, 55.7 (CH<sub>3</sub>), 44.6 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  259,1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 258.11168, знайдено 258.11159.

**7-Етокси-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5] бензоксадіазоцин (2,9c)**

Продукт було отримано методом, аналогічним отриманню сполуки **2,9b**. Біла кристалічна речовина, вихід: 51%;  $T_{пл}$  269-270 °C; ІЧ (таблетки з KBr) ,  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 745, 1051, 1194, 1529, 1621, 2923, 3141, 3429;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 6.85 (с, 3H), 4.53 (с, 1H), 3.95 (кв,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.31 (с, 2H), 1.98 (с, 3H), 1.30 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H);  $^1H$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49 (с, 1H), 6.93-6.72 (м, 3H), 4.56 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 4.01 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 2.41 (д,  $J = 2.7$  Гц, 2H), 2.17 (с, 3H), 1.64 (розш. с, 1H), 1.39 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H);  $^{13}C$  ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  153.8, 149.4 (CH), 147.5, 140.8, 125.1, 121.5 (CH), 121.3 (CH), 113.2 (CH), 82.7, 64.0 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  273,1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 272.12733, знайдено 272.12807.

**8-метокси-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9d)**

Продукт отримано методом Б; вихід: 33%;  $T_{пл}$  240-242 °C; ІЧ (таблетки з KBr),  $\nu_{макс}$ ,  $см^{-1}$ : 651, 1131, 1524, 1601, 2923, 3203, 3435;  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.97 (д,  $J = 3.2, 1H$ ), 7.42 (с, 1H), 7.19 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 8.54 (дд,  $J$

= 2.3, 8.2 Гц, 1H), 8.38 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 4.50 (дд, J = 2.3, 3.2 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.30 (д, J = 2.3 Гц, 2H), 1.95 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 160.3, 153.9, 152.2, 149.4 (CH), 130.7 (CH), 116.8, 108.6 (CH), 101.4 (CH), 82.8, 55.5 (CH<sub>3</sub>), 44.2 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>). PX-МС *m/z* 259,1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 258.11168, знайдено 258.11168.

**5,9-Диметил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9e)**

Біла кристалічна речовина, отримана методом Б; вихід: 50%; T<sub>пл</sub> 266-268 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 1136, 1492, 1523, 1601, 2918, 3199, 3429; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (д, J = 3.2 Гц, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.10 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 6.98 (дд, J = 1.8, 8.2 Гц, 1H), 6.70 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 4.51 (дд, J = 2.7, 5.9 Гц, 1H), 2.31 (д, J = 2.3 Гц, 2H), 2.21 (с, 3H), 1.94 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 153.9, 149.4 (CH), 149.0, 130.4, 130.3 (CH), 124.2, 116.7 (CH), 82.8, 44.7 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 24.2(CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS, розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O 242.1168, знайдено 242.1170.

**9-Хлор-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.9f)**

Біла кристалічна речовина, отримана методом Б; вихід: 49%; T<sub>пл</sub> 270-272 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 1172, 1474, 1523, 1598, 3196, 3429; <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.04 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.36 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.22 (дд, J = 2.7, 8.7 Гц, 1H), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 4.62 (дд, J = 2.7, 5.9 Гц, 1H), 2.36 (д, J = 2.7 Гц, 2H), 1.97 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 153.8, 150.1, 149.6 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 126.5, 125.1, 119.0 (CH), 83.2, 44.3 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS обчислено для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>OCl 262.0621, знайдено 262.0603.

**9-Бром-5-метил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоци (2.9g)**

Біла кристалічна речовина, отримана методом Б; вихід: 50%; T<sub>пл</sub> 272-275 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 1134, 1474, 1523, 1598, 2923, 3203, 3436; <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.03 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.45 (с,

1H), 7.34 (дд, J = 2.3, 8.7 Гц, 1H), 6.81 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 4.62 (дд, J = 2.7, 5.4 Гц, 1H), 2.36 (д, J = 2.7 Гц, 2H), 1.97 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 153.8, 150.6, 149.7 (CH), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 127.0, 119.4 (CH), 112.9, 83.2, 44.3 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS, розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ON<sub>4</sub>Br 306.01062, знайдено 306.01175.

**2,5-Диметил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10a)**

Біла кристалічна речовина; вихід: 48%; T<sub>пл</sub> 310.1-310.5 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 757, 1091, 1138, 1325, 1485, 1548, 1625, 2885, 2922, 3070, 3421; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.76 (с, 1H), 7.33-7.26 (м, 1H), 7.20-7.12 (м, 1H), 6.98-6.90 (м, 1H), 6.82-6.76 (м, 1H), 4.52 (с, 1H), 2.30 (с, 2H), 2.02 (с, 3H), 1.91 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 157.3 (C), 153.9 (C), 151.0, 130.0 (CH), 129.4 (CH), 124.4 (C), 121.2 (CH), 116.7 (CH), 82.3 (CH<sub>2</sub>), 44.3 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O; C 64.45, H 5.82, N 23.13; знайдено: C 64.34, H 5.540, N 23.29. ГХ-МС *m/z* 242 (M<sup>+</sup>).

**2,5-Диметил-7-метокси-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10b)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 51%; T<sub>пл</sub> 279.7-280.3 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 734, 922, 1055, 1078, 1183, 1265, 1328, 1452, 1482, 1582, 1626, 2838, 2923, 3076, 3420; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.80 (с, 1H), 6.95-6.79 (м, 3H), 4.50 (с, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.27 (м, 2H), 2.02 (с, 3H), 1.95 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 157.6, 154.3, 148.4, 140.8, 125.2, 121.5, 121.3, 111.9, 82.5, 55.7, 44.7, 32.6, 24.4, 14.6; Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C 61.75, H 5.92, N 20.58; знайдено: C 61.64, H 5.464, N 20.96. ГХ-МС *m/z* 272 (M<sup>+</sup>).

**2,5-Диметил-7-етокси-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10c)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 55%; T<sub>пл</sub> 259.3-259.7 °C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 628, 850, 1031, 1088, 1129, 1269, 1332, 1504, 1552, 1625, 2944, 3070,

3141, 3226;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 7.89 (с, 1H), 6.94-6.79 (м, 3H), 4.49 (розш. с, 1H), 3.95 (кв,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.27 (м, 2H), 2.01 (с, 3H), 1.94 (с, 3H), 1.30 (т,  $J = 6.8$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  157.6, 154.2, 147.6, 141.0, 125., 121.6, 121.3, 113.1, 82.5, 64.1, 44.7, 32.6, 24.4, 15.1, 14.6; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 62.92, Н 6.34, N 19.57; знайдено: С 62.91, Н 5.983, N 19.36. ГХ-МС  $m/z$  286 ( $\text{M}^+$ ).

**2,5-Диметил-8-метокси-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10d)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 35%;  $T_{\text{пл}}$  263.0-263.2 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 734, 922, 1055, 1078, 1183, 1265, 1328, 1452, 1482, 1582, 1626, 2838, 2923, 3076, 3420;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (розш. с, 1H), 7.21-7.13 (м, 1H), 6.58-6.48 (м, 1H), 6.41-6.33 (м, 1H), 4.46 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.27 (м, 2H), 2.01 (с, 3H), 1.92 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  160.1, 157.3, 154.0, 152.0, 130.4, 116.7, 108.2, 101.2, 82.3, 55.2, 43.9, 32.6, 23.9, 14.2; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 61.75, Н 5.92, N 20.58, знайдено: С 61.34, Н 5.540, N 20.29. ГХ-МС  $m/z$  272 ( $\text{M}^+$ ).

**9-Бром-2,5-диметил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10e)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 53%;  $T_{\text{пл}}$  279.9-280.3 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 641, 762, 827, 868, 1090, 1138, 1326, 1473, 1484, 1547, 1619, 2938, 2990, 3065, 3420;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.90-7.83 (м, 1H), 7.49-7.44 (м, 1H), 7.33-7.29 (м, 1H), 6.80-6.74 (м, 1H), 4.58-4.53 (м, 1H), 2.30 (м, 2H), 2.00 (с, 3H), 1.91 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  157.8, 154.2, 150.7, 132.6, 132.3, 127.2, 119.5, 112.8, 83.0, 44.3, 32.2, 24.1, 14.5; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}$ : С 48.62, Н 4.08, N 17.44; знайдено: С 48.50, Н 3.897, N 17.25. ГХ-МС  $m/z$  320, 322, ( $\text{M}^+$ ).

**5-Метил-2-пентил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5] бензоксадіазоцин (2.10f)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 55%;  $T_{\text{пл}}$  208.9-209.3 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 757, 1091, 1138, 1325, 1485, 1548, 1625, 2885, 2922, 3070, 3421;  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (с, 1H), 7.32-7.25 (м, 1H), 7.20-7.13 (м, 1H), 6.98-6.91 (м, 1H), 6.85-6.78 (м, 1H), 4.52 (д,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 2.34 (т,  $J = 7.7$  Гц, 2H), 2.30 (с, 2H), 1.93 (с, 3H), 1.58-1.47 (м, 2H), 1.32-1.19 (м, 4H), 0.83 (т,  $J = 7.7$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  161.1, 153.9, 151.0, 129.9, 129.3, 124.4, 121.2, 116.7, 82.4, 44.3, 32.3, 31.1, 28.2, 27.2 23.9, 21.9, 13.9; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ : С 68.43, Н 7.43, N 18.78, знайдено: С 67.92, Н 6.901, N 18.53. ГХ-МС  $m/z$  298 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Метокси-5-метил-2-пентил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10g)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 57%;  $T_{\text{пл}}$  227.1-228.1 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 742, 918, 1071, 1266, 1486, 1546, 1611, 2858, 2945, 3063, 3208;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.88 (с, 1H), 6.96-6.80 (м, 3H), 4.50 (розш. с, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.33 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.27 (с, 2H), 1.94 (с, 3H), 1.58-1.48 (м, 2H), 1.32-1.19 (м, 4H), 0.88-0.79 (м, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  161.0 (C), 153.8 (C), 148.0 (C), 140.4 (C), 124.9 (C), 121.2 (CH), 121.0 (CH), 111.6 (CH), 82.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 44.3 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 65.83, Н 7.37, N 17.06; знайдено: С 66.19, Н 7.647, N 17.20. ГХ-МС  $m/z$  328 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Етокси-5-метил-2-пентил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10h)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 62%;  $T_{\text{пл}}$  209.0-209.7 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 742, 924, 1049, 1068, 1195, 1262, 1472, 1544, 1625, 2885, 2938, 3065, 3237, 3420;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.82 (с, 1H), 6.93-6.79 (м, 3H), 4.50 (розш. с, 1H), 4.05-3.90 (м, 3H), 2.35 (т,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 2.27 (с, 2H), 1.94 (с, 3H), 1.58-1.49 (м, 2H), 1.34-1.21 (м, 7H), 0.88-0.79 (м, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  161.0, 153.7, 147.2, 140.7, 125.0, 121.3, 120.9, 112.9, 82.2, 63.8, 44.3, 32.2, 31.1, 28.2, 27.2, 24.1, 21.9, 14.7, 13.9. Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ : С 66.64, Н 7.65, N 16.36; знайдено: С 66.36, Н 7.251, N 15.95. ГХ-МС  $m/z$  342 ( $\text{M}^+$ ).

**8-Метокси-5-метил-2-пентил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5] бензоксадіазоцин (2.10i)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 31%;  $T_{пл}$  169.0-170.1 °C; ІЧ (таблетки з KBr)  $cm^{-1}$ : 850, 977, 1092, 1132, 1270, 1445, 1502, 1614, 1620, 2937, 3067, 3017;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (розш. с, 1H), 7.22-7.12 (м, 1H), 6.57-6.48 (м, 1H), 6.40-6.34 (м, 1H), 4.46 (d,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.33 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 2.27 (с, 2H), 1.92 (с, 3H), 1.58-1.48 (м, 2H), 1.33-1.19 (м, 4H), 0.90-0.78 (м, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  162.0, 160.1, 153.9, 152.0, 130.5, 116.7, 108.2, 101.2, 82.4, 55.2, 43.9, 32.6, 31.1, 28.3, 27.2, 23.9, 21.9, 13.9; Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{18}H_{24}N_4O_2$ : С 65.83, Н 7.37, N 17.06; знайдено: С 65.91, Н 7.883, N 17.36. ГХ-МС  $m/z$  328 ( $M^+$ ).

**9-Бром-5-метил-2-пентил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10j)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 60%;  $T_{пл}$  236.6-237.4 °C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.83 (с, 1H), 7.49-7.43 (м, 1H), 7.34-7.26 (м, 1H), 6.82-6.74 (м, 1H), 4.55 (розш. с, 1H), 2.39-2.24 (м, 4H), 1.91 (с, 3H), 1.57-1.42 (м, 2H), 1.29-1.14 (м, 4H), 0.86-0.75 (м, 3H);  $^{13}C$  ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  161.6 (C), 154.1 (C), 150.7 (C), 132.6 (CH), 132.3 (CH), 127.3 (C), 119.5 (CH), 112.8 (C), 83.1(CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 22.3(CH<sub>2</sub>) 14.3 (CH<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{17}H_{21}BrN_4O$ : С 54.12, Н 5.61, N 14.85; знайдено: С 54.32, Н 5.261, N 14.50.

**5-Метил-2-феніл-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10k)**

Біла кристалічна речовина; вихід: 52%;  $T_{пл}$  296.3-296.7 °C; ІЧ (таблетки з KBr)  $cm^{-1}$ : 686, 735, 1085, 1147, 1344, 1444 1621, 2873, 2959, 3039, 3429;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.24-8.19 (м, 1H), 7.91-7.87 (м, 2H), 7.43-7.30 (м, 4H), 7.20-7.14 (м, 1H), 6.99-6.93 (м, 1H), 6.87-6.82 (м, 1H), 4.63-4.59 (м, 1H), 2.39 (с, 2H), 2.04 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.6, 154.9, 151.3, 131.8, 130.3, 129.8, 129.3, 128.9 (2C), 126.0 (2C), 124.6, 121.8, 117.1, 83.3, 44.7, 32.6,

24.3; Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{18}H_{16}N_4O$ : С 71.04, Н 5.30, N 18.41; знайдено: С 71.21, Н 5.117, N 18.24.

**7-Метокси-5-метил-2-феніл-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5] бензоксадіазоцин (2.10l)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 53%;  $T_{пл}$  319.9-320.3 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $cm^{-1}$ : 650, 691, 732, 1075, 1267, 1344, 1439, 1485, 1614, 2931, 2961, 3112, 3207;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.23-8.17 (м, 1H), 7.90-7.85 (м, 2H), 7.61-7.56 (м, 3H), 6.92-6.82 (м, 3H), 4.63-4.59 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.37 (м, 2H), 2.04 (с, 3H);  $^{13}C$  ЯМР, (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.5, 154.8, 148.4, 140.6, 131.8, 129.3, 128.9 (2C), 126.0 (2C), 125.1, 121.5, 121.4 112.0, 83.3, 44.7, 32.6, 24.3; Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{19}H_{18}N_4O_2$ : С 68.25, Н 5.43, N 16.76; знайдено: С 68.21, Н 5.177, N 16.24. ГХ-МС  $m/z$  334 ( $M^+$ ).

**7-Етокси-5-метил-2-феніл-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10m)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 55%;  $T_{пл}$  269.1-270.5 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $cm^{-1}$ : 691, 743, 1045, 1071, 1115, 1266, 1343, 1470, 1504, 1582, 1612, 2922, 2980, 3059, 3173, 3220, 3502;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8.06 (розш. с, 1H), 7.90-7.85 (м, 2H), 7.47-7.30 (м, 3H), 6.98-6.78 (м, 3H), 4.59 (розш. с, 1H), 4.04-3.91 (м, 2H), 2.41-2.34 (м, 2H), 2.14-2.04 (м, 3H), 1.30 (т,  $J = 6.3$ , 3H);  $^{13}C$  ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.1 (C), 154.4 (C), 147.3 (C), 140.4 (C), 131.4 (C), 129.0 (CH), 128.6 (2C), (CH), 125.7 (2C), (CH), 124.9 (C), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 112.8 (CH), 82.7 ( $CH_2$ ), 63.7 ( $CH_2$ ), 44.3 (CH), 32.1 ( $CH_2$ ), 24.1 ( $CH_3$ ), 14.7 ( $CH_3$ ); Елементний аналіз, %: розраховано для  $C_{20}H_{20}N_4O_2$ : С 68.95, Н 5.79, N 16.08; знайдено: С 68.66, Н 5.608, N 15.86. ГХ-МС  $m/z$  348 ( $M^+$ ).

**9-Бром-5-метил-2-феніл-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10n)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 57%;  $T_{пл}$  283.9-285.2 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $cm^{-1}$ : 699, 754, 1047, 1138, 1342, 1480, 1615, 2885, 2925, 3056, 3421;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.15 (с, 1H), 7.91-7.83 (м, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.42-7.28 (м, 4H), 6.85-6.78 (м, 1H), 4.64 (розш. с, 1H), 2.46-2.33 (м, 2H), 2.03 (с, 3H);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.7, 154.8, 150.7, 132.7, 132.4, 131.7, 129.4, 128.9 (2С), 127.1, 126.0 (2С), 119.6, 113.0, 83.6, 44.3, 32.1, 24.1; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$ : С 56.41, Н 3.95, N 14.62; знайдено: С 56.04, Н 4.047, N 15.04.

**5-Метил-2-(піридин-2-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10o)**

Біла кристалічна речовина; вихід: 52%;  $T_{\text{пл}}$  338.2-338.6 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 647, 754, 1089, 1131, 1345, 1481 1586, 2869, 2962, 3040, 3142, 3200;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (розш. с, 1H), 8.30-8.19 (м, 1H), 7.94-7.74 (м, 2H), 7.40-7.26 (м, 2H), 7.21-7.11 (м, 1H), 7.02-6.90 (м, 1H), 6.87-6.76 (м, 1H), 4.67-4.56 (м, 1H), 2.40 (розш. с, 2H), 2.03 (с, 3H); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ : С 66.87, Н 4.95; N 22.94; знайдено: С 67.13, Н 4.513, N 23.09. ГХ-МС  $m/z$  305 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Метокси-5-метил-2-(піридин-2-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10p)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 54%;  $T_{\text{пл}}$  333.2-333.3 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 750, 1048, 1131, 1266, 1483, 1483, 1605, 2931, 2962, 3061, 3154, 3396;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.61-8.56 (м, 1H), 8.30-8.25 (м, 1H), 7.91-7.78 (м, 2H), 7.38-7.32 (м, 1H), 6.91-6.81 (м, 3H), 4.63-4.58 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.41-2.36 (м, 2H), 2.04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  155.1 (2С), 154.3, 147.6, 140.7, 130.0, 127.2, 124.9, 124.5, 124.1, 121.7, 121.5, 113.2, 83.4, 64.1, 44.4, 32.1, 24.3; Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 64.47, Н 5.11, N 20.88; знайдено: С 64.17, Н 4.813, N 20.83. ГХ-МС  $m/z$  335 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Етокси-5-метил-2-(піридин-2-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10q)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 53%;  $T_{\text{пл}}$  333.1-333.3 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 598, 744, 1049, 1198, 1271, 1266, 1346, 1474, 1504, 1582, 1621, 2971, 3095, 3421;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8.65-8.56 (м, 1H), 8.50-8.41 (м, 1H), 7.96-7.86 (м, 1H), 7.85-7.77 (м, 1H), 7.41-7.31 (м, 1H), 6.94-6.77 (м, 3H), 4.67-4.58 (м, 1H), 4.00-3.86 (м, 2H), 2.45-2.32 (м, 2H), 2.10-2.01 (м, 3H), 1.29 (т, J = 6.8,



3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.5, 154.9, 150.3, 149.8, 147.6, 140.8, 137.2, 125.2, 124.2, 121.8, 121.6, 121.5, 113.1, 83.2, 64.1, 44.7, 32.4, 24.4, 15.1  
Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 65.32, Н 5.48, N 20.04; знайдено: С 65.51, Н 5.263, N 20.96. ГХ-МС  $m/z$  349 ( $\text{M}^+$ ).

**5-Метил-2-(піридин-3-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]тріазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10r)**

Біла кристалічна речовина; вихід: 60%;  $T_{\text{пл}}$  280.2-281.6 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (с, 1H), 8.59-8.50 (м, 1H), 8.31 (с, 1H), 8.20-8.11 (м, 1H), 7.45-7.37 (м, 1H), 7.34-7.26 (м, 1H), 7.21-7.11 (м, 1H), 6.99-6.90 (м, 1H), 6.86-6.79 (м, 1H), 4.62 (розш. с, 1H), 2.40 (розш., с, 2H), 2.04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  156.5 (С), 155.0 (С), 151.2 (С), 150.3 (СН), 147.2 (СН), 133.3 (СН), 130.3 (СН), 129.9 (СН), 127.5 (С), 124.5 (С), 124.2 (СН), 121.9 (СН), 117.1 (СН), 83.4 (СН<sub>2</sub>), 44.6 (СН<sub>3</sub>), 32.5 (СН<sub>2</sub>), 24.2 (СН<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ : С 66.87, Н 4.95, N 22.94; знайдено: С 66.55, Н 4.987, N 22.51. ГХ-МС  $m/z$  305 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Метокси-5-метил-2-(піридин-3-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]тріазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10s)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 62%;  $T_{\text{пл}}$  280.4-280.8 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 753, 1072, 1270, 1484, 1583, 2941, 2962, 3017, 3189, 3420;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.02 (с, 1H), 8.59-8.51 (м, 1H), 8.32 (с, 1H), 8.21-8.12 (м, 1H), 7.47-7.37 (м, 1H), 6.94-6.78 (м, 3H), 4.60 (розш., с, 1H), 3.33 (с, 3H), 2.37 (розш. с, 2H), 2.04 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  156.5, 154.9, 150.3, 148.4, 147.1, 140.6, 133.3, 127.5, 125.0, 124.2, 121.6, 121.5, 112.0, 83.2, 55.7, 44.6, 32.4, 24.3 Елементний аналіз, %: розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ : С 64.47, Н 5.11, N 20.88; знайдено: С 64.21, Н 5.141, N 20.51. ГХ-МС  $m/z$  335 ( $\text{M}^+$ ).

**7-Етокси-5-метил-2-(піридин-3-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]тріазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10t)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 60%;  $T_{\text{пл}}$  248.1-248.7 °С; ІЧ (таблетки з КВr)  $\text{cm}^{-1}$ : 750, 1050, 1069, 1199, 1268, 1470, 1504, 1582, 2978, 3080, 3369;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9.10 (розш., с, 1H), 8.86-8.82 (м, 1H), 8.76-8.71 (м, 1

H), 8.65-8.57 (м, 1H), 7.98-7.92 (м, 1H), 6.92-6.80(м, 3H), 4.65 (розш., с, 1H), 3.93 (кв, J = 6.9, 2H), 2.39 (м, 2H), 2.07 (с, 3H) 1.29 (т, J = 6.9, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 159.9 (2C), 154.3, 147.6 (2C), 140.6, 140.1, 130.0, 127.2, 125.0, 121.7, 121.6, 113.2, 83.4, 64.1, 44.4, 32.1, 24.3, 15.1; Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: С 65.32, Н 5.48, N 20.04; знайдено: С 65.00, Н 5.141, N 19.96. ГХ-МС *m/z* 349 (M<sup>+</sup>).

**5-Метил-2-(піридин-4-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10u)**

Біла кристалічна речовина; вихід: 48%; T<sub>пл</sub> 255.2-256.2 °С; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62-8.54 (м, 2H), 8.39-8.28 (м, 1 H), 7.80-7.72 (м, 2H), 7.05-6.90 (м, 3H), 4.62 (розш., с, 1H), 3.34 (розш., с, 2H), 2.40 (розш., с, 2H), 2.03 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 158.7, 155.2, 151.1, 150.6 (2C), 138.8, 124.5, 121.9, 120.4, 120.2, 120.1, 117.1, 83.5, 44.6, 32.4, 24.2; Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O: С 66.87, Н 4.95, N 22.94; знайдено: С 66.55, Н 4.395, N 23.17.

**7-Метокси-5-метил-2-(піридин-4-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10v)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 53%; T<sub>пл</sub> 302.1-303.7 °С; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64-8.55 (м, 2H), 8.40-8.30 (м, 1 H), 7.82-7.71 (м, 2H), 6.93-6.80 (м, 3H), 4.61 (розш., с, 1H), 3.70 (розш., с, 3H), 2.38 (розш., с, 2H), 2.05 (с, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 156.7 (C), 155.2 (C), 150.6 (2C), (CH), 148.4 (C), 140.6 (C), 138.8 (C), 125.0 (C), 121.7 (CH), 121.5 (CH), 120.2 (2C), (CH), 112.0 (CH), 83.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: С 64.47, Н 5.11, N 20.88; знайдено: С 64.30, Н 4.899, N 20.59.

**7-Етокси-5-метил-2-(піридин-4-іл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.10w)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 58%; T<sub>пл</sub> 272.9-273.8°С; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.64-8.55 (м, 2H), 8.40-8.32 (м, 1 H), 7.81-7.74 (м, 2H), 6.92-6.79 (м, 3H), 4.60 (розш., с, 1H), 3.93 (кв, J = 6.9, 2H), 2.38 (розш., с, 2H), 2.05 (с, 3H)

1.28 (t,  $J = 6.6$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, АРТ (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  158.7 (C), 155.1 (C), 150.6 (2C), (CH), 147.6 (C), 140.7 (C), 138.8 (C), 125.1 (C), 121.7 (CH), 121.5 (CH), 120.2 (2C), (CH), 113.2 (CH), 83.3(CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 44.5 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 24.3(CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C 65.32, H 5.48, N 20.04; знайдено: C 64.88, H 5.413, N 20.23.

### Реакція з бутан-2-оном: ізомери (2.12а-с)

До суміші 3-етоксисаліцилового альдегіду (3.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (3.0 ммоль), бутан-2-ону (324 мг, 4.5 ммоль) та метанолу (4 мл) у віалі для мікрохвильовій печі додали HCl (0.4 ммоль, 0.1 мл, 4N розчин у діоксані). Суміш опромінювали при максимальній температурі у 130°C та потужності 300 Вт протягом 40 хв (контролюючи перебіг реакції за допомогою РХ-МС) у багатомодовому мікрохвильовому реакторі Milestone MicroSYNTH. Реакційну суміш охолодили повітряним потоком і перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі для утворення осаду. Продукт відфільтрували, промили EtOH (1 мл) і етером (3 x 1 мл) та висушили на відкритому повітрі. Загальний вихід суміші трьох ізомерів **7а-с** становив 42% з молярним співвідношенням для **7а** / **7б** / **7с** (3 : 3 : 1) (РХ-МС; колонка з оберненою фазою C18, 150 x 21, 20 мм, 5 мк). Суміш **7а-с** (60 мг) розділили з використанням елюенту ацетонітрил / вода (з 0,1% HCOOH). Градієнт змінювався від 80 : 20 : 0,01 (вода / ацетонітрил / HCOOH) до 50 : 50 : 0,01 (вода : ацетонітрил : HCOOH) протягом 30 хв, при УФ-детекторі, встановленому на  $\lambda = 215$  та 254 нм.

### 7-Етоксидіазо-5-етил-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.12а)

Біла кристалічна речовина;  $^1\text{H}$  ЯМР, COSY (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.51 (с, 1H), 7.10-6.50 (м, 4H), 4.60 (т,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 4.02 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.80-2.50 (м, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.41 (дд,  $J = 2.3$ , 13.2 Гц, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 2.33 (дд,  $J = 3.5$ , 13.2 Гц, 1H, CHCH<sub>2</sub>C), 1.39 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 (т,  $J = 7.6$  Гц, 3H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  148.5 (CH), 148.1, 141.6, 124.0, 121.7 (CH+C), 120.7 (CH), 114.9 (CH), 85.3, 65.2 (CH<sub>2</sub>), 45.6

(CH), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 8.0(CH<sub>2</sub>). РХ-МС  $m/z$  287,1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 286.14298, знайдено: 286.14227

**(5*S*,11*S*,13*R*)-7-Етоксидиметил-11,12-дигідродиметил-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.12b)**

Біла кристалічна речовина; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (с, 1H), 7.00-6.60 (м, 3H), 6.15 (розш. с, 1H), 4.24 (м, 1H), 4.00 (кв, J = 6.9 Гц, 2H), 2.67-2.34 (м, 1H), 2.09 (с, 3H), 1.38 (т, J = 6.9 Гц, 3H), 1.16 (д, J = 6.9 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 148.0, 144.8 (CH), 143.3, 136.3, 120.7, 116.9 (CH), 115.6 (CH), 109.7 (CH), 81.5, 60.3 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH), 29.8 (CH), 17.2 (CH<sub>3</sub>), 10.0 (CH<sub>3</sub>), 7.7 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  287,1 (M+1); для визначення стереохімії було використано порівняння даних NOESY для двох стереоізомерів (див. рис. 2.10). HRMS, розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 286.14298, знайдено: 286.14281

**(5*S*,11*S*,13*S*)-7-Етоксидиметил-11,12-дигідродиметил-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.12с)**

Біла кристалічна речовина; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (с, 1H), 7.05-6.62 (м, 3H), 5.90 (розш. с, 1H), 4.19 (м, 1H), 4.02 (кв, J = 6.9 Гц), 2.41 (кв.д, J = 1.8, 6.9 Гц, 1H), 2.08 (с, 3H), 1.39 (т, J = 6.9 Гц, 3H), 1.13 (д, J = 6.9 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 153.7, 149.5 (CH), 147.9, 141.0, 122.2 (CH), 122.0, 121.6 (CH), 114.9 (CH), 85.4, 65.3 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH), 34.9 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>), 12.2 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  287,1 (M+1); для визначення стереохімії було використано порівняння даних NOESY для двох стереоізомерів (див. рис. 2.,10). HRMS, розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 286.14298, знайдено: 286.14281.

**5-Ізопропіл-11,12-дигідродиметил-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.13)**

До суміші саліцилового альдегіду (3.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (3.0 ммоль), 3-метил-2-бутанону (7.5 ммоль) та метанолу (4 мл) у віалі для мікрохвильового реактору додали Sc(OTf)<sub>3</sub> (0.3 ммоль, 10 мол.%, 148 мг). Суміш опромінювали при максимальній температурі 160°C та максимальній

потужності 300 Вт протягом 40 хв у багатомодовому мікрохвильовому реакторі Milestone MicroSYNTH. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш охолоджували повітряним потоком і перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі для утворення осаду. До маточного розчину додали 1 мл H<sub>2</sub>O, продукт відфільтрували, промили етиловим спиртом (1 мл), етером (3 x 1 мл) та висушили на відкритому повітрі.

Біла кристалічна речовина, вихід: 25%; T<sub>пл</sub> 242-245°C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 1018, 1460, 1485, 1524, 1612, 2923, 2968, 3211, 3429; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.03 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.23 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 7.17 (т, J = 6.9 Гц, 1H), 6.95 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 8.83 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 4.58 (дд, J = 1.8, 2.7 Гц, 1H), (септет, J = 6.9, 1H), 2.23 (д, J = 1.8 Гц, 2H), 1.13 (д, J = 6.9 Гц, 3H), 0.86 (д, J = 6.9 Гц, 3H); <sup>13</sup>C ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 155.0, 151.5, 149.7 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 124.7, 121.6 (CH), 117.0 (CH), 87.8, 44.3 (CH), 32.8 (CH), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС *m/z* 257,1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>4</sub>: 256.13241, знайдено: 256.13095.

**7-Етокси-5-(4-метилфеніл)-11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцин (2.14)**

До суміші саліцилового альдегіду (3.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (3.0 ммоль), 4-метилацетофенону (4.5 ммоль) та метанолу (4.0 мл) у віалі для мікрохвильового реактору додали Sc(OTf)<sub>3</sub> (0.15 ммоль, 5 мол.%, 75 мг). Суміш опромінювали при максимальній температурі 160°C та максимальній потужності 300 Вт протягом 40 хв у багатомодовому мікрохвильовому реакторі Milestone MicroSYNTH. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС. Реакційну суміш охолодили потоком повітря і перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі для утворення осаду. Осад N-(2-гідрокси-3-метоксибензиліден)-2H-1,2,4-триазол-3-аміну відфільтровували, промили EtOH (1 мл), етером (3 x 1 мл) і висушили. Цільовий продукт утворився у вигляді кристалічного осаду, коли фільтрат залишили на ніч при кімнатній температурі у відкритій колбі.

Біла кристалічна речовина, вихід: 21%;  $T_{\text{пл}}$  244-245; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 730, 1256, 1584, 1698, 1734, 2978, 3227, 3429;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 7.46 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.35 (с, 1H), 7.27 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 6.93 (с, 3H), 4.62 (дд,  $J = 1.8, 2.3$  Гц, 1H), 4.03 (кв,  $J = 6.9$  Гц, 2H), 2.66 (дд,  $J = 1.8, 13.3$  Гц, 1H),  $\sim 2.37$  (дд,  $J \sim 2, 13, 1\text{H}$ ), 2.35 (с, 3H), 1.35 (т,  $J = 6.9$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  149.6 (CH), 148.0, 140.6, 138.2, 136.3, 129.0 (CH), 126.5 (CH), 125.3, 121.8 (CH), 121.7 (CH), 114.0 (CH), 84.9, 64.5 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 21.1(CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>3</sub>). РХ-МС  $m/z$  349.1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 348.15863, знайдено: 348.15901.

**(5R,6S,7S)-Етил 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (3.1a)**

Біла кристалічна речовина була отримана за методом А; вихід: 67%;  $T_{\text{пл}}$  138- 140 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1149, 1459, 1538, 1605, 1641, 1733, 3154, 3317, 3539;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.52 (с, 1H, 2'-ОН), 7.39 (с, 1H, 2-СН), 7.33 (с, 1H, 4- $\text{NH}$ ), 7.23 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 6'-СН), 7.10 (тд,  $J = 1.0, 7.8$  Гц, 1H, 4'-СН), 6.82 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 3'-СН), 6.76 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 5'-СН), 6.75 (с, 1H, 7-ОН), 5.19 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H, 5-СН), 3.99-3.76 (м, 2H, СН<sub>2</sub>), 3.47 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H, 6-СН), 1.81 (с, 3H, 7-СН<sub>3</sub>), 0.91 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H,  $\text{СН}_2\text{СН}_2\text{О}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  168.7 (C=O), 156.2 (2'-ОН), 153.0 (3a-C), 149.1 (2-СН), 129.6 (6'-СН), 129.2 (4'-СН), 125.6 (1'-C), 119.2 (5'-СН), 116.0 (3'-СН), 81.9 (7-C), 60.3 (СН<sub>2</sub>), 55.0 (6-СН), 47.6 (5-СН), 26.2 (7-СН<sub>3</sub>), 14.1 ( $\text{СН}_2\text{СН}_2\text{О}$ ), для віднесення сигналів також використовували дані DEPT, HSQC, HMBC, COZY, NOESY (див. таблиці 5.1-5,2 для більш детальної інформації). РХ-МС  $m/z$  319.1 (M+1). HRMS, розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 318.13281, знайдено: 318.13295.

**(5R,6R,7S)-Етил 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (3.1b) в рівновазі з (5R,6S,7S)-ізомером (3,1a) – дводенний розчини у ДМСО- $d_6$**

Рівновага була досягнута, коли розчин (5R,6S,7S)-ізомеру зберігався при кімнатній температурі у і ДМСО- $d_6$  протягом 48 годин. **(5R,6R,7S)-ізомер 3.1b:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.75 (с, 1H, 2'-ОН), 7.48 (с, 1H, 4- $\text{NH}$ ), 7.42 (с,

1H, 2-CH), 7.23 (д, J = 7.3 Гц, 1H, 6'-CH), 7.12 (тд, J = 1.0, 7.8 Гц, 1H, 4'-CH), 6.89 (с, 1H, 7-OH), 6.84 (д, J = 8.3 Гц, 1H, 3'-CH), 6.78 (т, J ~ 7 Гц, 1H, 5'-CH), 5.34 (д, J = 4.0 Гц, 1H, 5-CH), 3.74-3.58 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.27 (д, J = 4.0 Гц, 6-CH); 1.66 (с, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 0.73 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 168.6 (C=O), 154.7 (2'-OH), 154.0 (3a-C), 148.7 (2-CH), 128.7 (4'-CH), 127.4 (6'-CH), 125.1 (1'-C), 119.1 (5'-CH), 115.1 (3'-CH), 80.5 (7-C), 59.9 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (6-CH), 46.7 (5-CH), 24.6 (7-CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), для віднесення сигналів використовували дані DEPT, HSQC, HMBC, COZY, NOESY (див. таблиці 5.3-5.4 для більш детальної інформації).

Епімеризація відбувалась достатньо повільно для виконання експериментів з ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та DEPT для ізомеру **3.1a** із використанням його свіжоприготованого розчину. Однак вже через 30 хвилин починали з'являтися сигнали ізомеру **3.1b**. Для коректного встановлення структури цих двох ізомерів було потрібно зробити повне віднесення сигналів протонів та вуглецю у спектрах ЯМР рівноважної суміші у ДМСО-*d*<sub>6</sub> (дводенний розчин) із застосуванням двовимірних кореляційних методів (HSQC, HMBC, COSY, NOESY). Ключовому дублету протону 5-CH ізомерів **3.1a** (5.19 м.ч., J = 11.7 Гц) та **3.1b** (5.34 м.ч., J = 4.0 Гц) була визначена відносна конфігурація 6*S*- для **3.1a** та 6*R*- для **3.1b**.

Таблиця 5.1.

**Повне віднесення сигналів у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  (5*R*,6*S*,7*S*)-ізомеру 3.1а на основі експериментів DEPT, HSQC, HMBC**

$^1\text{H}$ ЯМР	9.52	7.39	7.33	7.23	7.10	6.82	6.76	6.75	5.19	3.99-3.76	3.47	1.81	0.91
$^{13}\text{C}$ ЯМР	с, 2'-OH	с, 2-CH	с, 4-NH	д, 6'-CH J = 7.3 Гц	тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц	д, 3'-CH J = 7.8 Гц	т, 5'-CH J = 7.3 Гц	с, 7-OH	д, 5-CH J = 11.7 Гц	м, CH <sub>2</sub>	д, 6-CH J = 11.7 Гц	с, 7-CH <sub>3</sub>	т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц
168.7 C=O										HMBC	HMBC		
156.2 2'-OH	HMBC			HMBC	HMBC	HMBC			HMBC				
153.0 3а-С		HMBC											
149.1 2-CH		HSQC											
129.6 6'-CH				HSQC					HMBC				
129.2 4'-CH				HMBC									
125.6 1'-C	HMBC					HMBC	HMBC		HMBC		HMBC		
119.2 5'-CH						HMBC	HSQC						
116.0 3'-CH	HMBC					HSQC	HMBC						
81.9 7-С								HMBC	HMBC		HMBC	HMBC	
60.3 CH <sub>2</sub>										HSQC			HMBC
55.0 6-CH			HMBC					HMBC	HMBC		HSQC	HMBC	
47.6 5-CH			HMBC	HMBC					HSQC		HMBC		
26.2 7-CH <sub>3</sub>								HMBC			HMBC	HSQC	
14.1 т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O										HMBC			HSQC



Таблиця 5.2.

Повне віднесення сигналів у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  (5*R*,6*S*,7*S*)-ізомеру 3.1a на основі експериментів COSY, NOESY

$^1\text{H}$ ЯМР	9.52	7.39	7.33	7.23	7.10	6.82	6.76	6.75	5.19	3.99-3.76	3.47	1.81	0.91
$^1\text{H}$ ЯМР	с, 2'-OH	с, 2-CH	с, 4-NH	д, 6'-CH J = 7.3 Гц	тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц	д, 3'-CH J = 7.8 Гц	т, 5'-CH J = 7.3 Гц	с, 7-OH	д, 5-CH J = 11.7 Гц	м, CH <sub>2</sub>	д, 6-CH J = 11.7 Гц	с, 7-CH <sub>3</sub>	т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц
9.52 с, 2'-OH						NOESY							
7.39 с, 2-CH													
7.33 с, 4-NH				NOESY									
7.23 д, 6'-CH J = 7.3 Гц			NOESY				NOESY COSY				NOESY		
7.10 тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц						NOESY COSY	NOESY COSY						
6.82 д, 3'-CH J = 7.8 Гц	NOESY					NOESY COSY							
6.76 т, 5'-CH J = 7.3 Гц				NOESY COSY	NOESY COSY								
6.75 с, 7-OH												NOESY	
5.19 д, 5-CH J = 11.7 Гц											COSY		
3.99-3.76 м, CH <sub>2</sub>													NOESY COSY
3.47 д, 6-CH J = 11.7 Гц				NOESY					COSY			NOESY	
1.81 с, 7-CH <sub>3</sub>								NOESY			NOESY		
0.91 т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц										NOESY COSY			

Таблиця 5.3.

**Повне віднесення сигналів у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  (5*R*,6*R*,7*S*)-ізомеру 3.1*b* на основі експериментів DEPT, HSQC, HMBC**

$^1\text{H}$ ЯМР	9.75	7.48	7.42	7.23	7.12	6.89	6.84	6.78	5.34	3.74-3.58	3.27	1.66	0.73
$^{13}\text{C}$ ЯМР	с, 2'-ОН	с, 4-NH	с, 2-CH	д, 6'-CH J = 7.3 Гц	тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц	с, 7-ОН	д, 3'-CH J = 8.3 Гц	т, 5'-CH J ~ 7 Гц	д, 5-CH J = 4.0 Гц	м, CH <sub>2</sub>	д, 6-CH J = 4.0 Гц	с, 7-CH <sub>3</sub>	т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц
168.6 C=O									HMBC	HMBC	HMBC		
154.7 2'-ОН	HMBC			HMBC	HMBC		HMBC		HMBC				
154.0 3а-С			HMBC										
148.7 2-CH			HSQC										
128.7 4'-CH				HMBC	HSQC								
127.4 6'-CH				HSQC	HMBC				HMBC				
125.1 1'-C	HMBC						HMBC	HMBC	HMBC				
119.1 5'-CH							HMBC	HSQC					
115.1 3'-CH	HMBC						HSQC	HMBC					
80.5 7-C						HMBC			HMBC		HMBC	HMBC	
59.9 CH <sub>2</sub>										HSQC			HMBC
53.2 6-CH		HMBC				HMBC			HMBC		HSQC	HMBC	
46.7 5-CH		HMBC		HMBC					HSQC		HMBC		
24.6 7-CH <sub>3</sub>						HMBC						HSQC	
14.0 т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O										HMBC			HSQC

Таблиця 5.4.

Повне віднесення сигналів у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  (5*R*,6*R*,7*S*)-ізомеру 3.1*b* на основі експериментів COSY, NOESY

$^1\text{H}$ ЯМР	9.75	7.48	7.42	7.23	7.12	6.89	6.84	6.78	5.34	3.74-3.58	3.27	1.66	0.73
$^1\text{H}$ ЯМР	с, 2'-OH	с, 4-NH	с, 2-CH	д, 6'-CH J = 7.3 Гц	тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц	с, 7-OH	д, 3'-CH J = 8.3 Гц	т, 5'-CH J ~ 7 Гц	д, 5-CH J = 4.0 Гц	м, CH <sub>2</sub>	д, 6-CH J = 4.0 Гц	с, 7-CH <sub>3</sub>	т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц
9.75 с, 2'-OH							NOESY						
7.48 с, 4-NH				NOESY					NOESY				
7.42 с, 2-CH													
7.23 д, 6'-CH J = 7.3 Гц		NOESY						NOESY COSY					
7.12 тд, 4'-CH J = 1.0, 7.8 Гц							NOESY COSY	NOESY COSY					
6.89 с, 7-OH									NOESY			NOESY	
6.84 д, 3'-CH J = 8.3 Гц	NOESY				NOESY COSY								
6.78 т, 5'-CH J ~ 7 Гц				NOESY COSY	NOESY COSY								
5.34 д, 5-CH J = 4.0 Гц		NOESY				NOESY					NOESY COSY		
3.74-3.58 м, CH <sub>2</sub>													NOESY COSY
3.27 д, 6-CH J = 4.0 Гц									NOESY COSY			NOESY	
1.66 с, 7-CH <sub>3</sub>						NOESY					NOESY		
0.73 т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O J = 7.1 Гц										NOESY COSY			

**Метил 7-гідрокси-7-метил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат (3.4a)**

Метод А [127]. Суміш метилацетоацетату (0.116 г, 1.0 ммоль), бензальдегіду (0.106 г, 1.0 ммоль) та 3-аміно-1,2,4-триазолу (0.084 г, 1.0 ммоль) помістили у колбу, додали 5 мл води та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Потім реакційну суміш фільтрували і неочищений продукт перекристалізували з етанолу (30 мл). Вихід 48%. 0,140 г **3.4a** у вигляді білого порошку. Безбарвні кристали для дослідження рентгенівської дифракції отримували повільним випаровуванням насиченого розчину в етиловому спирті при кімнатній температурі.

Метод Б [118]. До суміші бензальдегіду (1.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (1.0 ммоль) та ацетооцтового естеру (1.0 ммоль) у метанолі (1 мл) у закритій круглодонній колбі додали HCl (0,1 ммоль, 0.05 мл, 4 N розчин в етанолі). Суміш перемішували при 40°C протягом 16 год, потім охолодили до кімнатної температури, утворений осад відфільтровували, промили метанолом (1 мл) та етером (3 x 1 мл) і висушили на відкритому повітрі. Вихід 55%

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР продуктів, отриманих за методами А та Б, ідентичні між собою та співпадають з тиками для раніше описаної у літературі сполуки **3.3a**[59].

$T_{\text{пл}}$ . 158 °C (163-165 °C [127]); (ДМСО- $d_6$ , 200 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 7.60 (с, 1H), 7.42 (розш. с, 1H), 7.24 - 7.41 (м, 5H), 6.80 (с, 1H), 4.84 (д,  $J = 11.7$  Гц, 1H), 3.38 (с, 3H), 3.24 (д,  $J = 5.5$  Гц, 1H), 1.76 (с, 3H); MS  $m/z$ : 131 (51%) 171 (100%) 211 (19%) 245 (10%) 288 ( $M^+$ , 35%).

Слід зазначити, що спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3.4a** та **3.4b** були виміряні у свіжих розчинах для запобігання можливої епімеризації у розчині ДМСО- $d_6$ . Це явище описано докладніше на прикладі сполуки **3.1a** [118].

**Етил 7-гідрокси-7-метил-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат (3.4b)**

Продукт отримано методом А у вигляді білого кристалічного порошку. Вихід 51%.  $T_{\text{пл}}$  168-170°C (176-178°C [59]);  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.ч.

0.83 - 0.95 (м, 3 Н) 1.78 (с, 3 Н) 3.16 - 3.27 (м, 1 Н) 3.85 (дд,  $J = 6.96, 4.76$  Гц, 2 Н) 4.83 (д,  $J = 11.72$  Гц, 1 Н) 6.76 (с, 1 Н) 7.25 - 7.41 (м, 5 Н) 7.42 (с, 1 Н) 7.56 (с, 1 Н)  $^1\text{H}$  ЯМР спектр ідентичен описаному у літературі [127] MS  $m/z$ : 83 (36%) 117 (12%) 171 (100%) 211 (41%) 259 (11%) 302 ( $\text{M}^+$ , 8%).

**Етил 4,7-дигідро-5-метил-7-феніл-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилат (3.5)**

*Метод А* [58]. Неочищений продукт **3,4b** (604 мг) помістили у віалу для мікрохвильового реактору (на 2.5 мл реакційної суміші), додали 1.5 мл етанолу і опромінювали протягом 5 хв при  $120^\circ\text{C}$ . Після охолодження віалу залишили при кімнатній температурі протягом доби для завершення формування осаду. Осад відфільтрували, промили етиловим спиртом та висушили на відкритому повітрі. Білий кристалічний порошок, вихід 39%.

*Метод В* [67]. Неочищений продукт **3.4b** (604 мг) помістили у колбу зі зворотним холодильником, додали 0.4 мл ДМФА та нагрівали до кипіння протягом 10 хв. Після охолодження додали ацетон (10 мл) і утворений осад відфільтрували, промили ацетоном та висушили на відкритому повітрі. Білий кристалічний порошок, вихід 51%.

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР продуктів, отриманих за методами А та В, ідентичні описаним раніше [55].  $T_{\text{пл}}$   $195^\circ\text{C}$  ( $190\text{-}192^\circ\text{C}$ [55]);  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 200 МГц):  $\delta$  (м.ч.) 10.78 (с, 1Н), 7.63 (с, 1Н), 7.10-7.40 (м, 5Н), 6.25 (с, 1Н), 3.94 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2Н), 2.40 (с, 3Н), 1.01 (т,  $J = 7.1$  Гц, 3Н). MS  $m/z$ : 77 (15%) 161 (25%) 179 (19%) 207(45%) 255 (100%) 284 ( $\text{M}^+$ , 37%).



Таблиця 5.6.

Повне віднесення сигналів у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  для сполуки 3.7а на основі експериментів COSY, NOESY

$^1\text{H}$ ЯМР	9.95 с, 2 <sup>Ar</sup> -OH	7.46 с, 4'-NH	7.41 с, 2'-CH	7.29 дд, 6 <sup>Ar</sup> -CH J = 1.3, 7.6Гц	7.20 тд, 4 <sup>Ar</sup> -CH J = 1.5, 7.6 Гц	7.08 с, 7'-OH	6.91 д, 3 <sup>Ar</sup> -CH J = 6.9 Гц	6.85 т, 5 <sup>Ar</sup> -CH J = 7.5	5.48 с, 5'-CH	3.98 дд, 5-OCH <sup>Ar</sup> H J = 2.0, 9.0Гц	2.61 дд, 5-OCH <sup>Ar</sup> H J = 8.3, 17.4Гц	~2.5 м, 4-CH <sup>Ar</sup> H	2.40-2.29 м, 4-CH <sup>Ar</sup> H	1.67 Me
9.95 с, 2 <sup>Ar</sup> -OH							NOESY		NOESY					
7.46 с, 4'-NH				NOESY					<b>COSY</b> <b>NOESY</b>					
7.41 с, 2'-CH														
7.29 дд, 6 <sup>Ar</sup> -CH J = 1.3, 7.6Гц		NOESY						NOESY						
7.20 тд, 4 <sup>Ar</sup> -CH J = 1.5, 7.6 Гц							NOESY	NOESY						
7.08 с, 7'-OH									<b>NOESY</b>					NOESY
6.91 д, 3 <sup>Ar</sup> -CH J = 6.9 Гц	NOESY				NOESY									
6.85 т, 5 <sup>Ar</sup> -CH J = 7.5				NOESY	NOESY									
5.48 с, 5'-CH	NOESY	<b>COSY</b> <b>NOESY</b>				<b>NOESY</b>								<b>NOESY</b>
3.98 дд, 5-OCH <sup>Ar</sup> H J = 2.0, 9.0Гц											<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	<b>COSY</b>	
2.61 дд, 5-OCH <sup>Ar</sup> H J = 8.3, 17.4Гц										<b>COSY</b> <b>NOESY</b>		<b>COSY</b>	<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	
~2.5 м, 4-CH <sup>Ar</sup> H										<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	<b>COSY</b>		<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	<b>NOESY</b>
2.40-2.29 м, 4-CH <sup>Ar</sup> H									<b>NOESY</b>	<b>COSY</b>	<b>COSY</b> <b>NOESY</b>	<b>COSY</b> <b>NOESY</b>		
1.67 Me						<b>NOESY</b>						<b>NOESY</b>		

**(5'S,6'S,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин]-2-он (3.7a)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 71%.  $T_{\text{пл}}$  168-170 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 769, 1620, 1535, 1771, 2764, 3000, 3184, 3388;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.46 (с, 1H, 4'-NH), 7.41 (с, 1H, 2'-CH), 7.29 (дд,  $J = 1.3, 7.6$  Гц, 1H, 6<sup>Ar</sup>-CH), 7.20 (тд,  $J = 1.5, 7.6$  Гц, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 7.08 (с, 1H, 7'-OH), 6.91 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 6.85 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 5<sup>Ar</sup>-CH), 5.48 (с, 1H, 5'-CH), 3.98 (дд,  $J = 2.0, 9.0$  Гц, 1H, 5-OCH<sup>Ar</sup>H)<sup>1</sup>, 2.61 (дд,  $J = 8.3, 17.4$  Гц, 1H, 5-OCH<sup>Ar</sup>H)<sup>1</sup>, ~2.5 (м, 1H, 4-CH<sup>Ar</sup>H)<sup>1</sup>, 2.40-2.29 (м, 1H, 4-CH<sup>Ar</sup>H)<sup>1</sup>, 1.67 (с, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  174.6 (C=O), 155.8 (2<sup>Ar</sup>-COH), 153.5 (3'a-C), 149.0 (2'-CH), 130.0 (4<sup>Ar</sup>-CH), 129.0 (6<sup>Ar</sup>-CH), 123.5 (1<sup>Ar</sup>-C), 120.0 (5<sup>Ar</sup>-CH), 115.7 (3<sup>Ar</sup>-CH), 83.5 (7'-C), 65.0 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.7(6'-C), 48.7 (5'-CH), 27.3 (4-CH<sub>2</sub>), 21.8 (7'-CH<sub>3</sub>). Для повного віднесення сигналів також використовували дані експериментів DEPT, HSQC, HMBC, COSY, NOESY (див. табл. 5.5 та 5.6). РХ-МС  $m/z$  317.1 (M+1). Елементний аналіз, %: розраховано для, обчислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C 56.96, H 5.10, N 17.71; знайдено: C 57.13, H 4.93, N 17.87.

При проведенні реакції у воді при кімнатній температурі (метод А, с. 119) отримано вихід у 86%.  $T_{\text{пл}}$  160-161°С.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин]-2-он (3.7b)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 80%,  $T_{\text{пл}}$  175-179 °С; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 748, 1080, 1172, 1481, 1535, 1612, 1759, 2846, 2916, 2993, 3062, 3140, 3248, 3471;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.13 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.48 (с, 1H, 4'-NH), 7.41 (с, 1H, 2'-CH), 7.12 (с, 1H, 7'-OH), 6.98 (м, 1H, 6<sup>Ar</sup>-CH), 6.90 (м, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 6.83 (м, 1H, 5<sup>Ar</sup>-CH), 5.51 (с, 1H, 5'-CH), 3.98 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 3.83 (с, 3H, 3<sup>Ar</sup>-OCH<sub>3</sub>), 2.62 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.5 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.31 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 1.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  174.2 (C=O), 153.1 (2<sup>Ar</sup>-COH),

---

<sup>1</sup> H<sup>Ar</sup> – протон CH<sub>2</sub> групи, розташований ближче до ароматичного кільця



148.6 (3'a-C), 147.3 (3<sup>Ar</sup>-COCH<sub>3</sub>), 144.6 (2'-CH), 123.5, 120.0, 119.4, 111.7 (4C: 4<sup>Ar</sup>-CH, 1<sup>Ar</sup>-C, 6<sup>Ar</sup>-CH, 5<sup>Ar</sup>-CH), 83.2 (7'-C), 64.7 (5-OCH<sub>2</sub>), 56.0 (3<sup>Ar</sup>-OCH<sub>3</sub>) 54.1(6'-C), 48.4 (5'-CH), 26.9 (4-CH<sub>2</sub>), 21.4 (7'-CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: С 55.49, Н 5.24, N 16.18: знайдено: С 55.90, Н 5.26, N 16.11.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(4-метил-2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7c)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 84%, T<sub>пл</sub> 195-198 °С; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 678, 802, 1033, 1080, 1165, 1288, 1427, 1535, 1620, 1759, 2785, 2924, 3001, 3062, 3271; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.14 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.41 (с, 1H, 4'-NH), 7.39 (с, 1H, 2'-CH), 7.15 (м, 1H, 6Ar-CH), 7.06 (с, 1H, 7'-OH), 6.70 (с, 1H, 3Ar-CH), 6.65 (м 1H, 5Ar-CH), 5.41 (с, 1H, 5'-CH), 3.96 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.65 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.33 (м, 2H, 4-CH<sub>2</sub> and 4-CH<sub>2</sub>), 2.22 (с, 3H, 4<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.65 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.7 (C=O), 155.6 (2Ar-COH), 153.5 (3'a-C), 148.9 (2'-CH), 148.0 (4Ar-CH), 128.7, 121.2, 120.4, 116.2 (4 C: 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.5 (7'-C), 65.0 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.6 (6'-C), 48.5 (5'-CH), 27.3 (4-CH<sub>2</sub>), 21.8 (4<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 21.3 (7'-CH<sub>3</sub>) Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С 58.17, Н 5.49, N 16.96; знайдено: С 88.46, Н 5.61, N 16.78.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(5-метил-2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7d)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 78%, T<sub>пл</sub> 164-166°С; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 678, 848, 1026, 1095, 1180, 1226, 1465, 1535, 1612, 1751, 2978, 3062, 3240, 3433; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9.70 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.56 (с, 1H, 4'-NH), 7.41 (с, 1H, 2'-CH), 7.40 (с, 1H, 6Ar-CH), 7.23 (с, 1H, 7'-OH), 7.06 (д, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 6.88 (с, 1H, 3Ar-CH), 5.43 (с, 1H, 5'-CH), 3.96 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.63 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.48 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.35 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.15 (с, 3H, 5<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.65 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.6 (C=O), 158.7 (2Ar-COH), 153.5

(3'a-C), 148.9 (2'-CH), 130.3, 128.2, 123.2, 117.0, 115.6 (5 C: 4Ar-CH, 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.5 (7'-C), 67.4 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.6 (6'-C), 52.9 (5'-CH), 27.2 (4-CH<sub>2</sub>), 21.8 (5<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 20.3 (7'-CH<sub>3</sub>); Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С 58.17, Н 5.49, N 16.96; знайдено: С 58.35, Н 5.46, N 16.89.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(5-хлоро-2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7e)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 59%, T<sub>пл</sub> 171-172 °С; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 648, 686, 1026, 1095, 1190, 1226, 1273, 1535, 1612, 1751, 2993, 3062, 3240, 3394; ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.33 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.52 (с, 1H, 4'-NH), 7.50 (м, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 7.42 (с, 1H, 2'-CH), 7.14 (с, 1H, 7'-OH), 7.01 (м, 1H, 6<sup>Ar</sup>-CH), 6.92 (м, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 5.41 (с, 1H, 5'-CH), 4.03 (м, 1H, 5-ОСН<sub>2</sub>), 2.79 (м, 1H, 5-ОСН<sub>2</sub>), ~2.50 (м, 1H, 4-СН<sub>2</sub>), 2.33 (м, 1H, 4-СН<sub>2</sub>), 1.66 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.3 (C=O), 154.8 (2Ar-COH), 153.2 (3'a-C), 149.0 (2'-CH), 129.8, 128.7, 125.6, 123.8, 117.5 (5C: 4Ar-CH, 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.5 (7'-C), 65.2 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.7(6'-C), 48.6 (5'-CH), 27.0 (4-CH<sub>2</sub>), 21.7 (7'-CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С 51.36, Н 4.31, N 15.97; знайдено: С 51.70, Н 4.87, N 16.36.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(5-бром-2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7f)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 56%, T<sub>пл</sub> 191-193°С; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 678, 840, 1026, 1095, 1226, 1496, 1535, 1612, 1743, 2916, 3008, 3062, 3240, 3402; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.56 (с, 1H, 4'-NH), 7.44 (с, 1H, 2'-CH), 7.38 (с, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 7.37 (с, 1H, 6<sup>Ar</sup>-CH), 7.15 (с, 1H, 7'-OH), 6.88 (м, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 5.41 (с, 1H, 5'-CH), 4.05 (м, 1H, 5-ОСН<sub>2</sub>), 2.80 (м, 1H, 5-ОСН<sub>2</sub>), ~2.56 (м, 1H, 4-СН<sub>2</sub>), ~2.33 (м, 1H, 4-СН<sub>2</sub>), 1.67 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.3 (C=O), 155.3 (2Ar-COH), 153.2 (3'a-C), 149.0 (2'-CH), 132.6, 131.6, 126.2, 118.0, 110.9 (5C: 4Ar-CH, 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.5 (7'-C), 65.2 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.7(6'-C), 48.5 (5'-CH), 27.0 (4-CH<sub>2</sub>), 21.7 (7'-

CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С 45.59, Н 3.83, N 14.18; знайдено, %: С 45.07, Н 3.72, N 13.93.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-Гідрокси-5'-(5-йодо-2-гідроксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7g)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 43%, T<sub>пл</sub> 192-193°C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 686, 825, 1080, 1126, 1165, 1273, 1465, 1535, 1635, 1759, 2877, 3001, 3070; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10.31 (с, 1H, 2Ar-OH), 7.52 (м, 3H, 4'-NH, 6<sup>Ar</sup>-CH, 4<sup>Ar</sup>-CH), 7.42 (с, 1H, 2'-CH), 7.11 (с, 1H, 7'-OH), 6.74 (м, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 5.36 (с, 1H, 5'-CH), 4.02 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 2.77 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), ~2.50 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.31 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 1.65 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.3 (C=O), 155.8 (2Ar-COH), 153.2 (3'a-C), 149.0 (2'-CH), 137.1, 126.6, 118.4 (5C: 4Ar-CH, 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.5 (7'-C), 67.2 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.7(6'-C), 48.5 (5'-CH), 27.1 (4-CH<sub>2</sub>), 21.7 (7'-CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: С 40.74, Н 3.42, N 12.67; знайдено: С 41.18, Н 3.30, N 12.47.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-гідрокси-5'-(2-метоксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7h)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 85%, T<sub>пл</sub> 150-151°C; ІЧ (таблетки з KBr) см<sup>-1</sup>: 756, 1026, 1165, 1249, 1381, 1543, 1643, 1766, 2908, 2985, 3070, 3147; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.54 (с, 1H, 4'-NH), 7.42 (с, <sup>1</sup>H, 2'-CH), 7.39 (с, 1H, 6Ar-CH), 7.37 (с, 1H, 4Ar-CH), 7.15 (с, 1H, 7'-OH), 7.12 (м, 1H, 3Ar-CH), 7.02 (м, 1H, 5Ar-CH), 5.51 (с, 1H, 5'-CH), 3.96 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), 3.85 (с, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.37 (water-H), 2.53 (м, 2H, 5-OCH<sub>2</sub> and 4-CH<sub>2</sub>), 2.19 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 1.68 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 174.1 (C=O), 157.2 (2Ar-COMe), 153.1 (3'a-C), 148.6 (2'-CH), 130.1, 128.5, 124.8, 120.9, 111.3 (5C: 4Ar-CH, 6Ar-CH, 1Ar-C, 5Ar-CH, 3Ar-CH), 83.2 (7'-C), 64.0 (5-OCH<sub>2</sub>), 55.9 (2Ar-OCH<sub>3</sub>), 54.2(6'-C), 48.0 (5'-CH), 27.0 (4-CH<sub>2</sub>), 21.4 (7'-CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; С 58.71, Н 5.49, N 16.96; знайдено: С 58.21, Н 5.50, N 16.56.

***rel*-(5'S,6'R,7'S)-7'-гідрокси-5'-(2-етоксифеніл)-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-он (3.7i)**

Біла кристалічна речовина, вихід: 73%,  $T_{\text{пл}}$  126-128 °C; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{см}^{-1}$ : 748, 794, 1033, 1095, 1165, 1234, 1473, 1535, 1612, 1759, 2916, 2978, 3256;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.47 (с, 1H, 4'-NH), 7.41 (с, 1H, 2'-CH), 7.34 (м, 2H, 6<sup>Ar</sup>-CH, 4<sup>Ar</sup>-CH), 7.07 (с, 1H, 7'-OH), 7.06 (м, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 6.98 (м, 1H, 5<sup>Ar</sup>-CH), 5.53 (с, 1H, 5'-CH), 4.13 (м, 3H, 2<sup>Ar</sup>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2<sup>Ar</sup>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>2</sub>), 3.94 (м, 1H, 5-OCH<sub>2</sub>), ~2.52 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.25 (м, 1H, 4-CH<sub>2</sub>), 1.65 (с, 3H, 7'-CH<sub>3</sub>), 1.33 (т, 3H, 2<sup>Ar</sup>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  174.1 (C=O), 156.4 (2<sup>Ar</sup>-COEt), 153.1 (3'a-C), 148.6 (2'-CH), 136.5, 130.0, 120.9, 113.6, 112.2 (5C: 4<sup>Ar</sup>-CH, 6<sup>Ar</sup>-CH, 1<sup>Ar</sup>-C, 5<sup>Ar</sup>-CH, 3<sup>Ar</sup>-CH), 83.2 (7'-C), 64.6 (2<sup>Ar</sup>-OCH<sub>2</sub>-), 63.9 (5-OCH<sub>2</sub>), 54.2(6'-C), 48.0 (5'-CH), 26.9 (4-CH<sub>2</sub>), 21.4 (7'-CH<sub>3</sub>), 14.7 (2<sup>Ar</sup>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Елементний аналіз, %: розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C 59.29, H 5.85, N 16.27; знайдено: C 58.81, H 5.64, N 15.80.

***(5R,5aR,R8a)*-5-(2-гідроксифеніл)-1,5,5a,6,7,8a-гексагідрофуоро[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4.10a)**

До суміші еквімолярних кількостей саліцилового альдегіду (15.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (15.0 ммоль), 2,3-дигідрофурану (1.05 г, 15.0 ммоль) у 50 мл метанолу додали 4N розчин HCl у діоксані (0.38 мл, 1.5 ммоль). Суміш кип'ятили протягом 48 годин, потім охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, що утворився, промили 5 мл безводного метанолу і діетилового етеру (3 x 5 мл), потім висушили на відкритому повітрі.

Вихід: 30%;  $T_{\text{пл}}$  268-270 °C; ІЧ (таблетки з KBr)  $\text{см}^{-1}$ : 1247, 1456, 1486, 1563, 2896, 3304;  $^1\text{H}$  ЯМР (200 МГц, ДМСО- $d_6$ , 100 °C)  $\delta$  12.06 (розш. с, 1H, 2-OH), 7.64 (розш. с, 1H, 2-CH), 7.25 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 3<sup>Ar</sup>-CH), 7.15 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 5<sup>Ar</sup>-CH), 6.92 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 4<sup>Ar</sup>-CH), 6.80 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 6<sup>Ar</sup>-CH), 6.23 (розш. с, 1H, 4-NH), 5.83 (д,  $J = 5.7$  Гц, 8a-CH), 5.13 (дд,  $J = 5.1, 9.1$  Гц, 1H, 5-CH), 3.87-3.53 (м, 2H, 7-OCH<sub>2</sub>), 3.09 (м, 1H, 5a-CH), 2.05-1.75 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 1.69-1.36 (м, 1H, 6-CH<sub>2</sub>) для повного співвіднесення сигналів у спектрах

$^1\text{H}$  ЯМР також використовували експерименти з ЯЕО та дейтерообмену при 20 °С. HRMS розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ : 258.11168, знайдено: 258.11270.  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  153.1, 128.6 (CH), 126.3 (CH), 121.6 (CH), 116.7 (CH), 102.5 (CH), 67.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ), 43.5 (CH), 24.5 (CH).

**(5*R*,5*aR*,*R*9*a*)-5-(2-гідроксифеніл)-1,5,5*a*,7,8,9*a*-гексагідро-6*H*-пірано[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (4.10*b*)**

До суміші еквімолярних кількостей саліцилового альдегіду (15.0 ммоль), 3-аміно-1,2,4-триазолу (15.0 ммоль), 3,4-дигідро-2*H*-пірану (1.26 г, 15.0 ммоль) у 50 мл метанолу додали 4*N* розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (0.38 мл, 1.5 ммоль). Суміш кип'ятили протягом 48 годин, потім охолодили до кімнатної температури, відфільтрували осад, що утворився, промили 5 мл безводного метанолу та діетилового етеру (3 x 5 мл), висушили на відкритому повітрі.

Вихід: 28%; аналітичний зразок отримано перекристалізацією з метанолу;  $T_{\text{пл}}$  296-297 °С;  $^1\text{H}$  ЯМР, COSY, NOESY (600 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , COSY, NOESY)  $\delta$  12.92 (розш. с, 0.3H,  $2^{\text{Ar-OH}}$ ), 12.09 (розш. с, 0.6H,  $2^{\text{Ar-OH}}$ ), 8.12 (розш. с, 0.3H, 2-CH), 7.43 (розш. с, 0.6H, 2-CH), 7.24 (д,  $J = 7.5\text{Гц}$ , 1H,  $3^{\text{Ar-CH}}$ ), 7.17 (т,  $J = 7.7\text{Гц}$ , 1H,  $5^{\text{Ar-CH}}$ ) 7.00 (розш. с, 0.6H, NH), 6.90 (т,  $J = 7.3\text{Гц}$ , 1H,  $4^{\text{Ar-CH}}$ ), 6.83 (д,  $J = 8.3\text{Гц}$ , 1H,  $6^{\text{Ar-CH}}$ ), 6.18 (розш. с, 0.3H, NH), 5.59 (д,  $J = 2.3$ , 9*a*-CH), 5.14 (дд,  $J = 9.8\text{Гц}$ ,  $J = 5.3\text{Гц}$ , 1H, 5-CH), 3.87-3.76 (м, 1H, 8-CH), 3.62-3.70 (м, 1H, 8-CH), 2.40-2.29 (м, 1H, 5*a*-CH), 1.70-1.50 (м, 3H, 7- $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}^{\text{ArH}}$ ), 1.23-1.06 (м, 1H, 6- $\text{CH}^{\text{ArH}}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР, DEPT, HSQC, HMBSC (75 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ , DEPT, HSQC, HMBSC)  $\delta$  153.1 ( $2^{\text{Ar-COH}}$ ), 128.9 ( $5^{\text{Ar-CH}}$ ), 127.1 ( $3^{\text{Ar-CH}}$ ), 122.3 ( $1^{\text{Ar-CH}}$ ), 120.9 ( $4^{\text{Ar-CH}}$ ), 116.0 ( $6^{\text{Ar-CH}}$ ), 96.2 (9*a*-CH), 60.6 (8- $\text{CH}_2$ ), 51.3 (5-CH), 35.6 (5*a*-CH), 24.1 (7- $\text{CH}_2$ ), 17.6 (6- $\text{CH}_2$ ).

Два сигнали атомів вуглецю триазольного фрагмента не проявляються у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  внаслідок зниження їх інтенсивності через наявність динамічної рівноваги, імовірно між двома ротамерами. HRMS розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ : 272.12733, знайдено: 272.12746.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

Варіювання умов реакції дозволяє селективно отримувати: похідні азометину (двокомпонентна взаємодія), тетрагідропіримідини (у м'яких умовах) та бензоксадіазоцини (у жорстких умовах). Однак при використанні ацетону тетрагідропіримідини у більшості випадків утворюються у суміші з похідними азометину або бензоксадіазоцинами.

Реакція з 3-ацетилбутиролактоном у воді при кімнатній температурі без каталізатора приводить до спіро-похідних тетрагідротриазолопіримідину з більшими виходами, аніж у спирті з використанням HCl.

Основні положення розділу викладені у публікаціях автора [88-90,118-126,135,136,139,140].

## ВИСНОВКИ

Встановлено закономірності перебігу багатокomпонентних взаємодій 2-аміно-1,2,4-триазолу з похідними саліцилового альдегіду та з кетонами або з естерами  $\beta$ -кетокarбонових кислот, які відбуваються за новим альтернативним напрямком, розроблені селективні методи одержання нових тетрагідротриазолопіримідинів та запропоновано механізми вивчених взаємодій.

1. Реакція амінотриазолу з саліциловими альдегідами та кетонами приводить до утворення похідних [1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцинів; напрямок формування піримідинового циклу відповідає взаємодії альдегіда з екзоциклічним атомом азоту.
2. Керування напрямками взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону шляхом варіювання умов реакції дозволяє селективно отримувати: похідні азометину (двокомпонентна взаємодія), тетрагідропіримідини (у м'яких умовах) та бензоксадіазоцини (у жорстких умовах).
3. Донорний замісник в альдегідній компоненті знижує реакційну здатність, особливо у комбінації з акцепторними замісниками у амінотриазолі за рахунок стабілізації проміжної основи Шиффа.
4. Реакція амінотриазолу з ацетооцтовим естером та ароматичними альдегідами у м'яких умовах приводить до утворення 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у розчинах ДМСО зазнають епімерізації хірального центра 6-С-Н. Подальша дегідратація сполук що не містять 2-ОН-групу, відбувається з перегрупуванням піримідинового гетероциклу та утворенням 7-арилдигідротриазолопіримідинів.
5. За реакцією амінотриазолів з альдегідами та 3-ацетилбутиролактоном у воді при кімнатній температурі без каталізатору отримано спіропохідні тетрагідротриазолопіримідину. Встановлено, що реакція з похідними саліцилового альдегіду відбувається стереоспецифічно.

6. Механізм взаємодії аміотриазолів із саліциловими альдегідами та карбонільними сполуками включає:
- утворення основи Шиффа;
  - нуклеофільну атаку азометинової групи електронозбагаченим атомом карбону єнольної форми карбонільної сполуки;
  - замикання тетрагідропіримідинового циклу зі стереоспецифічним утворенням двох (у випадку з ацетоном) або трьох (у випадку з ацетилбутиролактоном) хіральних центрів;
  - у випадку використання ацетону в жорстких умовах утворюється ланка кисневого містка бензоксадіазоцину.
7. Стереоспецифічне формування усіх трьох хіральних центрів відбувається одночасно на стадії замикання тетрагідропіримідинового циклу. Завдяки стеричному напруженню лише один з чотирьох можливих ротамерів здатен утворити сприятливий кут атаки, що забезпечує стереоспецифічність.



**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Hendrickson J. B. Systematic synthesis design. III. Scope of the problem / J. B. Hendrickson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97, Is. 20. – P. 5763-5784.
2. Hendrickson J. B. Systematic synthesis design. IV. Numerical codification of construction reactions / J. B. Hendrickson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97, Is. 20. – P. 5784-5800.
3. Cioc R. C. Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis / R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. a. Orru // *Green Chem.* – 2014. – Vol. 16, Is. 6. – P. 2958-2958.
4. Multicomponent reactions and ionic liquids: a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis / N. Isambert, M. d. M. S. Duque, J.-C. Plaquevent [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – Vol. 40, Is. 3. – P. 1347-1357.
5. Zhu J. Multicomponent Reactions / J. Zhu, H. Bienayme. – WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005. – 468 p.
6. On the industrial applications of MCRs: molecular diversity in drug discovery and generic drug synthesis / C. Kalinski, M. Umkehrer, L. Weber [et al.] // *Mol. Div.* – 2010. – Vol. 14, Is. 3. – P. 513-522.
7. Ugi I. Multicomponent reactions in organic chemistry / I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl // *Endeavour* – 1994. – Vol. 18, Is. 3. – P. 115-122.
8. Bienaymé H. A New Heterocyclic Multicomponent Reaction For the Combinatorial Synthesis of Fused 3-Aminoimidazoles / H. Bienaymé, K. Bouzid // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – Vol. 37, Is. 16. – P. 2234-2237.
9. Dömling A. Chemistry and biology of multicomponent reactions / A. Dömling, W. Wang, K. Wang // *Chem Rev* – 2012. – Vol. 112, Is. 6. – P. 3083-3135.

10. Abdelraheem E. M. M. *Macrocycles: MCR synthesis and applications in drug discovery* / E. M. M. Abdelraheem, S. Shaabani, A. Dömling // *Drug Discov. Today Technol.* – 2018. – Vol. 29, – P. 11-17.
11. Zhu J. *Multicomponent reactions in organic synthesis* / J. Zhu, Q. Wang, M. Wang. – John Wiley & Sons, 2014. – 512 p.
12. Herrera R. P. *Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis* / R. P. Herrera, E. Marqués-López. – John Wiley & Sons, 2015. – 528 p.
13. Ameta K. *Multicomponent reactions: Synthesis of bioactive heterocycles* / K. Ameta, A. Dandia. – CRC Press, 2017. – 394 p.
14. Biginelli P. *Aldehyde-urea derivatives of aceto-and oxaloacetic acids* / P. Biginelli // *Gazz. Chim. Ital* – 1893. – Vol. 23, – P. 360–413.
15. Tron G. C. *Pietro Biginelli: The Man Behind the Reaction* / G. C. Tron, A. Minassi, G. Appendino // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011, Is. 28. – P. 5541-5550.
16. Heravi M. M. *Recent Advances in Biginelli-type Reactions* / M. M. Heravi, V. Zadsirjan // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 24, Is. 12. – P. 1331-1366.
17. *A chemical placebo. NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (-thiones) synthesis* / M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko // *Mol. Div.* – 2009. – Vol. 13, Is. 1. – P. 5-25.
18. Heravi M. M. *12-Molybdophosphoric acid: A recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones* / M. M. Heravi, K. Bakhtiari, F. F. Bamoharram // *Catal. Commun.* – 2006. – Vol. 7, Is. 6. – P. 373-376.
19. *Leadbeater. N. E. Microwave heating as a tool for sustainable chemistry* / N. E. Leadbeater. – CRC Press, 2010. – 290 p.
20. *Kappe C. O. Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry* / C. Oliver Kappe // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37, Is. 6. – P. 1127.

21. Sharma A. Microwave-assisted synthesis of medium-sized heterocycles / A. Sharma, P. Appukkuttan, E. Van der Eycken // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48, Is. 11. – P. 1623.
22. Kappe C. O. Parallel microwave chemistry in silicon carbide microtiter platforms: a review / C. O. Kappe, M. Damm // *Mol. Div.* – 2012. – Vol. 16, Is. 1. – P. 5-25.
23. Cella R. Ultrasound in heterocycles chemistry / R. Cella // *Tetrahedron* – 2009. – Vol. 65, Is. 13. – P. 2619-2641.
24. Cravotto G. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications / G. Cravotto, P. Cintas // *Chem. Soc. Rev.* – 2006. – Vol. 35, Is. 2. – P. 180-196.
25. The enantiomeric recognition of dihydropyrimidonic compounds by chiral selectors derived from 4- or 2-chloro-3,5-dinitrobenzoic acid / I. Gazić, D. Kontrec, A. Lesac, V. Vinković // *Tetrahedron: Asymmetry* – 2005. – Vol. 16, Is. 6. – P. 1175-1182.
26. Kleidernigg O. P. Separation of enantiomers of 4-aryldihydropyrimidines by direct enantioselective HPLC. A critical comparison of chiral stationary phases / O. P. Kleidernigg, C. O. Kappe // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1997. – Vol. 8, Is. 12. – P. 2057-2067.
27. Dallinger D. Microwave-assisted scavenging of electrophiles utilizing polymer-supported sequestration reagents. Application to the synthesis of *N*<sup>3</sup>-acylated dihydropyrimidine libraries / D. Dallinger, N. Yu. Gorobets, C. O. Kappe // *Mol. Div.* – 2003. – Vol. 7, Is. 2-4. – P. 229-245.
28. Dallinger D. High-Throughput Synthesis of *N*<sup>3</sup>-Acylated Dihydropyrimidines Combining Microwave-Assisted Synthesis and Scavenging Techniques / D. Dallinger, N. Yu. Gorobets, C. O. Kappe // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, Is. 8. – P. 1205-1208.

29. Kappe C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey / C. O. Kappe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35, Is. 12. – P. 1043-1052.
30. Furberg C. D. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C. D. Furberg, B. M. Psaty, J. V. Meyer // *Circulation* – 1995. – Vol. 92, Is. 5. – P. 1326-1331.
31. Opie L. H. Nifedipine and mortality: grave defects in the dossier / L. H. Opie, F. H. Messerli // *Circulation* – 1995. – Vol. 92, Is. 5. – P. 1068-1073.
32. Suresh Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective / Suresh, J. S. Sandhu // *ARKIVOC* – 2012. – № (i). – P. 66-133.
33. Wan J. P. Recent advance in the pharmacology of dihydropyrimidinone / J. P. Wan, Y. Pan // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12, Is. 4. – P. 337-349.
34. A mini-review on Biginelli adducts with notable pharmacological properties / Â. de Fátima, T. C. Braga, L. d. S. Neto [et al.] // *J. Adv. Res.* – 2015. – Vol. 6, Is. 3. – P. 363-373.
35. Nagarajaiah H. Biginelli reaction: an overview / H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, Is. 47. – P. 5135-5149.
36. Shkurko O. P. Dihydropyrimidin-2 (1H)-one and its analogues as a platform for the design and synthesis of new biologically active compounds / O. P. Shkurko, T. G. Tolstikova, V. F. Sedova // *Russ. Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 85, Is. 10. – P. 1056.
37. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review / L. H. S. Matos, F. T. Masson, L. A. Simeoni, M. Homem-de-Mello // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 143, – P. 1779-1789.

38. Structure–Activity Relationships and Molecular Docking of Novel Dihydropyrimidine-Based Mitotic Eg5 Inhibitors / H. Prokopcová, D. Dallinger, G. Uray [et al.] // *ChemMedChem* – 2010. – Vol. 5, Is. 10. – P. 1760-1769.
39. Structural Basis for Inhibition of Eg5 by Dihydropyrimidines: Stereoselectivity of Antimitotic Inhibitors Enastron, Dimethylenastron and Fluorastrol / H. Y. K. Kaan, V. Ulaganathan, O. Rath [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, Is. 15. – P. 5676-5683.
40. Synthesis and biological evaluation of  $\beta$ -lapachone-monastrol hybrids as potential anticancer agents / L. Wu, X. Ma, X. Yang, C. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 203, – P. 112594.
41. Folkers K. Researches on Pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-Keto-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidines / K. Folkers, H. Harwood, T. B. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1932. – Vol. 54, Is. 9. – P. 3751-3758.
42. Kappe C. O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog / C. O. Kappe // *Accounts of Chemical Research* – 2000. – Vol. 33, Is. 12. – P. 879-888.
43. Kappe C. O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate / C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, Is. 21. – P. 7201-7204.
44. Facts, presumptions, and myths on the solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction. What is catalysis for? / H. G. Alvim, T. B. Lima, A. L. de Oliveira [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, Is. 8. – P. 3383-3397.
45. Svetlik J. Extended oxygen-bridged pyridines and pyrimidines / J. Svetlik, V. Hanus, J. Bella // *J. chem. res. Synop. (Print)* – 1991. – Is. 1. – P. 4-5.
46. Svetlik J. Biginelli-like reaction with dialkyl acetone-1,3-dicarboxylates: a remarkable case of steric control / J. Sveřtlík, L. Veizerová, V. Kettmann // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, Is. 21. – P. 3520-3523.

47. El-Hamouly W. S. Vulnerability of substituted aromatic hydroxy aldehydes to undergo Biginelli reaction in water / W. S. El-Hamouly, H. A. Tawfik, E. M. H. Abbas // *Green Chemistry Letters and Reviews* – 2009. – Vol. 2, Is. 4. – P. 213-216.
48. Kharchenko J. V. Synthesis of Substituted 5-(1, 2, 4-Oxadiazol-5-yl)-3, 4-dihydropyrimidine-2 (1 H)-thiones / J. V. Kharchenko, O. S. Detistov, V. D. Orlov // *J. Comb. Chem.* – 2009. – Vol. 11, Is. 2. – P. 216-219.
49. Chebanov V. A. Azaheterocycles Based on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyls / V. A. Chebanov, S. M. Desenko, T. W. Gurley. – Springer, 2008. – 210 p.
50. Chebanov V. A. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations / V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 23, – P. 41-84
51. Synthesis of 7-Alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-a]pyrimidines / M. V. Pryadeina, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, Is. 6. – P. 902-907.
52. Trifluoromethyl-substituted Di-and Tetrahydroazolopyrimidines / S. M. Desenko, E. S. Gladkov, V. G. Nenaidenko [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2004. – Vol. 40, Is. 1. – P. 65-69.
53. Kappe C. O. Polyphosphate ester-mediated synthesis of dihydropyrimidines. Improved conditions for the Biginelli reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone // *Synlett* – 1998. – Is. 7. – P. 718-720.
54. Three component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole with carbonyl compounds. A new synthesis of 1.2.4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / S. M. Desenko, V. D. Orlov, N. V. Getmanskii [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1993. – Vol. 29, Is. 4. – P. 406 – 410.
55. Aminoazoles in the three-component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova //

- Russian Chemical Bulletin, International Edition – 2003. – Vol. 52, Is. 8.  
– P. 1768-1769.
56. Synthesis of Partially Hydrogenated 1,2,4-Triazoloquinazolines by Condensation of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole with Aromatic Aldehydes and Dimedone / V. V. Lipson, S. M. Desenko, V. V. Borodina [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41, Is. 1. – P. 114-119.
57. Three-Component Procedure for the Synthesis of 5-Aryl-5,8-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidine-7-carboxylic Acids / V. A. Chebanov, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // Synthesis – 2005. – Is. 15. – P. 2597-2601.
58. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides and their selective reduction / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko [et al.] // J. Comb. Chem. – 2006. – Vol. 8, Is. 3. – P. 427-434.
59. Shaabani A. Synthesis of Tetrahydrobenzimidazo[1,2-b]quinazolin-1(2H)-one and Tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]quinazolin-8(4H)-one Ring Systems Under Solvent-Free Conditions / A. Shaabani, E. Farhangi, A. Rahmati // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening – 2006. – Is. 9. – P. 771-776.
60. Chernyshev V. M. A new approach to synthesis of 2-sulfonylamino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, V. A. Taranushich // Russian Journal of Applied Chemistry – 2007. – Vol. 80, Is. 10. – P. 1691-1694.
61. Multicomponent cyclocondensations of  $\beta$ -ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks / E. S. Gladkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko [et al.] // Heterocycles – 2007. – Vol. 73, Is. 1. – P. 469 - 480.
62. Reactions of methyl 4-hetaryl-2, 4-dioxobutanoates with a mixture of aminoazole and aromatic (heteroaromatic) aldehyde / V. L. Gein, E. P.

- Tsyplyakova, G. A. Stashina, V. A. Bakulev // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 44, Is. 3. – P. 478-480.
63. Multicomponent cyclocondensation reactions of aminoazoles, arylpyruvic acids and aldehydes with controlled chemoselectivity / Y. I. Sakhno, S. M. Desenko, S. V. Shishkina [et al.] // *Tetrahedron* – 2008. – Vol. 64, Is. 49. – P. 11041-11049.
64. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole / Q. Chen, L.-L. Jiang, C.-N. Chen, G.-F. Yang // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2009. – Vol. 46, Is. 2. – P. 139-148.
65. Synthesis and SAR of azolopyrimidines as potent and selective dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors for type 2 diabetes / R. P. Brigance, W. Meng, A. Fura [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2010. – Vol. 20, Is. 15. – P. 4395-4398.
66. Světlík J. The chameleon-like behaviour of 3-amino-1,2,4-triazole in the Biginelli reaction: unexpected formation of a novel spiroheterocyclic system / J. Světlík, V. Kettmann // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, Is. 10. – P. 1062-1066.
67. Switchable selectivity in multicomponent heterocyclizations of acetoacetamides, aldehydes, and 3-amino-1,2,4-triazoles/5-aminopyrazoles / E. A. Muravyova, S. M. Desenko, R. V. Rudenko [et al.] // *Tetrahedron* – 2011. – Vol. 67, Is. 48. – P. 9389-9400.
68. Aminoheterocycles as synthons for combinatorial Biginelli reactions / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. Y. Boron [et al.] // *Mol. Divers.* – 2010. – Vol. 15, Is. 1. – P. 189-195.
69. Synthesis of 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)ones / V. V. Lipson, S. M. Desenko, M. G. Shirobokova, V. V. Borodina // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2003. – Vol. 39, Is. 9. – P. 1213-1217.



70. Wan J.-P., Synthesis of dihydropyrimidinones and thiones by multicomponent reactions. Strategies beyond the classical Biginelli reaction / J.-P. Wan, Y. Liu // *Synthesis* – 2010. – Is. 23. – P. 3943-3953.
71. Moseley J. D. Alternative esters in the synthesis of ZD0947 / J. D. Moseley // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, Is. 18. – P. 3179-3181.
72. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some fluorinated hexahydropyrimidine derivatives / O. C. Agbaje, O. O. Fadeyi, S. A. Fadeyi [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2011. – Vol. 21, Is. 3. – P. 989-992.
73. Emelina E. E.  $\alpha$ -Aminoazoles in the Synthesis of Heterocycles. Intermediates of Reaction between 3(5)-Aminopyrazoles and Trifluoroacetylacetone / E. E. Emelina, A. A. Petrov, A. V. Firsov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 39, Is. 2. – P. 277-278.
74. Synthesis of derivatives of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and imidazo[1,5-*a*]pyrimidines proceeding from alkyl 2-benzylidene-3-oxo-3-fluoroalkylpropionates / M. V. Pryadeina, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, Is. 2. – P. 242-247.
75. Analgesic, anticonvulsant and anti-inflammatory activities of some synthesized benzodiazepine, triazolopyrimidine and bis-imide derivatives / S. A. Said, A. E.-G. E. Amr, N. M. Sabry, M. M. Abdalla // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Is. 12. – P. 4787-4792.
76. S. M. Desenko Formation of derivatives of 1,2,4-triazoloquinazolines in the reactions of 3-amino-1,2,4-triazoles with cyclohexanone / S. M. Desenko, V. D. Orlov, K. Estrada // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1990. – Vol. 26, Is. 7. – P. 839-840.
77. Wermann K. Synthesis of dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K. Wermann, M. Hartmann // *Synthesis* – 1991. – Is. 3. – P. 189-191.
78. The Reaction of Amino-Imidazoles, -Pyrazoles and -Triazoles with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Nitriles / S. A. Komykhov, K. S. Ostras, A. R. Kostanyan

- [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2005. – Vol. 42, Is. 6. – P. 1111-1116.
79. Varshalomidze, I. E. First example of reaction of asymmetric dienone derivatives of cyclohexane with 3-amino-1,2,4-triazole. Formation of isomeric octahydrotriazoloquinazolines / I. E. Varshalomidze, A. G. Golikov, A. P. Krivenko // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2009. – Vol. 45, Is. 8. – P. 1014-1016.
80. Reactions of N-arylmaleimides with 3-amino-1,2,4-triazole and 2-aminobenzimidazole / R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2011. – Vol. 48, Is. 4. – P. 888-895.
81. Reactions of unsaturated 1,4-diketones with aminoazoles / S. M. Desenko, V. D. Orlov, V. V. Lipson [et al.] // *Dokl. Akad. Nauk Ukr. SSR, Ser. B: Geol., Khim. Biol. Nauki* – 1990. – № 451. – P. 45-48.
82. Synthesis, structure and some reactions of 4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-4'H-spiro[cyclohexane-1,9'-[1,2,4]triazolo[5,1-b]-quinazolines] / V. M. Chernyshev, D. A. Khoroshkin, A. N. Sokolov [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45, Is. 5. – P. 1419-1427.
83. Aromatic substituted 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine / S. M. Desenko, V. D. Orlov, N. V. Getmanskii [et al.] // *Dokl. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* – 1992. – Vol. 324, – P. 801-804.
84. Chlorotrimethylsilane-Promoted Condensation of Ketones and Aminoazoles / S. V. Ryabukhin, V. S. Naumchik, O. O. Grygorenko, A. A. Tolmachev // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2012. – Vol. 49, Is. 5. – P. 1147-1150.
85. Monastrol analogs: A synthesis of pyrazolopyridine, benzopyranopyrazolopyridine, and oxygen-bridged azolopyrimidine derivatives and their biological screening / J. Svetlik, L. Veizerová, T. U. Mayer, M. Catarinella // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2010. – Vol. 20, Is. 14. – P. 4073-4076.

86. Features of switchable multicomponent heterocyclizations of salicylic aldehydes and 5-aminopyrazoles with pyruvic acids and antimicrobial activity of the reaction products / M. V. Murlykina, Y. I. Sakhno, S. M. Desenko [et al.] // *Tetrahedron* – 2013. – Vol. 69, Is. 44. – P. 9261-9269.
87. Multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-d]pyrazolo[3,4-b]pyridine-1,6-diones: A novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity / L. V. Frolova, A. Kornienko, I. V. Magedov [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, Is. 49. – P. 6643 - 6645.
88. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile / Yu. V. Sedash, N. Yu. Gorobets, V. A. Chebanov [et al.] // *RSC Adv.* – 2012. – Vol. 2, Is. 17. – P. 6719-6728.
89. Chebanov V. A. Third Component 1,3-Dicarbonyl Compound (with Ureas: Biginelli Reaction) / V. A. Chebanov, N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash // *Multicomponent Reactions 1. General Discussion and Reactions Involving a carbonyl Compound as Electrophilic Component* – Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2014. – P. 29 - 66.
90. Седаш Ю.В. Реакция Биджинелли с использованием 3-амино-1,2,4-триазола / Седаш Ю.В., Острась К.С., Горобец Н.Ю. // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012, Харків, Україна. Тези доповідей – стр. 27
91. The Structure of Certain Polyazaindenes. II. The Product from Ethyl Acetoacetate and 3-Amino-1,2,4-triazole / C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24, Is. 6. – P. 787-793.
92. <sup>13</sup>C NMR, <sup>15</sup>N NMR and quantum-chemical study of the tautomerism of 2-substituted 5-Me-7-OH-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines / E. Kleinpeter, A. Koch, G. Fischer, C. P. Askolin // *J. Mol. Struct.* – 1997. – Vol. 435, Is. 1. – P. 65-76.
93. Чипен Г. И. Производные аминогуанидинов и их превращения. 3. Ацильные и азометиновые производные аминотриазолов. / Г. И. Чипен,

- В. Я. Гринштейн // Журн. Общ. Хим. – 1962. – Vol. 32, Is. 2. – P. 460–464.
94. Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives / Z. Rezaei, S. Khabnadideh, K. Pakshir [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, Is. 7. – P. 3064-3067.
95. Synthesis of some novel 3, 5-diaryl-1, 2, 4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities / M. Serdar, N. Gümrükcüoğlu, Ş. A. Karaoğlu, N. Demirbaş // Turkish Journal of Chemistry – 2007. – Vol. 31, Is. 3. – P. 315-326.
96. Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases / G. B. Bagihalli, P. G. Avaji, S. A. Patil, P. S. Badami // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, Is. 12. – P. 2639-2649.
97. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies / H. A. M. El-Sherief, B. G. M. Youssif, S. N. A. Bukhari [et al.] // Bioorg. Chem. – 2018. – Vol. 76, – P. 314-325.
98. Balaydın H. T. Synthesis and glutathione reductase inhibitory properties of 5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one's aryl Schiff base derivatives / H. T. Balaydın, M. Özil, M. Şentürk // Arch. Pharm. – 2018. – Vol. 351, Is. 8. – P. 1800086.
99. Adams J. P. Imines, enamines and oximes / J. P. Adams // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 2000. – Is. 2. – P. 125-139.
100. Higuchi M. Novel Cyclic Molecules: Selective Synthesis of Cyclic Phenylazomethines / M. Higuchi, K. Yamamoto // Org. Lett. – 1999. – Vol. 1, Is. 12. – P. 1881-1883.
101. Intramolecular Staudinger Ligation: A Powerful Ring-Closure Method To Form Medium-Sized Lactams / O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – Vol. 42, Is. 36. – P. 4373-4375.

102. Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Lactams Through the Staudinger Reaction and Their Use as Building Blocks of Natural and Nonnatural Products / C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 11, Is. 14. – P. 1837-1872.
103. Snell E. E. The mechanism of the transamination reaction / E. E. Snell, W. T. Jenkins // *Journal of Cellular and Comparative Physiology* – 1959. – Vol. 54, Is. S1. – P. 161-177.
104. Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds / A. O. d. Souza, F. C. S. Galetti, C. L. Silva [et al.] // *Quim. Nova* – 2007. – Vol. 30, – P. 1563-1566.
105. Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde / L. Shi, H.-M. Ge, S.-H. Tan [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, Is. 4. – P. 558-564.
106. Texier-Boullet F. A simple, convenient and mild synthesis of imines on alumina surface without solvent / F. Texier-Boullet // *Synthesis (Stuttg.)* – 1985. – Is. 6-7. – P. 679-681.
107. Westheimer F. H. Catalysis by molecular sieves in the preparation of ketimines and enamines / F. H. Westheimer, K. Taguchi // *J. Org. Chem.* – 1971. – Vol. 36, Is. 11. – P. 1570-1572.
108. Tanaka K. Solvent-Free Organic Synthesis / K. Tanaka, F. Toda // *Chem. Rev.* – 2000. – Vol. 100, Is. 3. – P. 1025-1074.
109. Varma R. S. Solvent-free organic syntheses using supported reagents and microwave irradiation / R. S. Varma // *Green Chem.* – 1999. – Vol. 1, Is. 1. – P. 43-55.
110. Quantitative solid–solid synthesis of azomethines / J. Schmeyers, F. Toda, J. Boy, G. Kaupp // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* – 1998. – Is. 4. – P. 989-994.
111. Varma R. S. Clay catalyzed synthesis of imines and enamines under solvent-free conditions using microwave irradiation / R. S. Varma, R. Dahiya, S. Kumar // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, Is. 12. – P. 2039-2042.

112. Tanaka K. Clean and efficient condensation reactions of aldehydes and amines in a water suspension medium / K. Tanaka, R. Shiraishi // *Green Chem.* – 2000. – Vol. 2, Is. 6. – P. 272-273.
113. Tanaka K. A new method for stereoselective bromination of stilbene and chalcone in a water suspension medium / K. Tanaka, R. Shiraishi, F. Toda // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1999. – Is. 21. – P. 3069-3070.
114. Saggiomo V. On the formation of imines in water—a comparison / V. Saggiomo, U. Lüning // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, Is. 32. – P. 4663-4665.
115. Kommi D. N. “All water chemistry” for a concise total synthesis of the novel class anti-anginal drug (RS), (R), and (S)-ranolazine / D. N. Kommi, D. Kumar, A. K. Chakraborti // *Green Chem.* – 2013. – Vol. 15, Is. 3. – P. 756-767.
116. Synthesis of 3-pyridyl-substituted 5-amino-1,2,4-triazoles from aminoguanidine and pyridinecarboxylic acids / V. M. Chernyshev, E. V. Tarasova, A. V. Chernysheva, V. A. Taranushich // *Russian Journal of Applied Chemistry* – 2011. – Vol. 84, Is. 11. – P. 1890-1896.
117. Patil R. D. Catalytic Methods for Imine Synthesis / R. D. Patil, S. Adimurthy // *Asian Journal of Organic Chemistry* – 2013. – Vol. 2, Is. 9. – P. 726-744.
118. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component / N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash, K. S. Ostras [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, Is. 16. – P. 2095-2098.
119. 5-(5-Bromo-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ol / M. Kondratiuk, N. Gorobets, Yu. Sedash [et al.] // *Molbank* – 2016. – Vol. 2016, Is. 2. – P. M898.
120. A modified Biginelli reaction toward oxygen-bridged tetrahydropyrimidines fused with substituted 1,2,4-triazole ring / M. K. Gümüş, N. Yu. Gorobets,

- Yu. V. Sedash [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, Is. 11. – P. 1261-1267.
121. Седаш Ю.В., Трехкомпонентный синтез новой каркасной гетероциклической системы под действием микроволнового излучения / Ю.В Седаш., К.С,Острась. С.В Шишикина., Н.Ю. Горобец. // IV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. 29 травня - 2 червня 2006 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 47.
122. Gorobets N.Yu., Ostras K.S., Sedash Yu.V., Shishkina S.V., Musatov V.I., Desenko S.M. Microwave-assisted multicomponent synthesis of highly substituted tetrahydropyrimidines / N. Yu.Gorobets, K. S. Ostras, Yu. V Sedash., S. V. Shishkina, V. I Musatov, S.M Desenko. // "Химия Азотсодержащих Гетероциклов (ХАГ – 2006)". 2-7 октября 2006 г. : Тези доповідей. – Харків, 2006. – С. 72
123. Седаш Ю.В., Альтернативный подход к синтезу тетрагидроазолопиримидинов. / Ю. В. Седаш, К. С. Острась, Н. Ю. Горобец // «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» : I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів : 26-29 травня 2008 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 118
124. Gorobets, N. Yu. Alternative direction in a Biginelli-like reaction applying 3-amino[1,2,4]triazole as urea component / N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash, K. S. Ostras, S. M. Desenko, E. V. Van der Eycken // 23<sup>rd</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, September 9-13, 2008 : abstr. – Antwerp, Belgium. – P. 197.
125. Седаш Ю.В. Конденсация ароматических альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола с некоторыми карбонильными и β-дикарбонильными СН-кислотами. / Ю. В. Седаш, К. С. Острась, Н. Ю Горобец. // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1 – 4 червня 2009 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 150.

126. Кондратюк М. Д. Проблема селективности трехкомпонентной конденсации производных салицилового альдегида, 3-амино[1,2,4]триазола и ацетона / М. Д. Кондратюк, Ю. В. Седаш // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 14-18 квітня 2014 р. : тези доповідей. – Харків, 2014. – С. 11.
127. Clean Synthesis in Water: Uncatalyzed Three-Component Condensation Reaction of 3-Amino-1,2,4-triazole or 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde in the Presence of Activated CH-Acids / A. Shaabani, A. Rahmati, A. H. Rezayan [et al.] // QSAR & Combinatorial Science – 2007. – Vol. 26, Is. 9. – P. 973-979.
128. Panda S. S. “On water” synthesis of spiro-indoles via Schiff bases / S. S. Panda, S. C. Jain // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly – 2012. – Vol. 143, Is. 8. – P. 1187-1194.
129. Regioselective synthesis of imines (2-N-amine-3-N-(phenylmethylene)-5-pyridine) in water under microwave irradiation / N. C. Ramos, A. Echevarria, A. Valbon [et al.] // Cogent Chemistry – 2016. – Vol. 2, Is. 1. – P. 1207863.
130. Simon M.-O. Green chemistry oriented organic synthesis in water / M.-O. Simon, C.-J. Li // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41, Is. 4. – P. 1415-1427.
131. Butle R. N. Water: Nature’s Reaction Enforcer—Comparative Effects for Organic Synthesis “In-Water” and “On-Water” / R. N. Butler, A. G. Coyne // Chem. Rev. – 2010. – Vol. 110, Is. 10. – P. 6302-6337.
132. Jung, Y. On the Theory of Organic Catalysis “on Water” / Y. Jung, R. A. Marcus // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129, Is. 17. – P. 5492-5502.
133. Lubineau A. Water as Solvent in Organic Synthesis / A. Lubineau, J. Augé // Modern Solvents in Organic Synthesis – Berlin, Heidelberg.: Springer Berlin Heidelberg, 1999. – P. 1-39.
134. Gu Y. Multicomponent reactions in unconventional solvents: state of the art / Y. Gu // Green Chem. – 2012. – Vol. 14, Is. 8. – P. 2091-2128.



135. Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction leading to dihydrofuran-2(3H)-one spiro-derivatives of triazolo[1,5-a]pyrimidine / M. K. Gümüş, N. Yu. Gorobets, Yu. V. Sedash [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, Is. 35. – P. 3446-3448.
136. Kondratiuk M. D. Protected salicylic aldehyde in Biginelli-like condensation using 3-amino-1,2,4-triazole / M. D.Kondratiuk, Yu. V Sedash., N. Yu. Gorobets // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012). Kharkov, Ukraine, 12-16 November, 2012. – P.196.
137. Gilmore K. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure / K. Gilmore, I. V. Alabugin // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111, Is. 11. – P. 6513-6556.
138. Světlík J. The Hantzsch synthesis with salicylaldehyde revised. On the formation of bridged tetrahydropyridine derivatives / J. Světlík, F. Tureček, V. Hanuš // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1987. – Is. 0. – P. 563-566.
139. Седаш Ю. В. Аналоги енолов в трехкомпонентной конденсации с 3-амино-1,2,4-триазолом и салициловым альдегидом / Ю. В. Седаш, Н. Ю. Горобец, С. М. Десенко // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты* / под ред. В. Г. Карцева; Москва : Международный благотворительный фонд "Научное Партнерство", МБФНП, 2014. – Том 1. – С. 390-392.
140. Седаш Ю.В., / Альтернативна направленість в реакції Біджинелі з 3-амінотриазолом / Ю. В. Седаш, К. С. Острась, М. Ю. Горобець // XXII Українська конференція з органічної хімії. Ужгород, 20-25 вересня 2010 р. Тези доповідей. – С. 242.
141. SIR97: a new tool for crystal structure determination and refinement / A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli [et al.] // *J. Appl. Crystallogr.* – 1999. – Vol. 32, Is. 1. – P. 115-119.
142. Sheldrick G. A short history of SHELX / G. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A* – 2008. – Vol. 64, Is. 1. – P. 112-122.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

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

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

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

4. Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction leading to dihydrofuran-2(3*H*)-one spiro-derivatives of triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / M. K. Gümüş, N. Yu. Gorobets, **Yu. V. Sedash**, S. V. Shishkina, S. M. Desenko // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58, Is. 35. – P. 3446-3448.

(Scopus) Здобувачем синтезовано ряд (5'S,6'S,7'S)-7'-гідрокси-5'-(2-гідроксифеніл)-7'-метил-1-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]-піримідин]-2-онів, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.

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

#### **Публікації у зарубіжних спеціалізованих виданнях:**

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

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

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

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

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

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

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

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

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

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

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