

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

ГОРОБЕЦЬ МИКОЛА ЮРІЙОВИЧ



УДК 547.2/.3: 547.78+547.79+547.49+547.847

**КЕРОВАНІ БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ
ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ СПОЛУК
У СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Харків – 2025

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця, оформлена для наукової доповіді.
Робота виконана у Державній науковій установі "Науково-технологічний комплекс
"Інститут монокристалів" Національної академії наук України", м. Харків.

Офіційні доктор хімічних наук, професор
опоненти: ВОЛОЧНЮК ДМИТРО МИХАЙЛОВИЧ
Інститут органічної хімії НАН України, завідувач відділу
медичної хімії;
доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
ГЕРУС ІГОР ІВАНОВИЧ
Інституту біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України,
керівник відділу тонкого органічного синтезу;
доктор хімічних наук, професор
ОБУШАК МИКОЛА ДМИТРОВИЧ
Львівський національний університет імені Івана Франка
МОН України, завідувач кафедри органічної хімії.

Захист відбудеться «15» травня 2025 р. о 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н.
Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 4)

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського
національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61077, м. Харків, пл.
Свободи, 4)

Автореферат розіслано «__» _____ 2025 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Ольга КОНОВАЛОВА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні важко переоцінити значення гетероциклічних сполук для фармацевтичної та медичної галузей, матеріалознавства та сільського господарства. Стрімкий розвиток наукових напрямків, пов'язаних із розробкою нових лікарських препаратів, створює запит на велику кількість різноманітних органічних молекул (молекулярне різноманіття) з малою молярною масою та широкою варіабельністю структури для скринінгу їхньої біологічної активності. У сучасній органічній хімії для вирішення цієї задачі використовуються комбінаторні методи паралельного та автоматичного синтезу із застосуванням багатокомпонентних та одnoreакторних реакцій, а також розроблено арсенал традиційних та неklasичних методів активації хімічних реакцій, зокрема, застосування мікрохвильового випромінення. Близько 60% лікарських засобів належать до гетероциклічних сполук, серед яких піридин та піримідин входять до десяти азотних гетероциклів, що найчастіше зустрічаються у структурах молекул активних речовин в лікарських препаратах. Саме тому новий погляд на класичні багатокомпонентні реакції Біджинеллі та Ганча, а саме модифікації цих реакцій, розширення меж їх застосування шляхом використання поліфункціональних вихідних сполук для пошуку нових перетворень з багатовекторною спрямованістю, є актуальним завданням. Такий підхід здатний розширити хімічний простір продуктів реакції за рахунок включення різних функціональних груп реагентів залежно від використовуваних умов. Таким чином, дослідницькою задачею стає пошук важелів контролю селективності формування різних типів продуктів з одного набору реагуючих компонентів. Для цього в дисертаційній роботі використано один з найефективніших інструментів для пошуку оптимальних умов органічних реакцій – мікрохвильовий синтез. Цей інноваційний підхід має низку особливостей, які є принципово значущими для вирішення завдань пошуку нових реакцій, оптимізації їхніх умов та виявлення важелів керування напрямками та селективністю процесів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ і виконувалася у рамках

наступних наукових тем: «Нові ансамблі частково гідрованих гетероциклів» (№ держреєстрації 0103U000679); «Дослідження нових ансамблів частково гідрованих гетероциклів» (№ держреєстрації 0105U005255); «Дослідження нових азотовмісних гетероциклів на основі реакцій ненасичених карбонільних сполук, їхніх синтетичних попередників та еквівалентів» (№ держреєстрації 0107U000492); «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ держреєстрації 0110U000487); «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ держреєстрації 0113U001412); «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0116U001209); Створення сучасних основ одержання та аналізу речовин і компонентів матеріалів фармацевтичного призначення, (№ держреєстрації 0119U100727).

Мета і завдання дослідження

Метою є розширення можливостей синтетичної хімії гетероциклів шляхом видозмінення багатокомпонентних реакцій за типом Біджинеллі та Ганча, вивчення факторів, що впливають на перебіг перетворень та розробка важелів керування селективністю багатовекторних процесів. Для досягнення основної мети в роботі вирішувалися наступні завдання:

1. Вивчити вплив контрольованого мікрохвильового нагріву як інструменту керування напрямками багатокомпонентних реакцій, оптимізації умов реакції та синтезу гетероциклів:
 - розробити умови для селективного *N*3-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі з використанням мікрохвильового нагріву на стадіях синтезу та очистки одночасно від побічного продукту та надлишку ацилюючого агенту;
 - дослідити нову модифікацію реакції Біджинеллі за участю кислоти Мелдрума та карбонату гуанідину в умовах мікрохвильового та конвекційного нагріву для створення методу синтезу похідних 2-аміно-5,6-дигідро-3*H*-піримідин-4-онів – привабливих білдінг-блоків для комбінаторної хімії;

- створити новий метод синтезу похідних імідазо[1,2-*a*]азинів, використовуючи методологію видозмінення реакцій Біджинеллі, в якій роль 1,3-бінуклеофілу відіграють 2-аміноазини, як альдегідна компонента виступають 2-оксоальдегіди, а замість ацетооцтового естеру використовуються циклічні 1,3-дикарбонільні сполуки.
2. Дослідження варіації реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та кетонів або естерів 3-кетокарбонових кислот:
- встановити фактори, що обумовлюють напрямки перебігу перетворень та дослідити можливість використання цих факторів як важелів керування селективністю процесів;
 - запропонувати механізми досліджених перетворень та загальну концепцію багатовекторних перетворень 3-аміно-1,2,4-триазолу в Біджинеллі-подібних реакціях.
3. Вивчення багатовекторних перетворень у модифікаціях несиметричної реакції Ганча з використанням похідних мурашиної кислоти і метиленактивних нітрилів:
- дослідити можливість використання етилортоформіату як C1-синтону для конструювання 2-піридонового кільця в означеному підході;
 - дослідити та розвинути використання диметилформаміду диметилацеталю (DMFDMA) як C1-синтону для конструювання 2-піридинового кільця та утворення інших продуктів реакції;
 - запропонувати механізми досліджених перетворень та загальну концепцію багатовекторних перетворень метиленактивних нітрилів у цих варіаціях мультикомпонентної реакції Ганча.

Предмет дослідження: вихідні сполуки: гуанідин, амініотриазоли, ароматичні альдегіди, кетони, 1,3-дикетони, естери β -кетокарбонових кислот, DMFDMA, метиленактивні нітрили, ароматичні та аліфатичні аміни, а також продукти їхніх реакцій.

Об'єкт дослідження: модифікації багатокомпонентної реакції Біджинеллі та одnoreакторної послідовної реакції Ганча з використанням поліфункціональних реагентів, їхня спрямованість, селективність та механізми.

Методи дослідження: органічний синтез, мікрохвильовий синтез та методи встановлення будови органічних сполук.

Наукова новизна одержаних результатів

За результатами виконання завдань дисертаційної роботи сформульовано три основних пункти наукової новизни:

1. *Мікрохвильовий синтез* був випробуваний та освоєний як один з найефективніших інструментів для пошуку оптимальних умов органічних реакцій, а також для контролю селективності багатовекторних перетворень (роботи автора з 2003 року).

2. Із використанням видозмінення реакції Біджинеллі за принципом *заміни реагентів* знайдено нову альтернативну направленість у якій з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу в м'яких умовах відбувається формування 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів.

3. Розроблено новий принцип створення багатокомпонентних реакцій через використання *модульних послідовностей*, який також було сформульовано професором Orgu зі співавторами на чотири роки пізніше (у 2008 році), ніж з'явилася перша стаття дисертанта, в якій застосовано цей принцип (2004 рік).

Детальні пункти наукової новизни

1. На момент постановки завдання завдяки новому етапу розвитку технологій – появі мікрохвильового устаткування для органічної хімії, сам факт його використання створював високий рівень новизни. У цьому контексті було отримано наступні результати.

1.1. Розроблено селективний метод *N3*-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі. Стадії синтезу та очистки реакційної суміші з використанням скавенджерів були проведені в умовах мікрохвильового випромінювання.

1.2. Відкрито нову модифікацію реакції Біджинеллі за участю кислоти Мелдрума та карбонату гуанідину, яка в умовах мікрохвильового та традиційного нагріву приводить до похідних 2-аміно-5,6-дигідро-3*H*-піримідин-4-онів, гетероциклічних аміно-білдінг блоків.

1.3. Вперше вивчено видозмінення реакції Біджинеллі з використанням вихідних 2-амінопіридинів або 2-амінопіримідинів, 2-оксоальдегідів, та циклічних 1,3-дикарбонільних сполук, яка приводить до заміщених імідазо[1,2-*a*]азинів.

2. Знайдено нову альтернативну направленість у варіації реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу (пункти 2.1 – 3.12).

2.1. З використанням саліцилових альдегідів і ацетону у м'яких умовах відбувається формування продуктів кінетичного контролю, 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, без елімінування гідроксильної групи третинного карбінолу 6-С-ОН.

2.2. При підвищеній температурі відбувається замикання кисневого містка з утворенням похідних 5,11-метанобензоксадіазоцину, продуктів термодинамічного контролю реакції.

2.3. Показано, що продукти нової направленості в умовах термодинамічного контролю реакції можуть дегідратуватися із перегрупуванням у продукти класичної направленості (етил-7-гідрокси-7-метил-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилати в етил 4,7-дигідро-5-метил-7-арил-1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилати).

2.4. α -Ацетилбутиролактон вперше застосовано у Біджинеллі-подібних конденсаціях як α -карбонільну СН-кислоту. Це дозволило отримати з високою стереоселективністю нову гетероциклічну систему, в якій тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин спіроз'єднано з дигідро-2-фураноновим фрагментом.

2.6. На основі проведених експериментів у роботі вперше запропоновано механізм формування тетрагідропіримідинового циклу за альтернативною направленістю, який раціоналізує спостережені аспекти реакційної здатності вихідних сполук у даному перетворенні, а також стереохімію формування продукту.

3. З використанням концепції *модульних послідовностей* створено низку нових багатокомпонентних реакцій, варіацій несиметричного синтезу піридинів за Ганчем.

3.1. Вперше систематично вивчено реакції етоксиметиленових похідних малондинітрилу, етилціаноацетату та діетилмалонату з ціаноацетамидами, які

проходять за двома конкуруючими напрямками з формуванням 2-піридонового циклу, в яких етоксиметиленовий реагент (С3-синтон) вбудовує три атома карбону або постачає лише метинову ланку, виступаючи як С1-синтон.

3.2. Розроблена нова послідовна двостадійна трикомпонентна реакція, що включає стадію взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикетонів з DMFDMA і подальшу реакцію утворених єнамінів з *N*-заміщеними ціаноацетамидами, яка у присутності каталітичних кількостей піперидину приводить до заміщених 2-піридон-3-карбоксамідів при підвищеній температурі.

3.3. Показано, що в аналогічній послідовності з використанням циклічних 1,3-дикетонів при кімнатній температурі вдається отримувати проміжні солі дієнолятів – реакційноздатних інтермедіатів, які з виділенням або без виділення з реакційної суміші можуть бути селективно перетворені у специфічних умовах на декілька типів продуктів: на 2-піридон-3-карбоксаміди, *N*1-заміщені 3-ціано-2-піридини, 2-пірон-3-карбоксаміди та *N*1-заміщені 2-піридон-3-карбоксаміди; вперше використавши універсальність таких інтермедіатів.

3.4. Цю ж методологію зупинки реакції на стадії утворення реакційноздатного універсального інтермедіату для подальшої зміни направленості процесу було розвинуто із застосуванням 2-ціано-*N'*-арилацетогідразидів, з якими вдалося отримати як очікувані *N*1-ариламіно-заміщені 2-піридон-3-карбонітрили та *N*1-арилзаміщені 2-піридон-3-карбгідразиди, так і ще один новий тип сполук – похідні *N*1-арил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-олу.

3.5. З використанням 2-ціанометил-1,3-тіазолів отримано нові *N*1-незаміщені та *N*1-арил-3-тріазоліл-2-піридонии з виділенням або без виділення проміжних універсальних інтермедіатів.

3.6. Вперше систематично вивчено перетворення 2-ціанометилбензімідазолу в реакціях з єнаминами, що отримані з 1,3-дикарбонільних сполук і DMFDMA. Реакції з циклічними дикарбонільними сполуками приводять виключно до похідних 6-ціанотетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хіноліну, а у випадку ациклічних 1,3-дикарбонільних сполук (похідних ацетооцтового естеру) залежно від умов можна отримувати як похідні естерів, 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-

карбоксилати, так і 1-гідрокси-4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридини – продукти альтернативної перетворення за рахунок конкурентної участі естерної та карбонільної груп у циклізації.

3.7. З використанням *N*1-арил-2-піридон-3-карбоксамідів поряд з аналогічними амідними рідними 2-арилімінокумарин-3-карбоксамідів було виявлено та обґрунтовано вплив замісника в арильному фрагменті на водневий зв'язок амідної групи в цих сполуках. Вперше проведено порівняльне дослідження реакційної здатності амідної групи залежно від природи внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, який вона утворює. Різницю між хімічними зсувами протонів амідної групи запропоновано для використання як простий індекс міцності цього зв'язку.

3.8. Вперше стабільність та таутомерні перетворення похідних 2-імінопіранів вивчено з використанням квантово-хімічних розрахунків рівня DFT та показано, що основним фактором стабілізації відкритоланцюгової форми (ціанобутоєнолу) є утворення міжмолекулярного водневого зв'язку між її гідроксильною групою та молекулою розчинника (ДМСО, ацетон).

3.9. Вперше запропоновано механізм циклізації 2-піридонового циклу за участю ціаногрупи та енольного фрагменту через перегруповання на кшталт Діморота, в якому всі ключові інтермедіати у вигляді структурних аналогів були отримані раніше або в даній роботі.

Практичне значення одержаних результатів. Застосування принципів створення багатокомпонентних реакцій у поєднанні з використанням технології контрольованого мікрохвильового синтезу дозволило знайти нові підходи до синтезу різноманітних похідних піридину та піримідину, таким чином значно підвищивши їхню синтетичну доступність.

У роботі розроблено препаративні методи синтезу рядів гетероциклічних сполук: *N*3-ацильованих похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-(ті)онів, 2-аміно-5,6-дигідро-3*H*-піримідин-4-онів та їхніх *N*2-ацильованих похідних, імідазо[1,2-*a*]піри(мі)динів, 5-арил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]бензоксадіазоцинів, 7'-гідрокси-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-

онів, амідів, естерів і нітрilів *N*1-арил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-карбонової кислоти, 2-піридон-3-карбоксамідів та 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксо-2-хінолон-3-карбоксамідів, солей 4-*R*-4-ціанобута-1,3-діенолятів, *N*1-заміщених 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксо-2-хінолон-3-карбоксамідів і 3-карбонітрilів, 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксо-2-хроменон-3-карбоксамідів, *N*1-арил 3-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолон-5-онів, 3-(тіазол-2-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2-хінолінонів, 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-карбонітрilів, естерів 4-ціанобензо[4,5]-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбонової кислоти та 2-ацил-1-гідроксибензо[4,5]-імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрilів.

До результатів, що мають практичне значення, відносяться:

- створення методу мікрохвильового скавенджингу реакційної суміші;
- розробка умов синтезу імідазо[1,2-*a*]піри(мі)динів, структурних аналогів лікарських препаратів золпідем і алпідем, з використанням «зелених» розчинників;
- формування складних спіросистем в одну стадію з ароматичних альдегідів, α -ацетилбутиролактону та 5-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів у воді без каталізатора і необхідності додаткового очищення;
- 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-карбонітрil отримано у воді без каталізатора і стадій очищення;
- виділення інтермедіатів одnoreакторної послідовної реакції 1,3-циклогександіонів, DMFDMA і метиленактивних нітрilів, або їхня фіксація в реакційній суміші дозволяє скеровувати реакцію за різними напрямками перетворень із формуванням різних типів продуктів;
- пропонування різниці хімічних зсувів протонів амідної групи як простого спектрального індексу міцності водневого зв'язку.

Особистий внесок автора є вирішальним на всіх етапах дисертаційного дослідження. Він полягає у визначенні напрямку дослідження, мети та завдань, в аналізі літературних даних, плануванні дослідів, інтерпретації їхніх результатів та формулюванні висновків. Виконання експериментів, підготовка рукописів наукових статей та доповідей на конференціях здійснювалися безпосередньо автором або за його участю. Частина результатів одержано спільно з к.х.н. С.А. Єрмолаєвим,

к.х.н. М.О. Водолаженко та к.х.н. Ю.В. Седашем, під час їхньої роботи над кандидатськими дисертаціями під керівництвом автора.

Рентгеноструктурні дослідження та квантово-хімічні розрахунки проведено спільно з д.х.н. О.В. Шишкіним, к.х.н. С.В. Шишкіною та к.х.н. О.А. Жиколом. Первинний досвід роботи в галузі мікрохвильового синтезу набуто автором у ході стажування за програмою наукового обміну ÖAD у лабораторії проф. Олівера Каппе (Університет Карла-Франса, м. Грац, Австрія). Частину досліджень автор виконав у закордонних наукових групах: проф. Еріка ван-дер Ейкіна в Католицькому університеті м. Льовена (Бельгія), проф. Ганса-Генріха Лімбаха у Вільному Університеті Берліну (Німеччина) та спільно з проф. Мустафою Кемалем Гюмюшем в Університеті Чорух м. Артвін (Туреччина). Також під спільним керівництвом автора та проф. Ніколаса Е. Лідбідера, С.А. Єрмолаєв виконав програму досліджень в Університеті штату Коннектикут (США).

Автор щиро дякує д.х.н., проф. С.М. Десенку за постійну підтримку та наукові консультації, а також чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. В.А. Чебанову, д.х.н. проф. В.В. Ліпсон, д.х.н. О.В. Шишкіну, к.х.н. В.В. Ваценку та к.х.н. М.Г. Широбоковій за плідне обговорення результатів дисертації, к.б.н. В.І. Мусатову та к.х.н. О.В. Сіліну (компанія Єнамін) за вимірювання спектрів ЯМР та хроматомас-аналіз, всім співробітникам відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ, а також співробітникам згаданих міжнародних груп за всебічну допомогу при виконанні дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації була здійснена на наступних фахових наукових конференціях: International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2006 р.), XXI Українська конференція з органічної хімії (Чернігів, 2007 р.), V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2009 р.), XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.), VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2012), XIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 2013), Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій»

(Харків, 2014), XIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016), 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харків, 2018), Всеукраїнська конференція наукових дослідників (Львів, 2021).

Публікації. Результати дисертації опубліковано у 49 наукових працях, в тому числі в 3 главах колективних монографій, 28 статтях (з них: Q1 – 11; Q2 – 5; Q3 – 6; Q4 – 5) і 18 тезах міжнародних та українських конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, трьох розділів і висновків, містить 49 повних текстів публікацій автора в яких: рисунків 90, схем 249, таблиць 51. Повний обсяг складає 484 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

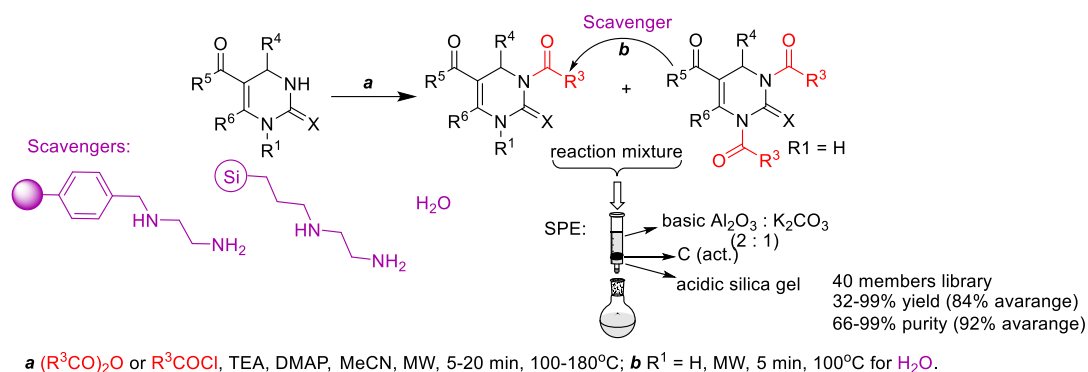
Основна ідея роботи полягає у комплексному дослідженні багатокomпонентних реакцій з використанням інструментарію мікрохвильового синтезу для підвищення синтетичного потенціалу хімії гетероциклічних сполук. Існує декілька можливостей застосування багатокomпонентного підходу до створення нових реакцій: (1) *заміна компоненти* відомої *реакції на синтетичні попередники* цієї компоненти зі збереженням або зміною направленості перетворення; (2) методологія зупинки реакції на стадії утворення реакційноздатного інтермедіату та подальше його використання для проведення перетворень у різних напрямках (*модульні послідовності реакцій*); (3) створення таких реакцій через послідовну *заміну реагентів* у відомих *багатокomпонентних перетвореннях* на компоненту іншого структурного класу, але з певною подібністю реагуючих функціональних груп: це дозволяє отримувати нові похідні відомого скефолду, а також інші типи продуктів, якщо така заміна змінює механізм перетворення; (4) можливість перемикання напрямку багатокomпонентної реакції через зміну її умов, що додає додаткові важелі контролю селективності у таких перетвореннях (*залежність напрямку від умов*); (5) різноманітні *комбінації багатокomпонентних реакцій*, наприклад, коли продукт однієї реакції використовується як один з реагентів у наступній реакції. У роботі ми використали чотири з означених можливостей: у Розділі 1 – (1) та (3); у Розділі 2 – (1), (3) та (4); у Розділі 3 розроблено декілька модульних послідовностей (2) для чого були використані також варіанти диверсифікації реакцій (3) та (4).

Застосування неklasичних методів активації хімічних процесів стає трендом сучасної органічної хімії. Це надає потужний арсенал технологій для пошуку реакційних умов, які є специфічними для утворення бажаного продукту реакції з декількох можливих. На перших етапах роботи ми використовували контрольований мікрохвильовий нагрів як один з таких інструментів, а згодом – як зручний та ефективний метод пошуку оптимальних умов реакції та синтезу цільових продуктів. Переваги використання мікрохвильового нагріву для проведення органічних реакцій є комплементарними до завдань розробки багатокомпонентних реакцій. Серед таких переваг зазначимо: розширення температурного діапазону використання розчинників (зручна альтернатива автоклаву); швидке безінерційне досягнення заданої температури, що є найбільш важливим фактором саме на початковому етапі процесу, коли концентрації реагентів та швидкості процесів є максимальними. Та, як наслідок, – підвищення швидкостей процесів і скорочення часу реакції – підвищення ефективності самої оптимізації умов від якої напряду залежать як обмеження застосування реакції, так і вихід та варіабельність її продуктів. Саме це створює синергію застосування мікрохвильового нагріву для розробки нових багатокомпонентних реакцій.

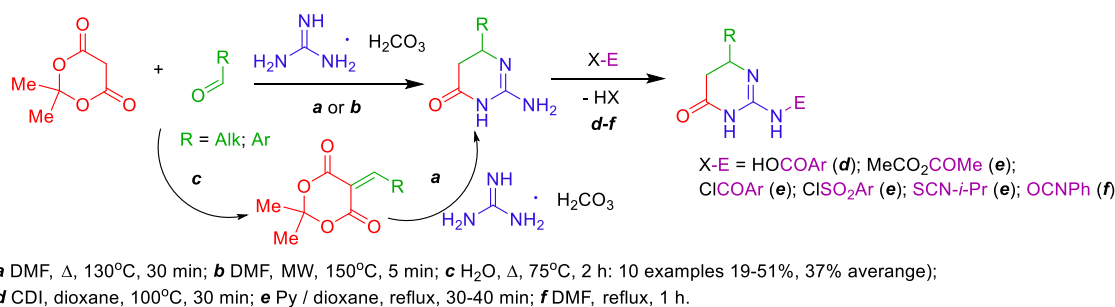
1. Застосування мікрохвильового випромінювання для розширення варіативності продуктів реакції Біджинеллі

У першому розділі наведено результати досліджень, які демонструють можливості інструментарію мікрохвильового синтезу для пошуку умов та проведення органічних реакцій, а саме багатокомпонентних реакцій. Так, результатом кропіткої оптимізації умов мікрохвильової реакції (температури і часу реакції, кількості реагенту, основи, каталізатора, природи розчинника, а також методу виділення продукту) стала загальна методика селективного *N*3-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі, в якій стадії синтезу та очистки реакційної суміші від надлишку ацилюючого реагенту та діацильованого побічного продукту вперше були проведені в умовах мікрохвильового випромінювання з використанням скавенджерів. Проведення реакції за температур, які значно перевищували

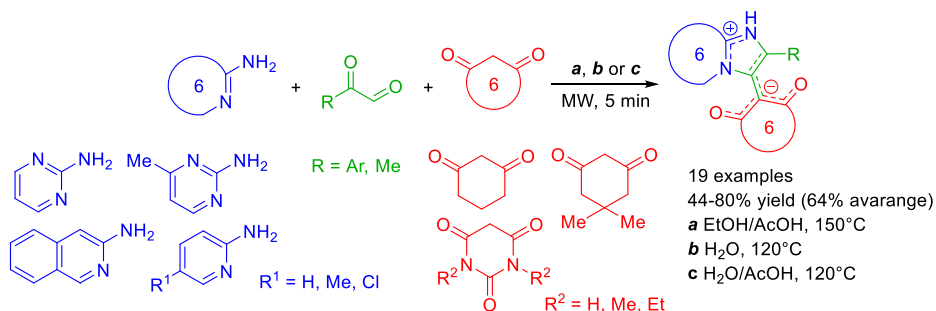
температуру кипіння розчинника, забезпечило скорочення часу реакції з декількох годин до 5-20 хвилин і підвищення виходу чистого продукту.



Одночасна заміна двох реагентів класичної реакції Біджинеллі дала можливість отримати в одну стадію нові білдинг-блоки – похідні 2-аміно-5,6-дигідро-3H-піримідин-4-они. Використання мікрохвильового опромінення приводило до скорочення часу реакції, але переважно не впливало на вихід кінцевих продуктів.



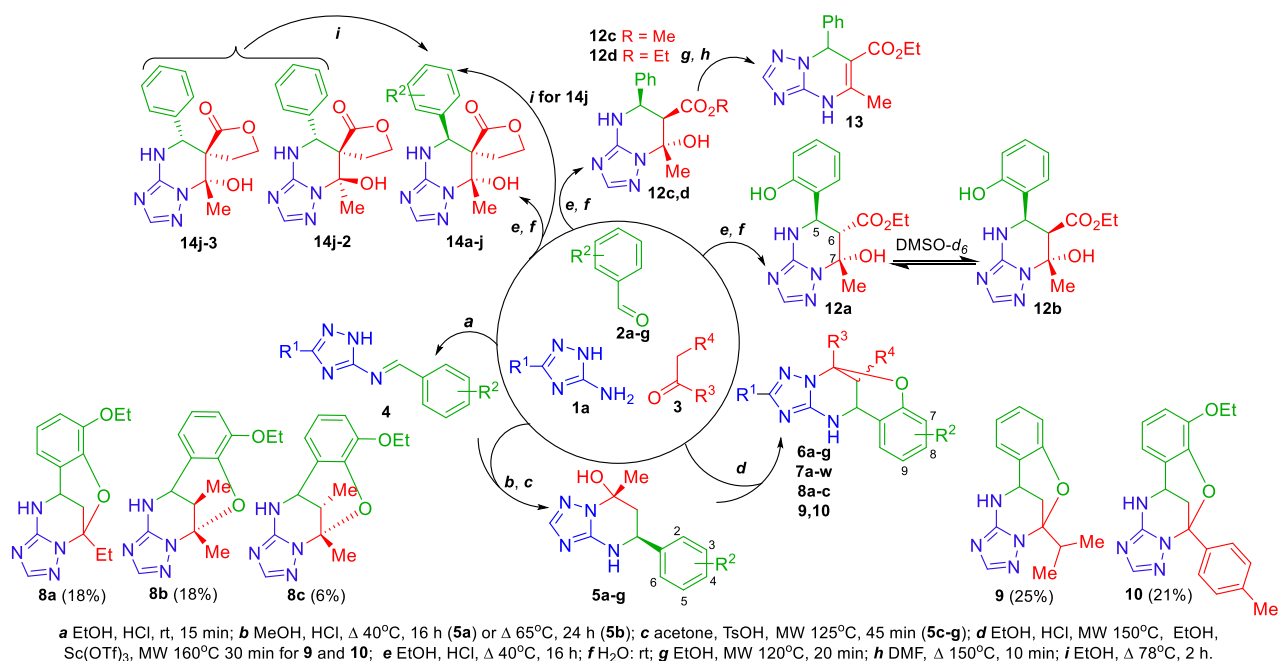
Розроблено новий метод мікрохвильового синтезу похідних імідазо[1,2-*a*]азинів, у якому одразу три класичних компоненти реакцій Біджинеллі було видозмінено, що привело до зміни механізму реакції та будови її продукту. Пошук найбільш сприятливих умов виявив, що реакція проходить дуже швидко і дає максимальні виходи із застосуванням трьох типів реакційних умов, у яких використовуються безпечні для оточуючого середовища розчинники: вода, етанол та оцтова кислота.



Приклад ілюструє можливість використання глибокої модифікації класичної багатокомпонентної реакції для отримання нових типів продуктів, а також можливість інструментарію мікрохвильової хімії розширювати межі застосування «зелених» розчинників.

2. Модифікація реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу

У новій модифікації реакції Біджинеллі змінено всі три класичні компоненти. Реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу **1a**, саліцилового альдегіду **2a** з ацетоном **3** у присутності HCl приводила в м'яких умовах **b** до тетрагідропіримідину **5a** та в жорсткіших умовах **d** – до бензоксадіазину **6a**. На початку реакції (в умовах **a**) утворюється азометин **4**, з використанням якого також можливо отримувати продукти **5** та **6**. Умови **b** виявилися придатними лише для селективного синтезу першого представника ряду (**5a**), в умовах **c** вдалося отримати ще один інтермедіат **5b**. Використання інших заміщених саліцилових альдегідів приводило лише до утворення азометинів на кшталт **4**, а використання підвищеної температури та інших розчинників давали продукти типу **6** або ж суміші продуктів **4-6** ($R^1=R^4=H$, $R^3=Me$). На прикладі використання ароматичних альдегідів, що не містять 2-ОН-групу, показано активуючий вплив цієї групи на перебіг гетероциклізації – ряд тетрагідропіримідинів **5c-g** було одержано при підвищеній температурі (умови **c**) з помірними виходами.



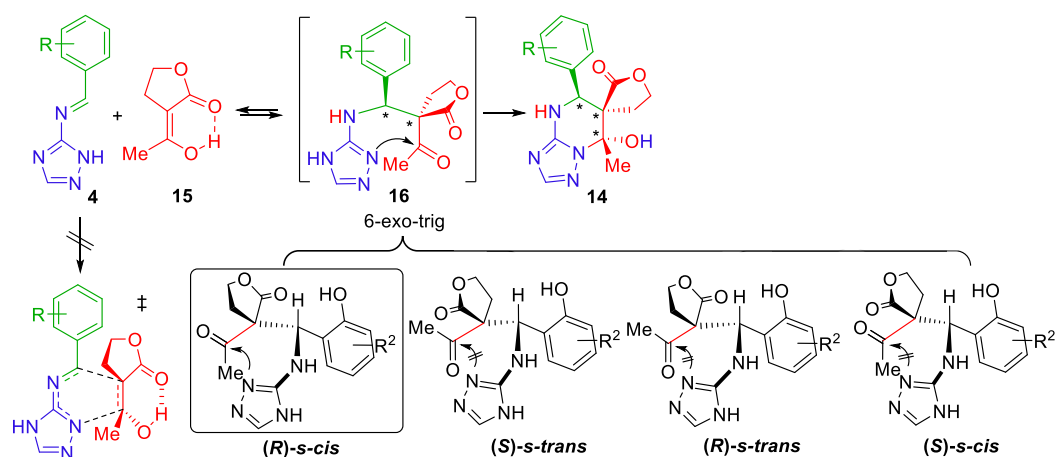
У жорстких умовах **d** вдалося отримати серію заміщених у триазольному фрагменті похідних (**7a-w**, $R^1 = \text{Alk, Ar, HetAr}$; $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$). Синтез серії також показав обмеження для цієї реакції: нам не вдалося отримати індивідуальні продукти перетворення за участю альдегіду **2d** ($R^2 = 2\text{-OH, 4-OMe}$) із амінотриазолами, що містять піридиновий цикл ($R^1 = 2\text{-Py, 3-Py, 4-Py}$). У цих випадках утворювалися лише відповідні азометини типу **4** (для $R^1 = 2\text{-Py}$ та 4-Py) або очікуваний продукт у суміші з азометином (для $R^1 = 3\text{-Py}$). Варіативність кетонів виявилася достатньо обмеженою. При використанні етилметилкетону селективність процесу була втрачена: одержана суміш ізомерів **8a-c**, яку було розділено за допомогою ВЕРХ. Сполуки **9** та **10** було виділено з низькими виходами з використанням ще більш жорстких умов (MW, 160°C , 40 min) і каталізатора $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. У цих випадках лише азометини типу **4** фіксувалися як побічні продукти, що може свідчити як на користь зниженої реакційної здатності відповідних заміщених кетонів, так і на користь рівноважного характеру процесу.

Застосування умов **e** виявилось придатним для реакції за участю ацетооцтового естеру: у випадку саліцилового альдегіду було отримано продукт **12a**. Ця сполука у розчинах $\text{DMSO-}d_6$ з часом зазнає інверсії центру C-6, яка, вірогідно, відбувається в середовищі основного розчинника за рахунок рухливості протону 6-CH, який знаходиться в α -положенні до карбонільної групи. З використанням бензальдегіду в м'яких умовах **f** та **e** було одержано аналогічні похідні **12c,d**. Показано, що 5-фенілтетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин **12d** в жорстких умовах **g** або **h** зазнає дегідратації з ретроциклізацією у відповідні 7-фенілпохідні **13** – продукти класичної направленості реакції Біджинеллі.

М'якість умов, що сприяють утворенню продуктів альтернативної спрямованості, свідчить про високу реакційну здатність вихідних компонент у цих конденсаціях, однак нестабільність продуктів типу (**12**) стоїть на заваді їх подальшому використанню. Для отримання стабільних та різноманітних продуктів альтернативної спрямованості було застосовано α -ацетилбутиролактон (3-ацетилдигідрофуран-2(3*H*)-он, **15**). При використанні саліцилових або 2-алкоксиальдегідів ($R^2 = 2\text{-OMe}$ або 2-OEt) продукти **14a-i** утворювалися

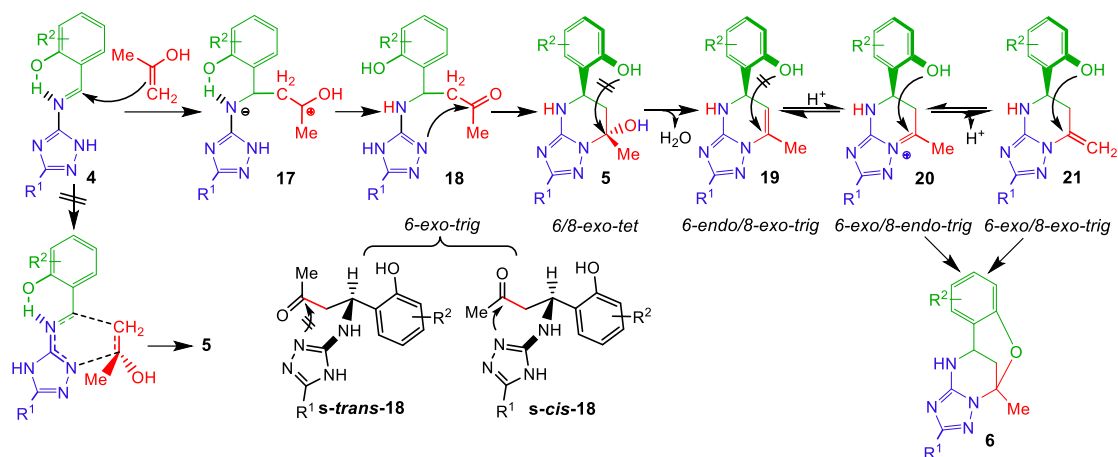
стереоселективно не лише у м'яких умовах *e*, але й у чистій воді без каталізатора (умови *f*) та необхідності додаткової очистки, і з більшим виходом, ніж в умовах *e*. Стереоселективність процесу різко втрачалася при використанні бензальдегіду. Подальший пошук привів до умов *i*, з використанням яких вдалося виділити індивідуальний продукт **14j** ($R^2 = H$).

Запропоновано механізм формування продукту **14**, який раціонально пояснює стереохімічні аспекти цього процесу.

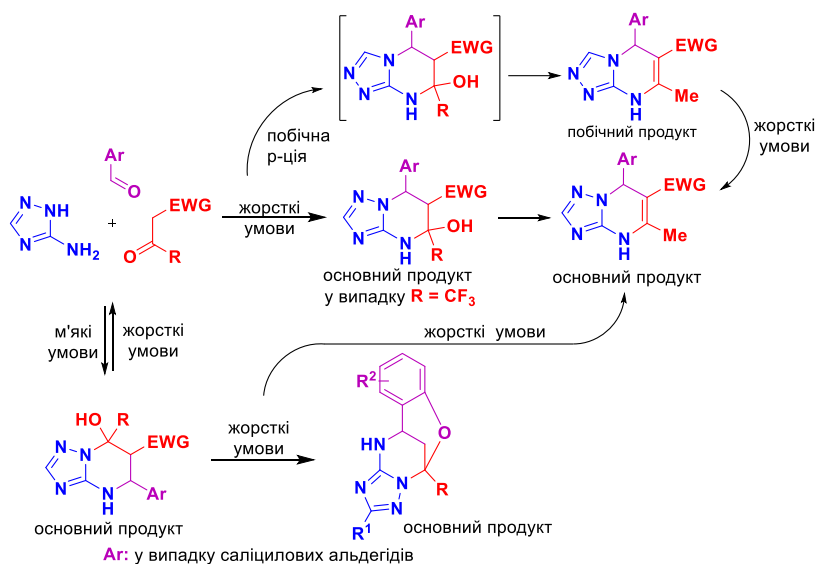


Стереоселективне утворення тетрагідропіримідинового циклу відбувається завдяки одночасному формуванню трьох хіральних центрів на стадії циклізації, яка контролюється сприятливістю нуклеофільної атаки та стеричним напруженням. З чотирьох можливих варіантів, атака в ротамері *(R)*-*s*-*cis* відбувається під сприятливим кутом між траєкторією наближення нуклеофілу до карбонільної групи та її площиною (кут Бюрге-Дунітца, $107 \pm 5^\circ$). Стеричний вплив є більшим за наявності замісника в положенні 2 бензальдегіду. Коли цей замісник відсутній, таке напруження зменшується, що приводить до більшої конформаційної гнучкості, тож за низької температури в умовах кінетичного контролю можливо утворення ще двох менш стабільних ізомерів, але за підвищеної температури вони здатні перетворюватися на більш стабільний основний продукт.

Механізм утворення бензоксадіазоцинових похідних також узгоджено з експериментальними даними, зокрема із впливом природи замісника на перебіг реакції.

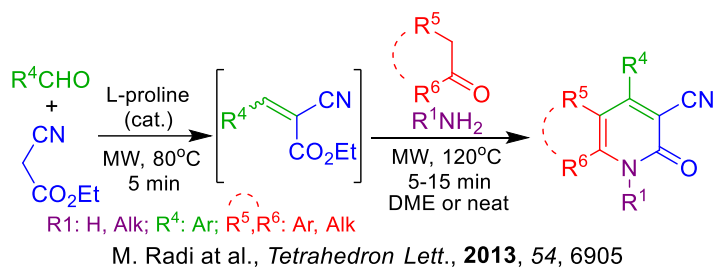


Таким чином, винайдення нової направленості перетворення базується на трьох із вищезначених принципів багатокомпонентного підходу: (1) *синтетичні попередники*, (3) *заміна реагентів* та (4) *залежність напрямку від умов*. Загальна схема шляхів вивченої модифікації реакції Біджинеллі із 3-аміно-1,2,4-триазолом:



3. Модифікація реакції Ганча

У варіаціях реакції Ганча, де роль СН-кислот відіграють карбонільні сполуки та метиленактивні нітрили, а роль С1-синтон відіграють похідні мурашиної кислоти – етилортоформіат

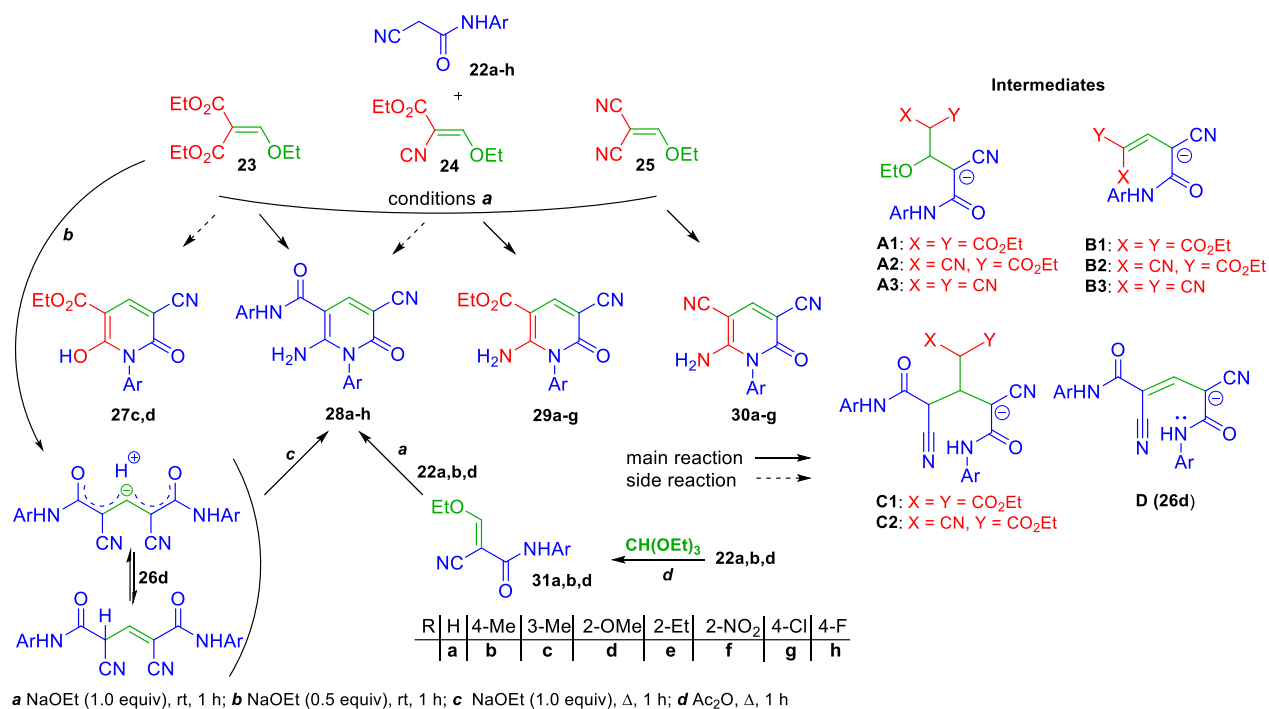


(підрозділ 3.1) і диметилформаміду диметилацеталь (DMFDMA, підрозділ 3.2), з використанням останнього найбільш повно вдалося втілити концепцію створення *модульних послідовностей реакцій* (принцип 2). «Етимологічний» зв'язок цього

підходу з реакцією Ганча відслідковується через відому в літературі несиметричну реакцію з використанням альдегідів та ціаноцтового естеру з подальшим *in situ* окисненням в похідні 2-піридону.

3.1. Використання ортомурашиного естеру. Як відомо з літератури, через доволі низьку реакційну здатність ортомурашиний естер потребує активації у реакціях з СН-кислотами, для якої використовується, наприклад, оцтовий ангідрид, у результаті чого отримують відповідні етоксиметиленові похідні СН-кислот. Останні здатні вступати у реакцію з СН-кислотами лише у присутності сильної основи. Така різниця в умовах призводить до того, що модифікована реакція Ганча не може здійснюватися через багатокомпонентний чи постадійний одnoreакторний формат реакції, але не потребує стадії окислення та у результаті дає вихід на значно більше структурне різноманіття продуктів реакції, ніж класична багатокомпонентна реакція Ганча.

Нами вивчено реакційний потенціал ціаноацетамідів **22** в реакціях з етоксиметиленовими похідними **23-25** в етанолі у присутності метилату натрію. У той час як реакція з похідним малононітрилу **25** очікувано відбувається з формуванням 2-піридонів **30**, аналогічне перетворення з похідними **24** та **23** приводить до подібних продуктів **27** та **29** лише частково і супроводжується трансфером етоксиметиленової ланки з формуванням продуктів **28**. При цьому продукт **28** є лише побічним у випадку похідної етилового естеру ціаноцтової кислоти **24**, однак стає основним у реакції з похідним діетилмалонату **23**.

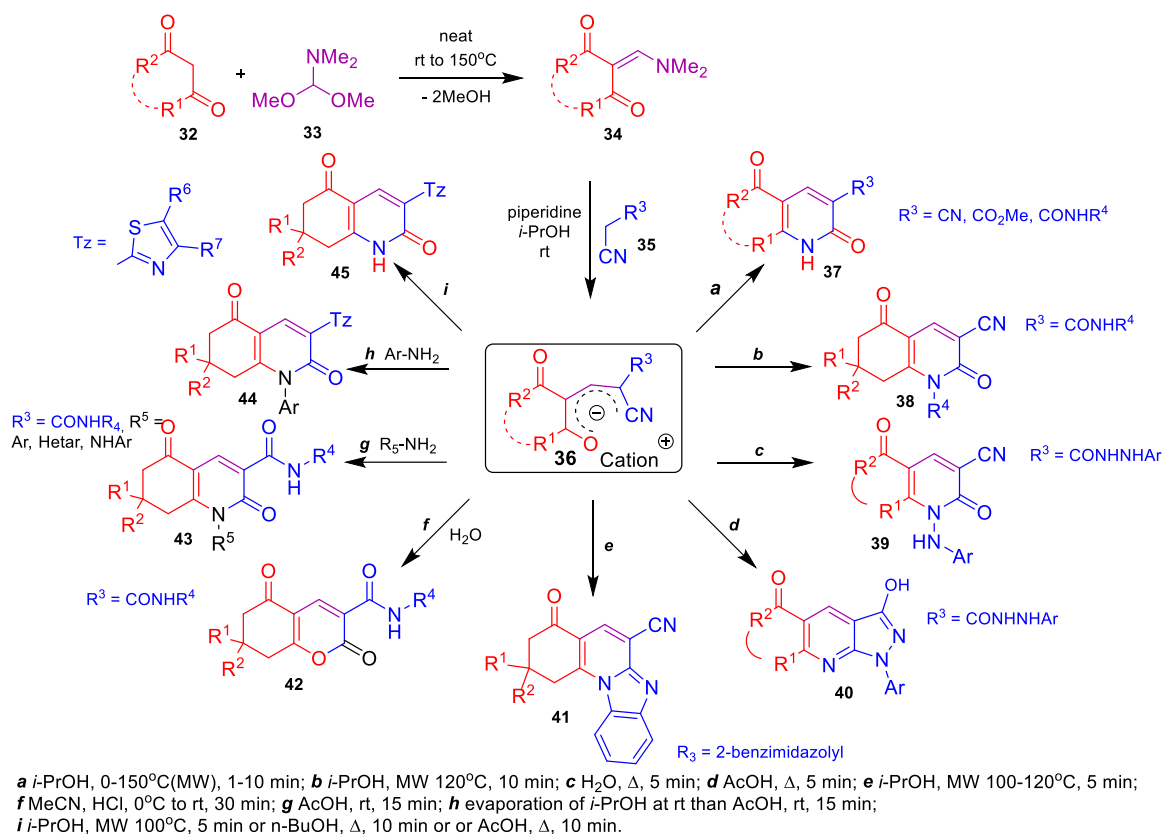


Зі зменшенням кількості етилату натрію у випадку ортометоксипохідної **22d** з **23** (умови **b**) вдалося виділити лінійний інтермедіат **D** (**26d**). Для розробки альтернативного шляху до сполук **28**, а також для моделювання однієї з можливих стадій реакції їхнього утворення були використані похідні етоксиметилену **31a,b,d**, реакція яких з ціаноацетамідами **22a,b,d** в тих же умовах **a** приводила до формування **28a,b,d**. Очікувані продукти **27**, **29** та **30** формуються через класичні sp^3 -інтермедіат **A** та sp^2 -**B**. Трансфер метинової ланки із формуванням сполук **28** може відбуватися за двома шляхами. Перші sp^3 -адукти Міхаеля **A1** та **A2** можуть відщеплювати естерні компоненти з утворенням етоксиметиленових похідних **31**, які у реакції з наступною молекулою ціаноацетаміду **22** через інтермедіат **D** перетворюються на продукти **28**. Інший шлях включає відщеплення етанолу з утворенням інтермедіату **B** та подальшу реакцію з ціаноацетамідом із формуванням sp^3 -інтермедіатів **C** та далі sp^2 -**D** (ретроприєднання Міхаеля) з наступною циклізацією у сполуки **28**. Хоча обидва механізми трансферу не суперечать формальній хімічній логіці, останній включає додаткове утворювання sp^3 -інтермедіатів **C1** та **C2**, що хоч і не узгоджується з принципом бритви Оккама, але й не може бути відкинуто остаточно. Виходячи із запропонованої схеми, можна пояснити, чому очікувані продукти **27** утворюються у малих кількостях, продукти

29 є основними, але супроводжуються домішками **28**, а синтез **30** відбувається селективно. Очевидно, що циклізація піридонового циклу за естерною групою в sp^2 -інтермедіатах **B1** та **B2** ускладнена: у сильно лужному середовищі всі п'ять атомів карбону аніонів мають sp^2 -гібридизацію і у сплюсненій структурі утруднена атака NH на карбонільну групу за сприятливої траєкторії (під кутом Бюрге-Дунітца, $107\pm 5^\circ$). Тому цей процес стає можливим лише як побічний у випадку етоксиметиленової похідної маленового естеру **23** і не спостерігається у випадку ціаноцтового естеру **24** (де конкуренцію виграє циклізація за нітрильною групою). Натомість реалізація проходить через трансфер етоксиметиленової ланки. З літератури відомо, що у випадку, коли інтермедіати типу **B2** не мають подвійного зв'язку у про-циклічному фрагменті (коли альдегіди або кетони використовуються як C1-синтон замість етилортоформіату), циклізація піридинового циклу відбувається виключно за естерною групою.

Таким чином з використанням ортомурашиного естеру вдається розширити межі застосування підходу Ганча, але лише у форматі постадійних реакцій.

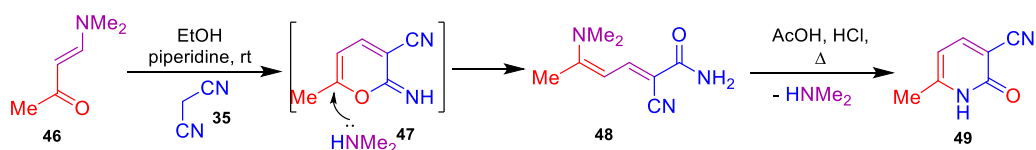
3.2. Використання диметилформаміду диметилацеталю (DMFDMA). У порівнянні з ортомурашиним естером DMFDMA виявляє високу реакційну здатність у реакціях з СН-кислотами. Реакція 1,3-дикарбонільної сполуки **32** з ДМФДМА **33** відбувається при кімнатній температурі протягом 5 хвилин для більшості похідних 1,3-циклогексанону. Ациклічні та гетероциклічні 1,3-дикарбонільні сполуки вимагають більш високої температури для одержання енамінів **34**, першого двокомпонентного універсального інтермедіату. Завдяки відсутності розчинника ці енаміни можна використовувати у наступних багатокомпонентних реакціях без виділення в однореакторному форматі для створення нових *модульних послідовностей реакцій* (принцип 2).



Реакцією циклічних або ациклічних енамінів **34** із серією метиленактивних нітрилів **35** у присутності каталітичних кількостей піперидину одержано похідні 2-піридону **37** (Шлях *a*). Виходячи з циклічних енамінів **34** та нітрилів **35** при кімнатній температурі можна отримувати трикомпонентні поліфункціональні інтермедіати, солі діенолятів **36**. Ці сполуки були виділені з високими виходами з різними замісниками та катіонами. Реакційну здатність їхніх функціональних груп (енольної, карбонільної, ціано- та амідної групи) використано в цій роботі у *модульних послідовностях* (принцип 2) для створення нових гетероциклізацій. Можливість виділення таких солей в індивідуальному стані дозволила не тільки визначити будову цих сполук та дослідити шляхи їхніх перетворень, а й знайти певні умови для бажаного селективного перетворення та надалі застосовувати ці умови у модульних послідовностях в однореєкторному форматі. Так, зупинка реакції **34** + **35** на стадії утворення енолів **36** та обробка реакційної суміші піперидином у присутності води дозволяє перенаправити процес у бік формування *N*1-заміщених 3-тетрагідрохінолінкарбонітрилів **38** (Шлях *b*). Перемикання між двома шляхами контролюється основністю реакційної суміші, де більш основні умови активують

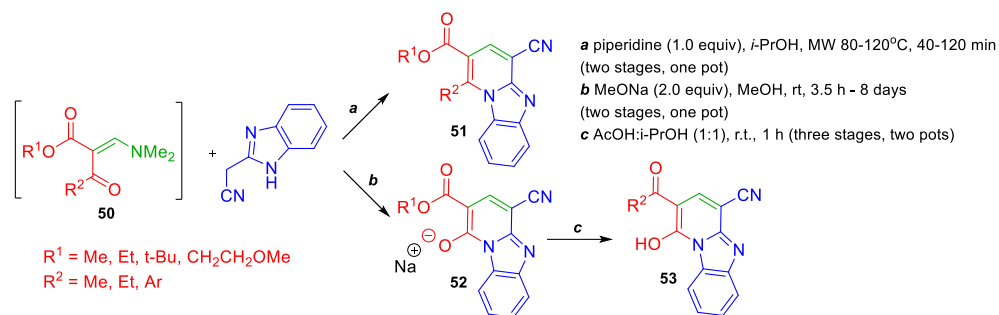
амідну групу, залучаючи її до гетероциклізації. Однак підвищена нуклеофільність функції R^3 також може сприяти такому перемиканню. Так, реакції енолів **36**, що містять гідразидну групу (R^3), у воді при кип'ятінні (Шлях *c*) або в AcOH при кімнатній температурі (Шлях *d*) проходять в обох випадках за участю гідразидної групи з утворенням продуктів **39** і **40** відповідно. Цікаво, що бензімідазолільний фрагмент виявився настільки реакційноздатним (Шлях *e*), що неможливо було зупинити реакцію на стадії утворення еноляту або залучити ціаногрупу до циклізації: за всіх застосованих умов продуктами реакції були лише похідні **41**. Застосування додаткових реагентів дає можливість проводити інші перетворення. Так, реакція з водою у присутності сильної кислоти (Шлях *f*) приводить до утворення хромен-3-карбоксамідів **42**, тоді як реакція з (гетеро)ароматичними амінами в оцтовій кислоті або застосування гідрохлоридів арилгідрозинів у воді (Шлях *g*) забезпечують синтез *N*1-заміщених похідних 3-хінолінкарбоксаміду **43**. Для перетворення **36** → **43** вихідні еноляти **36** були виділені з реакційної суміші. З використанням 2-(тіазол-2-іл)ацетонітрилів (**35**) було показано можливість отримувати *N*1-заміщені (**44**) похідні в одnoreакторному форматі із заміною розчинника (Шлях *h*). Синтез 3-тіазол-похідних **45** (шлях *i*) було здійснено із виділенням енолятів **36**, а також одnoreакторно.

Наявність циклічного фрагмента є вирішальною для стабілізації енолятів **36**, адже за його відсутності такі проміжні продукти мають тенденцію циклізуватися у 2-імінопірани (**47**) та реагувати з утвореним *in situ* діетиламіном, утворюючи амід типу **48**. Циклізація такого амиду у 2-піридон **49** здійснюється за більш жорстких умов, таким чином моделюючи кінцеву стадію механізму приєднання нуклеофіла, розкриття та закриття циклу (ANRORC), запропонованого для такого замикання кільця 2-піридону.

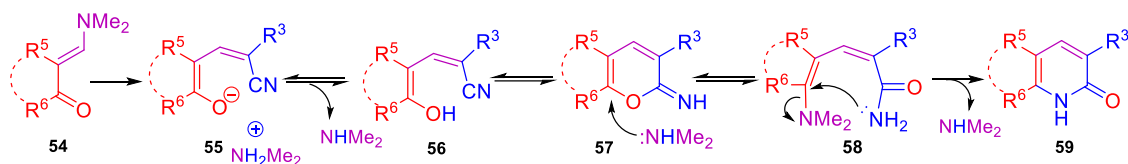


Ациклічні енаміни **50** реагують з 2-ціанометилбензімідазолом за двома напрямками у знайдених умовах *d* та *e* з формуванням, відповідно, продуктів **51** и

солей **52**, нейтралізація яких приводить до **53**. Таким чином у випадку цього метиленактивного нітрилу варіювання умов реакції не дозволило залучити ціаногрупу до участі у гетероциклізації через високу реакційну здатність імідазольного фрагменту. При цьому дивергенція перетворення у різних умовах відбувається за рахунок конкурентної участі естерної та карбонільної груп у гетероциклізації.



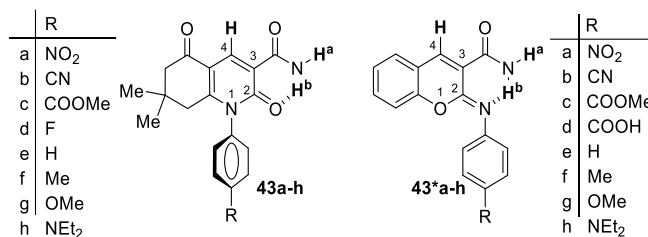
Підґрунтям для створення описаних у роботі *модульних послідовностей реакцій* стало розуміння механізмів вивчених реакцій. Найбільш дискусійний з них ANRORC механізм підтверджується через виділення інтермедіатів та моделювання окремих стадій перетворення.



Структурні аналоги всіх проміжних сполук в запропонованій схемі (**55-58**) були виділені та охарактеризовані як окремі речовини. Кільцево-ланцюгове таутомерне перетворення між **56** та **57** та відносну стабільність таутомерних форм промодельовано в роботі за допомогою методів квантової хімії. Це продемонструвало аналогію відносної стабільності таутомерних форм та поведінки 2-імінопіранів **57** (які не було виділено у разі аліфатичних карбоциклів $\text{R}^5\text{-R}^6$) з відповідними 2-імінокумаринами, відомими сполуками, в яких $\text{R}^5\text{-R}^6$ є ароматичним циклом. Запропонована схема дозволила закрити дискусію, що до цього точилася у літературі стосовно перетворень типу **54** $\rightarrow$ **59**.

3.3. Прояви водневого зв'язку, утвореного первинною амідною групою,

були досліджені в двох систематичних рядах **43a-h** та **43*a-h**. У спектрах ^1H ЯМР розчинів цих сполук у $\text{DMSO}-d_6$ спостерігається нееквівалентність протонів H^a та H^b . На відміну від бензаміду, в



молекулі якого немає внутрішньомолекулярного Н-зв'язку, різниця хімічних зсувів цих протонів значно збільшується при переході до розчинів у CDCl_3 . Положення сигналу протона, який не утворює внутрішньомолекулярний Н-зв'язок (H^a), більшою мірою залежить від зовнішніх факторів, таких як природа розчинника та концентрація сполуки. У той же час хімічний зсув протона H^b , що зміщений у слабкіші поля, значно залежить від міцності внутрішньомолекулярного Н-зв'язку, на який впливає такий внутрішній фактор як електронна природа замісника R. Вплив замісника на хімічний зсув протона H^b більш ефективний у середовищі CDCl_3 , де водневий зв'язок сильніший, ніж у $\text{DMSO}-d_6$. Значення $\Delta\delta(\text{H}) = \delta(\text{H}^b) - \delta(\text{H}^a)$ запропоновано як простий порівняльний спектральний показник міцності внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в цих та подібних сполуках. З використанням серії модельних реакцій з електрофілами вивчено вплив внутрішньомолекулярного Н-зв'язку на реакційну здатність амідної групи. Також водневий зв'язок сповільнює реакцію, коли у ході реакції його розрив відбувається на стадії, яка лімітує загальну швидкість усього процесу. У разі, коли цей зв'язок зберігається у ході перетворення, його зміцнення сприяє процесу через збільшення електронної густини на амідному атомі азоту.

ВИСНОВКИ

У роботі розроблено новий принцип створення багатокомпонентних реакцій – *модульні послідовності реакцій*, та розвинуто раніше відомий підхід через послідовну заміну реагентів у багатокомпонентних реакціях, який реалізовано з одержанням нових типів продуктів.

1. Контрольоване мікрохвильове випромінення є ефективним інструментом для розробки оптимальних умов нових реакцій синтезу і модифікації гетероциклів (Висновки 1.1. – 1.3.).

1.1. Селективне *N3*-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі

а) Селективне *N3*-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі швидко відбувається в середовищі ацетонітрилу у присутності триетиламіну як основи та DMAP як каталізатора з використанням надлишку ангідридів аліфатичних та ароматичних кислот при температурах 100-180°C залежно від будови субстрату й ангідриду.

б) Аналогічна реакція з хлорангідридами кислот відбувається у присутності триетиламіну при 180°C, але не потребує використання каталізатора (DMAP) та надлишку реагенту.

в) У випадку використання ангідридів бензойних кислот спостерігається побічне утворення *N1,N3*-діацильованих похідних дигідропіримідину, які у присутності води в умовах мікрохвильового нагріву перетворюються на цільові продукти *N3*-ацилювання.

г) Вода виступає як ефективний гомогенний скавенджер для очищення реакційної суміші від надлишку ацилюючого реагенту та побічного продукту.

1.2. Модифікація реакції Біджинеллі з використанням гуанідину як 1,3-бінуклеофілу

а) Синтез похідних 2-аміно-5,6-дигідро-3*H*-піримідин-4-онів здійснено реакцією заміщених бензальдегідів, кислоти Мелдрума та карбонату гуанідину, яка у середовищі DMF в умовах мікрохвильового та традиційного нагріву проходить з розщепленням 1,3-діоксанової ланки і декарбоксилюванням.

б) Одержані аміни реагують з ацилюючими реагентами різних типів із селективним утворенням *N2*-ацилпохідних.

1.3. Модифікація реакції Біджинеллі, в якій всі три компоненти замінено синтетичними еквівалентами:

а) 2-Оксоальдегіди реагують з 1,3-дикарбонільними сполуками та похідними 2-амінопіридину або 2-амінопіримідину в трьох типах умов з використанням

мікрохвильового нагріву та екологічно безпечних розчинників (вода, етанол, оцтова кислота) з утворенням заміщених імідазо[1,2-*a*]піри(мі)динів.

б) На відміну від альдегідів у класичній реакції Біджинеллі, 2-оксоальдегіди реагують як 1,2-біелектрофіли. Також карбонільні функції 1,3-дикарбонільних сполук не беруть безпосередньої участі у гетероциклізації, що приводить до формування імідазольного фрагмента замість піримідинового.

с) За даними рентгеноструктурного аналізу отримані імідазо[1,2-*a*]азини існують у цвітер-іонній формі у кристалічній фазі.

2. Нова альтернативна направленість у варіації реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів і α -карбонільних СН-кислот спостерігається у спирті з каталізом сильною кислотою і приводить до формування похідних 5-арил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу, які мають аномально високу стабільність фрагмента третинного карбінолу. Всебічне вивчення нової направленості конденсації засвідчило наступні факти:

а) Трикомпонентна реакція з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону в умовах кінетичного контролю (нагрівання при 40°C) проходить стереоселективно і приводить до формування похідних 5-(2-гідроксиарил)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу, а в умовах термодинамічного контролю (мікрохвильовий нагрів при 150°C) відбувається дегідратація з формуванням естерної ланки у каркасній структурі похідних 5-метил-11,12-дигідро-5*H*-5,11-метанобензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцину.

б) За відсутності *орто*-ОН-групи у вихідних альдегідах синтез похідних 5-арил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу потребує нагрівання до 125°C, що свідчить про суттєвий вплив цього *орто*-замісника на перебіг перетворення.

с) Використання інших кетонів окрім ацетону, а саме: метилетилкетону, метил-*ізо*-пропілкетону та *n*-метилацетофенону, також можливе, але такі варіації призводять до знижених виходів, вони обмежені формуванням позиційних та

стереоізомерів (у випадку метилетилкетону), а також необхідністю застосовувати підвищені температури і спеціальний каталізатор – трифлат скандію.

d) Етил- та метилацетоацетат у м'яких умовах також реагують з утворенням відповідних 5-арилтетрагідропіримідин-7-олів з естерною групою у положенні 6, за рахунок чого підвищується рухливість протону 6-CH, що обумовлює епімерізацію цих сполук у розчинах у DMSO- d_6 .

e) За відсутності *орто*-ОН-групи в арильному заміснику 5-арил-7-гідрокси-7-метил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилати дегідратуються з перегрупуванням, утворюючи відповідні 7-арил-5-метил-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилати, раніше описані у літературі.

f) Заміна ацетоацетатів на α -ацетилбутиролактон у подібних перетвореннях дозволяє отримувати похідні 5'-арил-7'-гідрокси-5'-7'-метил-4,4',5,5'-тетрагідро-2*H*,7'*H*-спіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин]-2-ону, формування яких відбувається стереоселективно у воді без каталізатора за умови наявності 2-гідрокси- або 2-алкоксигрупи у вихідному альдегіді.

g) Формування 5-арилтетрагідропіримідин-7-олів у всіх випадках відбувається стереоселективно, при чому зберігається *цис*-розташування арильного та метильного замісників, відповідно, у положеннях 5 та 7, що є стереохімічним маркером альтернативної направленості циклізації.

h) Винятком є реакція бензальдегіду, α -ацетилбутиролактону та 3-амінотриазолу у воді при кімнатній температурі, де утворюються три стереоізомерні продукти, однак при проведенні цієї реакції в етанолі при кип'ятінні у присутності кислоти висока стереоселективність відновлюється.

i) Знайдені експериментальні факти узгоджуються із запропонованим механізмом формування тетрагідропіримідинового циклу за альтернативною направленістю, в якому спочатку альдегід з 3-амінотриазолом утворюють азометин, атом карбону якого піддається атаці sp^2 -гібридизованим карбоном енольної форми α -карбонільної СН-кислоти, а наступна циклізація ациклічного інтермедиату з утворенням тетрагідропіримідину проходить з високим ступенем стереоконтролю за

рахунок стеричних обмежень траєкторії атаки ендоциклічного атому азоту триазолу на карбонільну групу.

3. На прикладі модифікації несиметричної конденсації Ганча з використанням модульної послідовності реакцій α -карбонільних СН-кислот і DMFDMA і далі з метиленактивними нітрилами розроблено методологію підвищення дивергентності багатокомпонентної реакції за рахунок фіксації утворення реакційноздатних трикомпонентних інтермедіатів, солей діенолятів, які на наступній стадії перетворюються на різні продукти залежно від використаних умов та реагентів.

а) Проміжні діеноляти, стабілізовані делокалізацією негативного заряду поміж електрон-акцепторними групами та наявністю циклічного, та більшою мірою ароматичного гетероциклічного фрагменту у вихідній α -карбонільній СН-кислоті, можуть бути виділені в індивідуальному стані з органічними та неорганічними катіонами.

б) Перетворення проміжних діенолятів можна здійснювати як із виділенням цих інтермедіатів, так і в однореакторному форматі, що приводить до більших виходів; так, з використанням *N*-заміщених ціаноацетамідів за однореакторними методиками було отримано ряди різноманітних 2-піридон-3-карбоксамідів, *N*1-заміщених 3-ціано-2-піридонів, 2-пірон-3-карбоксамідів та *N*1-заміщених 2-піридон-3-карбоксамідів.

с) Застосування *N*1-арилзаміщених 2-піридон-3-карбогідразидів за цією методологією дозволяє отримати *N*1-ариламінозаміщені 2-піридон-3-карбонітрили та *N*1-арилзаміщені 2-піридон-3-карбгідрази як очікувані продукти, а також неочікувані похідні *N*1-арил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-олу.

д) При використанні 2-ціанометил-1,3-тіазолів, які не мають реакційноздатних функціональних груп у гетероциклічній ланці, реакції гетероциклізації відбуваються виключно за участю ціаногрупи, що дає можливість отримувати похідні *N*1-незаміщеного 3-триазоліл-2-піридону, а через виділення або фіксацію у реакційній суміші їхніх енолятних інтермедіатів реакцією з анілінами вдалося синтезувати похідні *N*1-арил-3-триазоліл-2-піридонів.

е) Використання 2-ціанометилбензімідазолу: завдяки високій реакційній здатності атому азоту імідазольного циклу всі реакції циклізації відбуваються за його участі, а нітрильна група залишається незайманою. З тієї ж причини не вдається виділити або хоча б зафіксувати проміжні еноляти у даному випадку: реакцією циклічних 1,3-дикарбонільних сполук з DMFDMA і далі з 2-ціанометилбензімідазолом вдалося отримати лише похідні 6-ціанотетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хіноліну.

ф) У випадку ациклічних 1,3-дикарбонільних сполук (похідних ацетооцтового естеру) залежно від умов можна отримувати як похідні естерів, 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилати, так і 1-гідрокси-4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридини – продукти альтернації перетворення за рахунок конкурентної участі естерної та карбонільної груп у гетероциклізації.

г) Різниця між положеннями сигналів ЯМР ^1H первинних амідних протонів є простим відносним спектральним індексом міцності внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, утвореного протоном амідної групи.

h) У рядах *N*1-арил-2-піридон-3-карбоксамідів та їхніх аналогів, 2-арилімінокумарин-3-карбоксамідів, міцність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку змінюється залежно від природи замісника в арильному фрагменті. Цей ефект яскраво виражено у ряді кумаринів, де існує безпосередня кон'югація арильного фрагменту з протон-приймаючою групою, але він також помітний і за відсутності такої кон'югації у випадку 2-піридонів, а отже, поляризація арильного кільця здатна спричинювати вплив на протон-приймаючу групу крізь простір.

і) Вплив внутрішньомолекулярного водневого зв'язку на реакційну здатність амідної групи у відношенні до електрофілів залежить від шляху реакції: швидкість різко знижується, коли розрив водневого зв'язку відбувається на стадії, що визначає швидкість. Проте в іншому випадку посилення водневого зв'язку сприяє реакції, збільшуючи електронну густину на атомі азоту амідної групи.

ж) Механізм формування 2-піридонового циклу за участю ціаногрупи та енольного фрагмента включає утворення 2-імінопіранового інтермедіату та його розкриття під дією діалкіламіну, який далі відщеплюється у результаті

внутрішньомолекулярної атаки амідної групи (механізм на кшталт перегрупування Діпрота).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у фахових наукових виданнях України

1. Two-stage one-pot interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole / M. A. Vodolazhenko, A. E. Mykhailenko, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія" – 2017. – Vol. 29, № 52. – P. 31-45. (*Участь у постановці задачі, в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою М.О. Водолаженко.*)

Глави колективних монографій

2. Adventures in microwave-assisted organic synthesis: Contributions from the Kappe laboratory 2000-2005 / C. O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger, G. Strohmeier, R. Perez, O. I. Zbruyev, N. Stiasni, P. Walla, **N. Gorobets**, B. Yousefi, N. Mont, B. Desai, A. Lengar, K. Krascenicsova, S. Garbacia, B. Khanetskyu, T. N. Glasnov, J. M. Kremsner, S. A. G. Da // NATO Sci. Ser., II – Springer, 2008. – P. 225-251. (*Участь у науковій роботі лабораторії 2002-2003 років.*)

3. 1.2 Reactions involving a carbonyl compound as electrophilic component 1.2.1 With an amine or analog as nucleophilic component 1.2.1.1 Third component 1,3-dicarbonyl compound (with ureas: Biginelli reaction) / V. A. Chebanov, **N. Y. Gorobets**, Y. V. Sedash // Science of Synthesis. Multicomponent Reactions 1 – Stuttgart - New-York.: Georg Thieme Verlag KG, 2014. – P. 29-66. (*Участь у постановці завдання, в аналізі літератури, написання частини огляду.*)

4. Multicomponent-switched reactions in synthesis of heterocycles / V. A. Chebanov, S. M. Desenko, V. V. Lipson, **N. Y. Gorobets** // Multicomponent Reactions towards Heterocycles – 2022. – P. 287-338. (*Участь у постановці завдання, в аналізі літератури, написання частини огляду.*)

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

5. High-throughput synthesis of *N*3-acylated dihydropyrimidines combining microwave-assisted synthesis and scavenging techniques / D. Dallinger, **N. Y. Gorobets**, C. O. Kappe // Org. Lett. – 2003. – Vol. 5, № 8. – P. 1205-1208. (Scopus, WoS, Q1. *Оптимізація методики синтезу та виділення продуктів.*)
6. Microwave-assisted scavenging of electrophiles utilizing polymer-supported sequestration reagents. Application to the synthesis of *N*3-acylated dihydropyrimidine libraries / D. Dallinger, **N. Y. Gorobets**, C. O. Kappe // Mol. Divers. – 2003. – Vol. 7, № 2-4. – P. 229-245. (Q4. *Оптимізація методики синтезу та виділення продукту, участь у написанні статті.*)
7. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries / **N. Y. Gorobets**, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe // Tetrahedron – 2004. – Vol. 60, № 39. – P. 8633-8644. (Q1. *Постановка завдання, основна експериментальна робота, аналіз результатів, написання статті.*)
8. An easy access to 2-amino-5,6-dihydro-3*H*-pyrimidin-4-one building blocks: the reaction under conventional and microwave conditions / K. S. Ostras, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko, V. I. Musatov // Mol. Divers. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. 483-489. (Q2. *Постановка завдання, аналіз результатів, написання статті.*)
9. An efficient synthesis of *N*1-substituted 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxamide *via* enolate salts / S. A. Yermolayev, **N. Y. Gorobets**, E. V. Lukinova, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, S. M. Desenko // Tetrahedron – 2008. – Vol. 64, № 20. – P. 4649-4655. (Q1. *Початкові експерименти, постановка завдання, участь в аналізі результатів, написанні статті, керівництво роботою С.А. Єрмолаєва.*)
10. Structure of the intermediate in the synthesis of 6-methyl-2-oxo-1, 2-dihydropyridine-3-carbonitrile / **N. Y. Gorobets**, Y. V. Sedash, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, S. A. Yermolayev, S. M. Desenko // ARKIVOC – 2009. – № xiii. – P. 23-30. (Q3. *Початкові експерименти, постановка завдання, участь в аналізі результатів, написанні статті, керівництво роботою С.А. Єрмолаєва.*)

11. One hundred years of Meldrum's acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives / V. V. Lipson, **N. Y. Gorobets** // Mol. Divers. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 399-419. (Q2. *Участь у постановці завдання, в аналізі літератури, написання частини огляду.*)
12. Rapid three-step one-pot microwave-assisted synthesis of 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile library / S. A. Yermolayev, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 44-46. (Q1. *Початкові експерименти, постановка завдання, участь в аналізі результатів, написанні статті, керівництво роботою С.А. Єрмолаєва.*)
13. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component / **N. Y. Gorobets**, Y. 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 Lett. – 2010. – Vol. 51, № 16. – P. 2095-2098. (Q1. *Участь у постановці завдання, аналізі результатів та написанні статті, синтез ключових сполук, керівництво роботою Ю.В. Седаша.*)
14. Reactions of diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate with 2-cyanoacetanilides: unexpected transfer of the ethoxymethylene moiety / V. P. Tkachova, **N. Y. Gorobets**, R. P. Tkachov, O. D. Dyachenko, E. B. Rusanov, V. D. Dyachenko // ARKIVOC – 2010. – № xi. – P. 254-264. (Q3. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті, керівництво стажуванням В.П. Ткачової.*)
15. Pathways for cyclizations of hydrazine-derived 2-(2-cyanovinyl)-3-oxo-cyclohex-1-ene enolates / S. A. Yermolayev, **N. Y. Gorobets**, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, N. E. Leadbeater // Tetrahedron – 2011. – Vol. 67, № 16. – P. 2934-2941. (Q1. *Постановка завдання, участь в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою С.А. Єрмолаєва.*)
16. Difference between ^1H NMR signals of primary amide protons as a simple spectral index of the amide intramolecular hydrogen bond strength / **N. Y. Gorobets**, S. A. Yermolayev, T. Gurley, A. A. Gurinov, P. M. Tolstoy, I. G. Shenderovich, N. E. Leadbeater // J. Phys. Org. Chem. – 2012. – Vol. 25, № 4. – P. 287-295. (Q2.

Постановка завдання, синтез ^{15}N -похідних, частина ЯМР-експериментів, аналіз результатів, написання статті, керівництво роботою С.А. Єрмолаєва.)

17. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile / Y. V. Sedash, **N. Y. Gorobets**, V. A. Chebanov, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, S. M. Desenko // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2, № 17. – P. 6719-6728. (Q1. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті, керівництво роботою Ю.В. Седаша.*)

18. Competing transformations of 2-cyanoacetanilides in reactions with derivatives of ethoxymethylenemalonic acid / V. P. Tkachova, **N. Y. Gorobets**, R. P. Tkachov, V. I. Musatov, V. D. Dyachenko // ARKIVOC – 2012. – № vi. – P. 398-411. (Q3. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті, керівництво стажуванням В.П. Ткачової.*)

19. Application of stable fused dienolates for diversity oriented synthesis of 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromene-3-carboxamides / M. A. Vodolazhenko, **N. Y. Gorobets**, S. A. Yermolayev, V. V. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 1106-1111. (Q1. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті, керівництво роботою М.О. Водолаженко.*)

20. Three-component reaction of a 2-aminoazine, a 2-oxoaldehyde, and a cyclic 1,3-dicarbonyl compound for the synthesis of smidazo[1,2-a]azine derivatives / V. A. Peshkov, A. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, K. Van Hecke, L. L. Zamigaylo, E. V. Van der Eycken, **N. Y. Gorobets** // ACS Comb. Sci. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 535-542. (Q1. *Початкові експерименти, постановка завдання, участь в аналізі результатів, написанні статті.*)

21. 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. Y. Gorobets**, Y. V. Sedash, M. Gümüş, S. M. Desenko // Molbank – 2016. – Vol. 2016, № 2. – P. M898. (Q4. *Початкові експерименти, участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті та керівництво роботою Ю.В. Седаша.*)

22. Synthesis of highly substituted 2-pyridones (microreview) / M. A. Vodolazhenko, **N. Y. Gorobets** // Chem. Heterocycl. Comp. – 2016. – Vol. 52, № 11. – P. 894-896. (Q4.

Постановка задачі, участь в аналізі літератури та написанні огляду, керівництво роботою М.О. Водолаженко.)

23. A quantum chemical approach towards understanding stability and tautomerism of 2-imino-2H-pyran derivatives / M. A. Vodolazhenko, **N. Y. Gorobets**, O. A. Zhikol, S. M. Desenko, O. V. Shishkin // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6, № 57. – P. 52201-52211. (Q1. *Участь у постановці задачі, в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою М.О. Водолаженко.)*)

24. A modified Biginelli reaction toward oxygen-bridged tetrahydropyrimidines fused with substituted 1,2,4-triazole ring / M. K. Gümüş, **N. Y. Gorobets**, Y. V. Sedash, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Comp. – 2017. – Vol. 53, № 11. – P. 1261-1267. (Q3. *Початкові експерименти, участь у постановці завдання, в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою Ю.В. Седаша*)

25. 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. Y. Gorobets**, Y. V. Sedash, S. V. Shishkina, S. M. Desenko // Tetrahedron Lett. – 2017. – Vol. 58, № 35. – P. 3446-3448. (Q2. *Початкові експерименти, участь у постановці завдання, в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою Ю.В. Седаша.*)

26. (5S,7R)-5-Aryl-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ols as products of three-component condensation / S. A. Komykhov, A. A. Bondarenko, V. I. Musatov, M. V. Diachkov, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Comp. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 378-380. (Q3. *Участь у постановці завдання.*)

27. One-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyridine derivatives in aqueous conditions / M. A. Vodolazhenko, A. E. Mykhailenko, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54, № 1. – P. 753-757. (Q4. *Початкові експерименти, постановка задачі, участь в аналізі результатів та написанні статті, керівництво роботою М.О. Водолаженко.)*

28. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 7-ethoxy-5-methyl-2-(pyridin-3-yl)-11,12-dihydro-5,11-methano[1,2,4]triazolo[1,5-c][1,3,5]benzoxadiazocine / E. Aydemir, S. Kansiz, M. K. Gumus, **N. Y. Gorobets**, N. Dege // Acta Cryst. Sect. E – 2018. – Vol.

74, № 3. – P. 367-370. (Q4. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті.*)

29. Structural features of 7-methoxy-5-methyl-2-(pyridin-3-yl)-11,12-dihydro-5,11-methano[1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]benzoxadiazocine: Experimental and theoretical (HF and DFT) studies, surface properties (MEP, Hirshfeld) / M. K. Gümüş, S. Kansız, E. Aydemir, **N. Y. Gorobets**, N. Dege // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol. 1168, – P. 280-290. (Q3. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті.*)

30. Dihydroazolopyrimidines: Past, present and perspectives in synthesis, green chemistry and drug discovery / S. M. Desenko, **M. Y. Gorobets**, V. V. Lipson, Y. I. Sakhno, V. A. Chebanov // Chem. Rec. – 2024. – Vol. 24, № 2. – P. e202300244. (Q1. *Участь у постановці завдання, в аналізі літератури, написання частини огляду.*)

31. Microwave-assisted synthesis of 5-substituted 3-amino-1,2,4-triazoles from aminoguanidine bicarbonate and carboxylic acids / M. K. Gümüş, **M. Y. Gorobets**, N. Uludag // Processes – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. 573. (Q2. *Участь у постановці завдання, в аналізі результатів, написанні статті.*)

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації

32. S. A. Yermolayev, **N. Y. Gorobets**, E. V. Lukinova, S. M. Desenko, S. V. Shishkina / Synthesis of 7,8-dihydroquinoline-2,5-dione derivatives and their structural features // *International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2006 р.)*, CNCH-2006. – P. 35.

33. Y. V. Sedash, **N. Y. Gorobets**, S. V. Shishkina, S. M. Desenko / The structure of an intermediate in the synthesis of 3-cyano-6-methyl-2-pyridone // *International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2006 р.)*, CNCH-2006. – P. 210.

34. **Н. Ю. Горобец**, С. А. Ермолаев, Т. Гюрлей, С. М. Десенко / Количественная оценка влияния внутримолекулярной водородной связи на реакционную способность в 2-арилиминокумарин-3-карбоксамидах // *XXI Українська конференція з органічної хімії (Чернігів, 2007 р.)*, Тези доповідей. – С. 136.

35. С. А. Ермолаев, **Н. Ю. Горобець**, С. М. Десенко / Синтез библиотеки соединений производных 1,2,5,6,7,8-гексагидро-2,5-диоксо-3-карбонитрилов // *XXI Українська конференція з органічної хімії (Чернігів, 2007 р.)*, Тези доповідей. – Р. 162.
36. М. А. Vodolazhenko, S. A. Yermolaev, **N. Y. Gorobets**, O. A. Zhikol, S. M. Desenko / Transformations of 2-cyano-3-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-enyl)acrylamide derived enoles in presence of water // *V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2009 р.)*, CNCH-2009. – Р. P-151.
37. М. О. Водолаженко, **М. Ю. Горобець**, С. М. Десенко / Шляхи перетворень похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолятів у воді // *XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.)*, Збірка тез. – Р. 84.
38. С. А. Ермолаєв, **М. Ю. Горобець**, О. В. Шишкін, С. В. Шишкіна, N. Leadbeater / Гетероциклізації гідразинових похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолятів // *XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.)*, Збірка тез. – С. 171.
39. Ю. В. Седаш, К. С. Острась, **М. Ю. Горобець** / Альтернативна направленість в реакції Біджинеллі з 3-амінотриазолом // *XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.)*, Збірка тез. – С. 242.
40. В. П. Ткачева, В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, **М. Ю. Горобець** / Утворення 2-аміно-5-ціано-6-оксо-N,1-диарил-1,6-дигідропіридин-3-карбоксамідів реакцією нуклеофільного вінільного заміщення за участю ціаноацетанлідів // *XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.)*, Збірка тез. – С. 242.
41. V. P. Tkachova, **N. Y. Gorobets**, R. P. Tkachov, V. D. Dyachenko / Diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate, ethoxymethylenemalonodinitrile and ethyl ethoxymethylenecyanoacetate as one and three carbon moiety suppliers in the reaction with N-substituted cyanoacetanilides // *VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2012)*, CNCH-2012. – Р. P-78.
42. М. А. Vodolazhenko, A. Y. Laga, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko / Microwave assisted synthesis of novel heterocycles with benzimidazolyl fragment // *VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2012)*, CNCH-2012. – Р. P-130.

43. **М. Ю. Горобець**, М. О. Водолаженко, С. А. Єрмолаєв, С. Г. Джавахишвілі, С. М. Десенко / Трьохкомпонентна одnoreакторна взаємодія карбонільних СН-кислот, диметилацеталю диметилформаміду та метилен активних нітрilів // *XIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 2013)* Матеріали конференції. – С. Д-29.
44. М. О. Водолаженко, А. Є. Лага, **М. Ю. Горобець**, С. М. Десенко / Трьохкомпонентний одnoreакторний синтез нових гетеро циклів з бензімідазольним фрагментом // *XIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 2013)*, Матеріали конференції. – С. С-35.
45. **М. Ю. Горобець** / Попытка получения 2-иминокумаринов с «гидрированным бензольным кольцом» и их дальнейшие превращения // *Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014)*, Матеріали конференції. – С. 30.
46. М. О. Водолаженко, **М. Ю. Горобець**, О. А. Жикол, А. Є. Михайленко, С. М. Десенко / Шляхи перетворень в одnoreакторній взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів // *XIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016)*, Матеріали конференції. – С. 43 (Д-25).
47. **N. Y. Gorobets**, M. K. Gümüş, Y. V. Sedash, S. A. Komykhov, S. M. Desenko / Rapid formation of chemical complexity via a modified Biginelli reaction using 3-amino-1,2,4-triazoles as the urea component // *8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харків, 2018)*, CNCH-2018. – P. 45.
48. M. A. Vodolazhenko, **N. Y. Gorobets**, S. M. Desenko / Directions of one-pot interaction between cyclic and acyclic α -carbonyl CH-acids, DMFDMA and active methylene nitriles in aqueous medium // *8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харків, 2018)*, CNCH-2018. – P. 71.
49. **М. Ю. Горобець** / Примхи поведінки 3-аміно-1,2,4-триазолів у багатокомпонентних взаємодіях з ароматичними альдегідами та кетосполуками // *Всеукраїнська конференція наукових дослідників (Львів, 2021)* Тези доповідей. – С. 31.

АНОТАЦІЯ

Горобець М.Ю. Керовані багатокomпонентні реакції поліфункціональних сполук у синтезі гетероциклів. – Кваліфікаційна робота у вигляді наукової доповіді.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2024.

Дисертаційну роботу присвячено створенню та вивченню нових варіацій багатокomпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча, керуючись такими сучасними підходами до їхнього створення, як заміна компоненти реакції на її синтетичний еквівалент або на компоненту іншого структурного класу, перемикання напрямків реакцій за рахунок зміни умов реакції та використання модульних послідовних перетворень. Останній підхід створено та розвинуто автором у цій роботі паралельно із роботами провідних світових груп. Він передбачає зупинку реакції на стадії утворення реакційноздатного інтермедіату та подальше використання його реакційної здатності для проведення перетворень в іншому напрямку із застосуванням оптимальних для цього умов. Використання в роботі поліфункціональних вихідних сполук у таких реакціях дозволило розширити межі застосування відомих багатокomпонентних реакцій через використання певних умов реакції, в яких залучається до взаємодії та чи інша функціональна група, таким чином забезпечуючи дивергенцію напрямків перетворень. Для пошуку, оптимізації умов та проведення органічних реакції в роботі широко використовувався новітній метод неklasичної активації хімічних реакцій – мікрохвильовий нагрів.

Знайдено нові варіації реакції Біджинеллі, серед яких особливу увагу приділено варіанту з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, в якому знайдена нова альтернативна направленість перетворення. Крім того, застосування нового концепту модульних послідовностей для дивергенції напрямків перетворень у видозміненнях реакції Ганча дозволило знайти низку нових реакцій, які більшою мірою проходять за декілька стадій у багатокomпонентному одnoreакторному форматі. При цьому контроль селективності процесів відбувається через варіювання

умов кожної стадії реакції, а також за рахунок застосування вихідних сполук різної хімічної природи.

У результаті досліджень запропоновано концепцію видозмінення класичних багатокомпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча, що значно розширює межі застосування цих перетворень у синтезі гетероциклів.

Ключові слова: багатокомпонентна реакція, одnoreакторна реакція, реакція Біджинеллі, реакція Ганча, механізм реакції, селективність, гетероциклізація, мікрохвильовий нагрів, інтермедіат.

ABSTRACT

Gorobets N.Yu. Controlled multicomponent reactions of polyfunctional compounds in the synthesis of heterocycles. – Qualification work in the form of a scientific report.

Dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences in the specialty 02.00.03 – organic chemistry. – V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The development of new multicomponent reactions addresses the modern demand for a variety of organic compounds, particularly in drug discovery. Using three or more components in a single interaction enables the creation of complex molecules in one step, allowing for structural variation to select compounds with optimal properties for practical use. This thesis advances the understanding of the new principle of creating multicomponent reactions through modular sequences of interactions. It also builds on established concepts by creating new reactions through the sequential replacement of components and discovering new interaction pathways by altering reaction conditions. Microwave reaction activation was employed to accelerate chemical interactions, proving to be an effective method for optimizing conditions and conducting chemical reactions.

The dissertation focuses on creating and studying new variations of the Biginelli and Hantzsch multicomponent reactions., utilizing such modern approaches for creation of them such as the replacement of a reaction component with its synthetic equivalent or with a component of a different structural class, switching reaction pathways by altering reaction conditions, and employing modular sequential transformations. The latter approach,

developed and advanced by the author alongside leading global research groups, involves halting the reaction at the stage of forming a reactive intermediate and subsequently leveraging its reactivity for transformations in a different direction under optimal conditions. The use of polyfunctional starting compounds in these reactions has expanded the scope of known multicomponent reactions by employing specific reaction conditions that engage particular functional groups, thereby enabling divergence in reaction pathways. To search for the optimal conditions and conduct organic reactions, the modern method of non-classical activation of chemical reactions – microwave heating – was extensively used in this work.

New variations of the Biginelli reaction have been discovered, with particular attention given to the variant using 3-amino-1,2,4-triazole, where a new alternative interaction direction was found. Additionally, the application of the new concept of modular sequences for divergence in reaction pathways in modifications of the Hantzsch reaction led to the discovery of several new transformations, which proceed largely through multiple stages in a multicomponent one-pot format. Selectivity control of the processes is achieved by varying the conditions of each interaction stage, as well as by using starting compounds of different chemical natures.

As a result of the research, a concept for modifying the classic Biginelli and Hantzsch multicomponent reactions has been proposed, significantly expanding the application scope of these transformations in the synthesis of heterocycles.

Key words: multicomponent reaction, one-pot reaction, Biginelli reaction, Hantzsch reaction, reaction mechanism, selectivity, heterocyclization, microwave heating, intermediate.