

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

ШВЕЦЬ ОЛЕНА ГРИГОРІВНА

УДК 547.853:(542.913+543.42)

**5-МЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНИ ТА СПОРІДНЕНІ
СПОЛУКИ: СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
Колосов Максим Олександрович,
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна МОН України,
доцент кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Шемчук Леонід Антонович,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри органічної хімії;

кандидат хімічних наук, старший науковий
співробітник

Ляпунов Олександр Юрійович,
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка МОН України,
Інститут високих технологій,
старший науковий співробітник
науково-дослідної частини.

Захист відбудеться "18" лютого 2021 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

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

Автореферат розісланий "06" січня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор хімічних наук

Олександр КИРИЧЕНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні кількість досліджень, присвячених хімії [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину (ТПМ) та споріднених сполук дуже велика. Це зумовлено синтетичною доступністю та варіабельністю структур вказаних сполук, широким спектром їх реакційної здатності, можливістю отримання на їх основі інших типів конденсованих гетероциклічних речовин та виявом даними похідними низки типів біологічної активності. Найбільша кількість відомої на даний час інформації стосується дигідропохідних азоло[1,5-*a*]піримідинів – об'єктів для вивчення таутомерних рівноваг, притаманних гетероциклічному фрагменту, і вихідних речовин для синтезу ТПМ та споріднених сполук.

Проте, низці питань у дослідженні ТПМ, 4,7-дигідропохідних ТПМ (ДТПМ) та їх тетразолних аналогів увага не приділена взагалі. Так, більшість досліджених об'єктів відзначаються високою молекулярною масою, що знижує їх привабливість у якості вихідних речовин для синтезу похідних ТПМ. Зокрема, найчастіше молекули відомих сполук містять щонайменше один ароматичний замісник у положеннях 5 або 7. Наприклад, відсутні загальні шляхи й підходи до синтезу 7-метил-, а також 7-незаміщених 5-метил-ТПМ, 5-метил-ДТПМ та споріднених сполук, які б містили у положенні 6 реакційноздатні функціональні групи (спиртову, кислотну, альдегідну, кетонну тощо) та у перспективі могли би використовуватися як проміжні речовини (білдінг-блоки) у подальшому синтезі. Залишаються невирішені питання щодо таких хімічних властивостей низькомолекулярних похідних 5-метил-ДТПМ, як відношення до дії електрофільних реагентів різної природи, окиснення до ТПМ, відновлення до тетрагідропохідних ТПМ (ТТПМ) тощо. Зазначимо, що невідомі до цього часу 6-незаміщені ДТПМ, аналогічно 5-незаміщеним 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, є перспективними вихідними речовинами з точки зору подальшої функціоналізації шляхом реакції з електрофільними реагентами. У той же час, залишаються актуальними питання стосовно особливостей взаємодії аміноазолів, альдегідів та β -кетосульфонамідів (зручних білдінг-блоків для введення сульфамідного залишку) за трикомпонентною конденсацією типу Біджинеллі. Зокрема, незрозумілим є питання паралельного формування 5-сульфонамідометил-ДТПМ, а шляхи синтезу відповідних *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів розроблені недостатньо.

Зважаючи на те, що дотепер відповідей на вказані питання щодо синтезу та хімічних властивостей похідних 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук знайдено не було, їх вивчення є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в рамках держбюджетних тем «Функціоналізовані похідні азолоазинів. Синтез та дослідження», № держреєстрації 0114U006340; «Синтез 6-функціоналізованих дигідрозолоазинів», № держреєстрації 0115U005728; «Наносистеми та нановпорядковані матеріали: дизайн, фізико-хімічні характеристики, оптимізація умов використання у високих технологіях, медицині, аналізі», № держреєстрації 0116U000834 та «Органічні модифікатори та іон-

молекулярні системи і нові матеріали на їх основі для аналітичного та електрохімічного застосування», № держреєстрації 0118U002025.

Мета дослідження: розробка шляхів синтезу та дослідження хімічних властивостей похідних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідинів і споріднених сполук.

Завдання роботи:

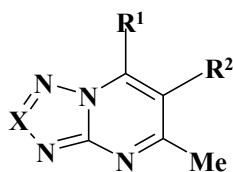
– *синтез* та дослідження властивостей 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук, що містять функціональні замісники (COMe, CHO, COOR, CH₂OH та ін.) у положенні 6;

– *дослідження* шляхів синтезу 6-незаміщених 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідинів;

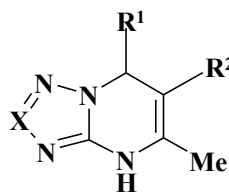
– *вивчення* взаємодії 6-незаміщених 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів з електрофільними реагентами;

– *розробка* методів одержання 7-арил-5-сульфонамідометил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідинів та вихідних *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (зокрема, *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів).

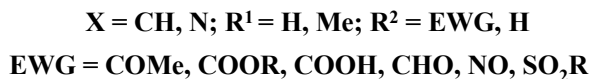
Основними **об'єктами дослідження** є синтез і реакційна здатність 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ, їх 4,7-дигідропохідних та тетразольних аналогів:



ТПМ-похідні



ДТПМ-похідні



Предмет дослідження: 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ТПМ, їх дигідропохідні та споріднені сполуки.

Методи дослідження – органічний синтез, ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурне дослідження (РСД), тонкошарова хроматографія, ІЧ-спектроскопія, елементний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше запропоновані загальні методи синтезу, а також досліджені властивості низки нових 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, їх 4,7-дигідропохідних, тетразольних похідних та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів:

– показано, що взаємодія 4-алкіл-6-СООЕт-5-метил-ДТПМ з LiAlH₄ приводить до селективного відновлення СООЕт-групи до спиртової, що пов'язано з фіксацією енамінної форми ДТПМ; навпаки, відновлення 4-незаміщених 6-СООЕт-ДТПМ комплексними гідридами (LiAlH₄, NaBH₄) за кімнатної температури не відбувається;

– встановлено, що відновлення 6-СООЕт-5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH₄ є альтернативним способом синтезу 6-СООЕт-5-метил-ДТПМ;

– комплексно вивчено та опрацьовано шляхи синтезу 7-метил- та 7-незаміщених

5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6. Вдалими виявилися: а) відновлення відповідних 5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH_4 ; б) деацилювання 6-ацетил-5-метил-ДТПМ у лужному середовищі, причому показано, що деацилювання 7-арил-6-ацетил-5-метил-ДТПМ у тих же умовах приводить до утворення тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназолінів;

– показано, що процес відновлення 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH_4 у ТГФ зупиняється на стадії утворення ДТПМ, що пояснюється формуванням *N*(4)-літієвої солі ДТПМ;

– 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6, є активними *S*(6)-нуклеофілами та легко формілюються та нітрозуються, а при взаємодії з халконами відіграють роль 1,3-*C,C*-бінуклеофілів;

– показано, що *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміди можна отримати шляхом взаємодії *N,N*-діалкілсульфонамідів з алкілцинаматами за Кляйзенем;

– механізм утворення 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]-піримідинів під час трикомпонентної конденсації ароматичних альдегідів, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів та 3-АТ при нагріванні у ДМФА було доведено їх формуванням при взаємодії *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів з 3-АТ у тих же умовах.

Практичне значення отриманих результатів. Головна практична цінність роботи полягає в отриманні похідних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідинів, 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук, молекули яких мають найменшу молекулярну масу серед речовин свого класу (тобто, є модельними сполуками) та містять функціональні групи, здатні до подальших перетворень. Зокрема:

– шляхом трикомпонентної конденсації формальдегіду (або оцтового альдегіду), ацетилацетону (або похідних ацетооцтового естеру) та аміноазолів отримано низку нових 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук;

– опрацьовано умови *N*(4)-алкілювання похідних 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ (взаємодія 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук з алкілгалогенідами у системі ДМФА–NaH);

– взаємоперетвореннями 6- COOEt -групи у складі 4-алкіл-6- COOEt -5-метил-ДТПМ та споріднених сполук отримано нові похідні ДТПМ: відновленням за допомогою LiAlH_4 у ТГФ – відповідні спирти, а гідролізом – 6-карбонові кислоти;

– показано, що окиснення 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук за допомогою CrO_3 приводить до утворення відповідних похідних 6-EWG-5-метил-ТПМ;

– відновленням 6- COOEt -5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH_4 у ТГФ отримано відповідні 6- COOEt -5-метил-ДТПМ, що є альтернативним способом їх синтезу (на додачу до трикомпонентної конденсації типу Біджинеллі);

– 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, що не містять замісників у положенні 6, уперше отримано з кількісними виходами а) шляхом відновлення ($\text{LiAlH}_4/\text{ТГФ}$) відповідних 6-незаміщених 5-метил-ТПМ та б) за допомогою деацилювання 6-ацетил-5-метил-ДТПМ ($\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$);

– отримані 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, що не містять замісників у положенні 6, легко формілюються та нітрозуються за положенням 6;

– конденсація відповідних *N,N*-діалкілсульфонамідів з естерами за Кляйзеном є вдалим підходом до синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (зокрема, *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів); альтернативний спосіб – дія альдегідів на літійовані сульфонаміди з подальшим окисненням спиртів реактивом Джонса – дозволив отримати низку довільних *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, але виявився непридатним для синтезу *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів. Серед інших, було отримано *N,N*-диметил- β -оксопропансульфонамід – сполуку з найменшою молекулярною масою серед *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів;

– реакцією *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів з амінозолами було синтезовано 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідини.

Особистий внесок автора полягає у самостійному проведенні синтезу вихідних та цільових сполук, а також дослідженні їхніх хімічних властивостей. Автором самостійно проведено пошук першоджерел наукової літератури та їх аналіз, обробку та інтерпретацію спектральних даних.

За участю наукового керівника к.х.н., доц. Колосова М. О. сформульовані мета, задачі, висновки та підготовлені наукові публікації.

Вимірювання спектрів ^1H ЯМР виконувалося спільно з працівником Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України Мусатовим В. І., вимірювання мас-спектрів – з Ващенком В. В. та Ващенко О. В., проведення РСД – з Шишкіною С. В. та Омельченко І. М, вимірювання спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР виконано при підтримці Борисова О. В. та ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Укроргсинтез» (Київ).

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були оприлюднені на конференціях всеукраїнського та міжнародного рівнів:

V Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2013» (Харків, 2013 р.); VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (Харків, 2014 р.); VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015» (Харків, 2015 р.); XV наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015» (Львів, 2015 р.); VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харків, 2015 р.); XXIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016 р.); IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2017» (Харків, 2017 р.); XIX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2017 р.); X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» (Харків, 2018 р.); XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, присвячена 100-річному ювілею Національної академії наук України (Харків, 2018 р.); VIII Міжнародна конференція «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» in memoriam of Prof. Valeriy Orlov (Харків, 2018 р.); XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2019» (Харків, 2019 р.); XVII наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» (Львів, 2019 р.).

Публікації. Основні результати дослідження викладено в 19 публікаціях, з яких 6 статей (2 – у наукових фахових виданнях України, 4 – у зарубіжних періодичних наукових виданнях інших держав, що входять до міжнародних

наукометричних баз Scopus та Web of Science) та 13 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (223 найменування), 1 додатку, містить 9 рисунків, 96 схем та 3 таблиці. Обсяг загального тексту дисертації становить 172 сторінки, з них основного тексту – 123.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В огляді літератури (**розділ 1**) розглядаються основні методи синтезу ТПМ, ДТПМ і споріднених сполук, взаємодія цих речовин з електрофільними та нуклеофільними реагентами, окиснення ДТПМ до ТПМ, шляхи отримання β -кетосульфонів та β -кетосульфонамідів, а також синтез ДТПМ та споріднених сполук на їх основі.

У **другому розділі** наведено дані щодо синтезу низки 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ, 5-метил-ТПМ та споріднених сполук, отримання на їх основі 6-CH₂OH- та 6-COOH-похідних. Досліджено процеси окиснення ДТПМ до ТПМ та відновлення ТПМ до ДТПМ.

Вихідні сполуки **1a-k** були отримані у результаті трикомпонентної конденсації формальдегіду або ацетальдегіду, β -дикарбонільних сполук та аміноазолів (реакція типу Біджинеллі, схема 1). Характеристики отриманих сполук **1a-k** наведені у таблиці 1.

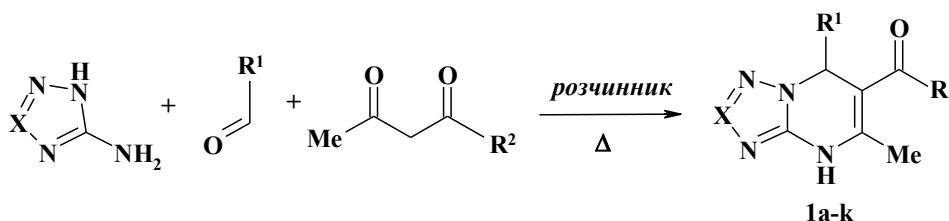


Схема 1

Таблиця 1

Характеристики, температури плавлення та виходи сполук **1a-k**

№	X	R ¹	R ²	Розчинник	Т. пл., °С	Вихід*, %
1a	CH	H	Me	ДМФА	254–256	57
1b	CH	H	OEt	ДМФА	222–224	58
1c	CH	H	OBu- <i>t</i>	ДМФА	200–202	24
1d	CH	H	OPMB	ДМФА	212–213	51
1e	CH	Me	Me	Вода	147–150	60
1f	CH	Me	OEt	ДМФА	164–167	75
1g	CH	Me	OPMB	ДМФА	175–178	49
1h	N	H	Me	НОАс	184–186	50
1i	N	H	OEt	ДМФА	199–202	74
1j	N	Me	Me	Вода	200–203	75
1k	N	Me	OEt	ДМФА	172–173	75

*наведено виходи індивідуальних сполук.

Значимо, що найкращим розчинником для синтезу сполук **1e,j** є вода, що відповідає принципам «зеленої хімії».

Більшість 4-алкілпохідних **2a-i** була отримана з високими виходами шляхом алкілювання відповідних сполук **1** (схема 2, таблиця 2) у системі ДМФА–NaH:

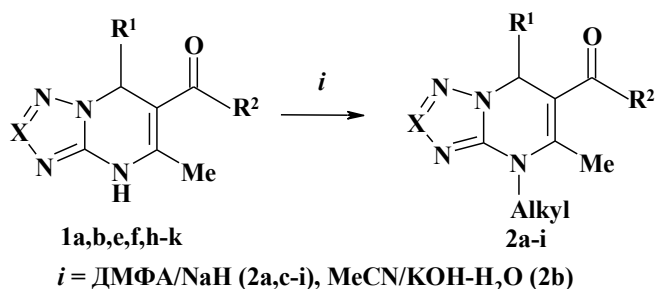


Схема 2

Таблиця 2

Умови отримання, температури плавлення та виходи сполук **2a-i**

	X	R ¹	R ²	AlkylHal	Умови синтезу	Т. пл., °C	Вихід*, %
2a	CH	H	Me	MeI	ДМФА–NaH	155–157	68
2b	CH	H	OEt	MeI	MeCN–H ₂ O–KOH, Δ	75–77	88
2c	CH	H	OEt	MeOCH ₂ Cl	ДМФА–NaH	122–125	68
2d	CH	Me	Me	MeI	ДМФА–NaH	88–90	78
2e	CH	Me	OEt	MeI	ДМФА–NaH	(масляна рідина)	90
2f	N	H	Me	MeI	ДМФА–NaH	78–80	79
2g	N	H	OEt	MeI	ДМФА–NaH	77–82	91
2h	N	Me	Me	MeI	ДМФА–NaH	(масляна рідина)	92
2i	N	Me	OEt	MeI	ДМФА–NaH	92–95	66

*наведено виходи індивідуальних сполук.

Зауважимо (див. табл. 1, 2), що *N*(4)-алкільовані продукти мають нижчі температури плавлення у порівнянні з їх *N*(4)-незаміщеними аналогами (напр., пари сполук **2a–1a**, **2i–1k**). Це пов'язано з можливістю утворення міжмолекулярних водневих зв'язків для сполук типу **1** та з їх відсутністю для сполук типу **2**.

Отримані естери типу **2b,c,e,g** легко відновлюються LiAlH₄ до спиртів **3a–d** у ТГФ (схема 3):

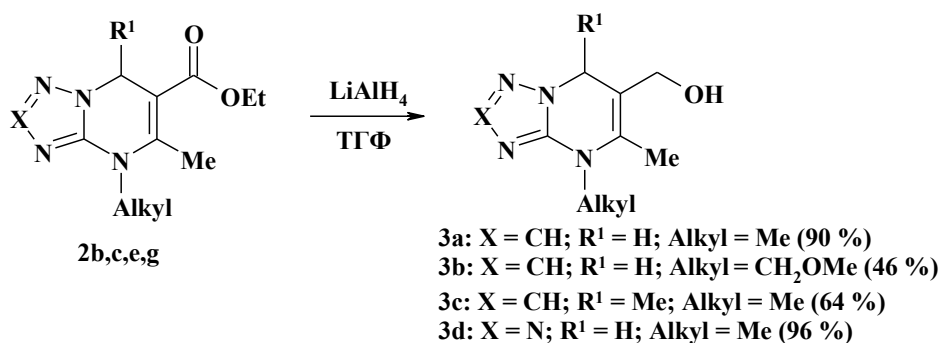


Схема 3

Кислоти типу **4** були синтезовані шляхом лужного гідролізу відповідних естерів **2b,c,e,g,i**. Реакція проводилася при кип'ятінні у водно-спиртовому середовищі у присутності NaOH з подальшою нейтралізацією та виділенням відповідних кислот **4a–e** (схема 4):

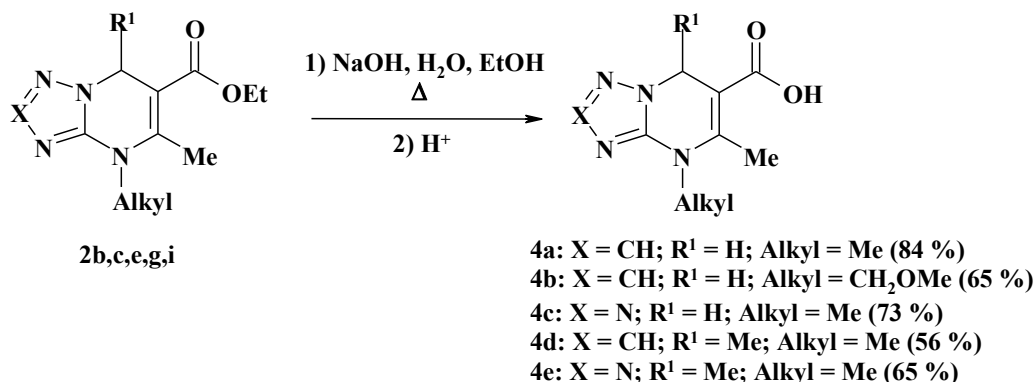


Схема 4

Синтез ТПМ **5a-e** здійснювали шляхом окиснення відповідних ДТПМ **1a,b,e,f,g** CrO₃ в оцтовій кислоті (схема 5):

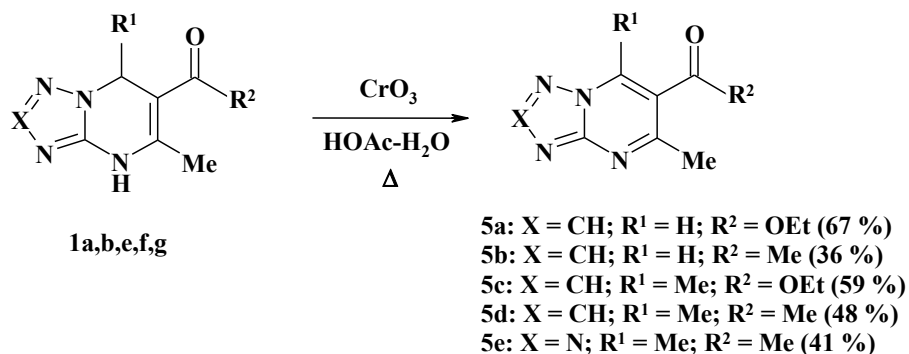


Схема 5

Гідроліз естеру **5c** дозволив отримати ТПМ-6-карбонову кислоту **6** (схема 6):

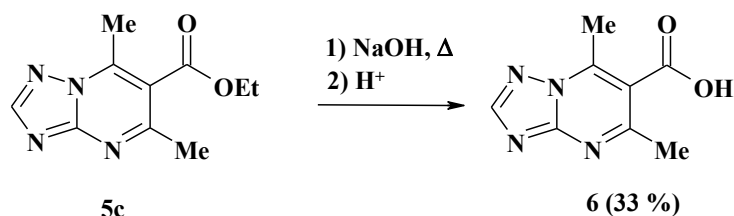


Схема 6

Було показано, що відновлення 5-COOEt-ТПМ **5a,c** за допомогою LiAlH₄ у ТГФ привело до отримання з високими виходами відповідних 5-COOEt-ДТПМ **1b,f** (схема 7). Отже, цей спосіб може бути використаний як альтернатива трикомпонентній конденсації типу Біджинеллі для синтезу 5-COOEt-ДТПМ.

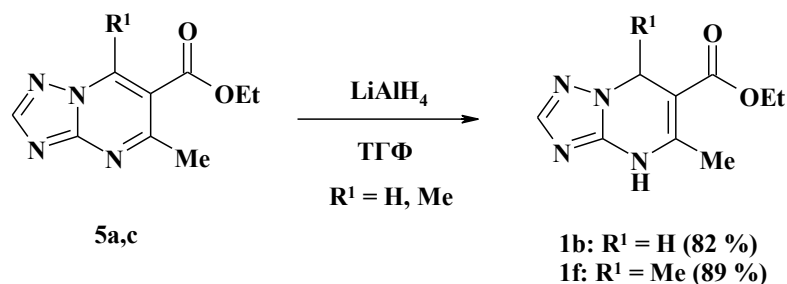


Схема 7

Третій розділ присвячений отриманню 7-метил та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6 двома незалежними способами: а) деацильованням 6-ацетил-5-метил-ДТПМ та б) відновленням відповідних 5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH_4 у ТГФ, а також вивченню взаємодії отриманих сполук з електрофільними агентами.

7-Метил та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ **7a,b** були синтезовані деацильованням сполук **1a,e** у середовищі конц. KOH (схема 8):

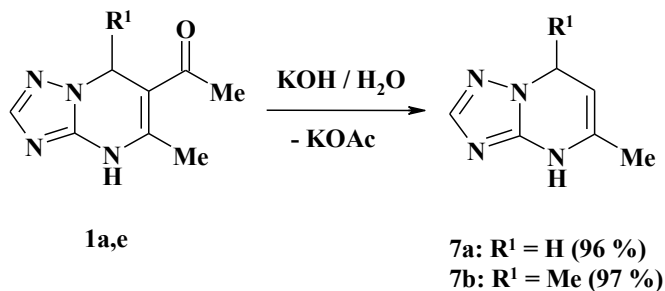


Схема 8

Окрім того, ми спробували застосувати цей метод до 6-ацетил-7-арил-ДТПМ **8**. Виявилося, що єдиним продуктом реакції, виділеним з виходом 60 %, виявилось похідна тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназоліну **9** (схема 9):

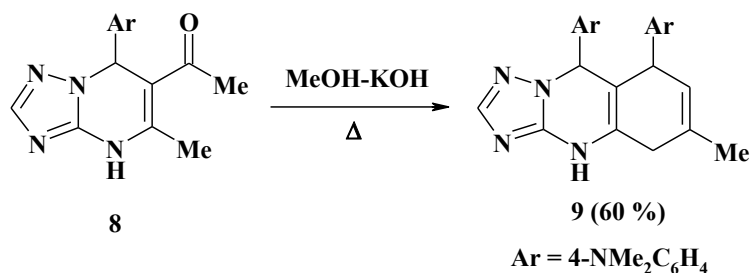


Схема 9

Будова молекули сполуки **9** була встановлена за допомогою РСД (рис. 1).

Цікаво, що обидва ароматичні кільця у сполуці **9** знаходяться з одного боку тетрагідрохіназолінового фрагмента, що може бути обумовлене π -стекінгом.

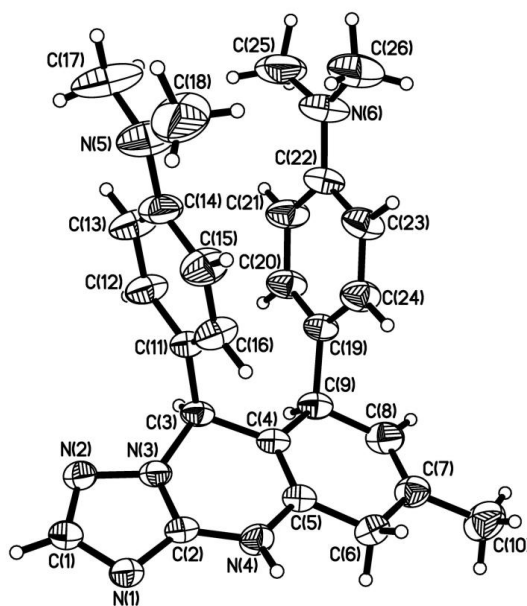


Рис. 1 Дані РСД 8,9-біс-[4-(*N,N*-диметиламіно)феніл]-6-метил-4,5,8,9-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназоліну **9**

Сполуки **7a,b** також були отримані альтернативним шляхом – відновленням за допомогою LiAlH_4 у ТГФ відповідних 6-незаміщених 5-метил-ТПМ **10a,b** (схема 10). Той факт, що процес зупиняється на стадії утворення похідного ДТПМ, ми пояснюємо формуванням в апротонному середовищі літєвої солі ДТПМ (*N*(4)-аніону), відновлення якої у даних умовах далі не перебігає. Натомість, взаємодія сполук **10a,b** з NaBH_4 в EtOH (протонодонорний розчинник) привела до отримання тетрагідропохідних **11a,b** (схема 10):

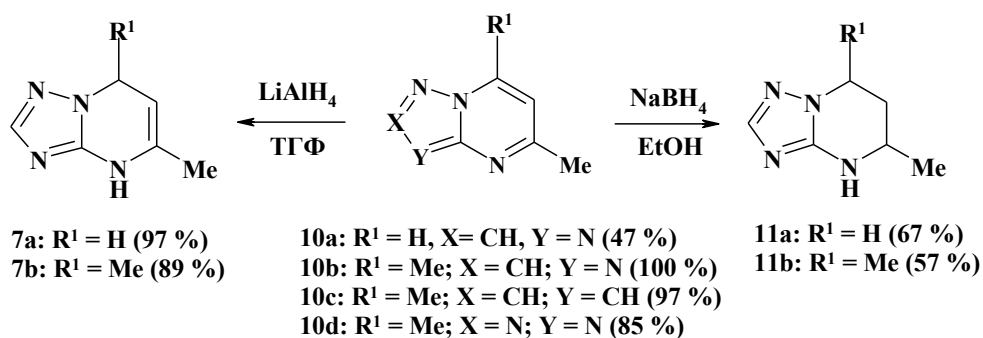


Схема 10

Було досліджено взаємодію сполук типу **7** з моно- та біелектрофілами: формілювання, нітрузування, ацетилювання, реакцію з халконами.

Реакція формілювання сполук **7a–c** за Вільсмайєром–Хааком ($\text{POCl}_3/\text{DMFA}$) за положенням 6 була опрацьована на прикладі модельної сполуки **7c** (схема 11). Після успішного отримання сполуки **12c** даний підхід був застосований до сполук **7a,b** (схема 11), причому зазначимо, що, зважаючи на їх більшу активність, реакція проходила при температурі -15°C . Алкілуванням отриманих альдегідів **12b,c**, яке

проводили у системі ДМФА–NaH, синтезовано відповідні *N*(4)-метил-6-форміл-ДТПМ **13a,b** (схема 11):

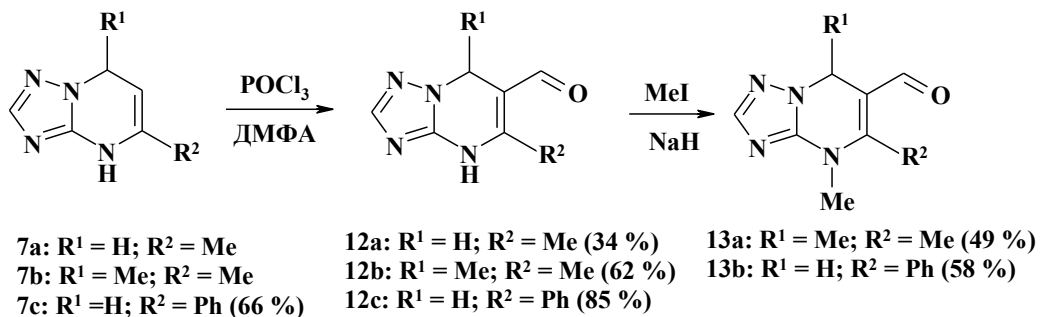


Схема 11

Ацетилювання сполук **7a,b** оцтовим ангідридом привело до виділення *N*(4)-ацетилпохідних **14a,b** (схема 12):

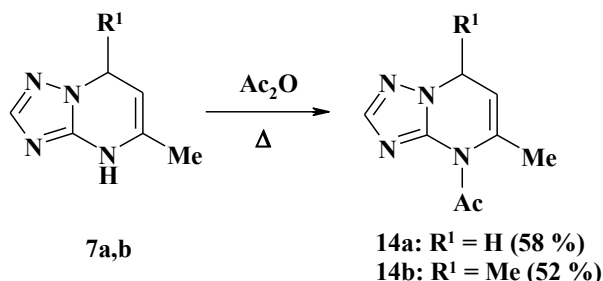


Схема 12

Шляхом нітрузування сполуки **7b** було отримано похідне **15**, а відновленням останньої сполуки за допомогою NaBH₄ у метанолі – оксим **16** (схема 13):

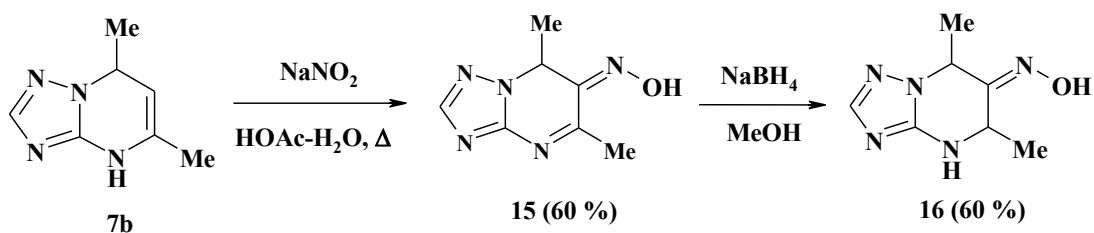


Схема 13

За даними ¹H ЯМР-спектроскопії, у розчині ДМСО-*d*₆ сполуки **15** та **16** існують саме у таутомерній формі оксимів, а не нітрозосполук. Так, для сполуки **15** хімічний зсув сигналу найбільш кислотного протону складає 13.2 м.д., що відповідає сигналу ОН-групи оксимів подібного типу, а в ¹H ЯМР-спектрі оксиму **16** при додаванні D₂O зникають сигнали двох рухливих протонів.

Зазначимо, що сполуки **7** є активними 1,3-*C,C*-бінуклеофілами. Так, конденсацією сполуки **7b** з халконами в основному середовищі одержано похідні тетрагідрхіназоліну **17a,b** (схема 14):

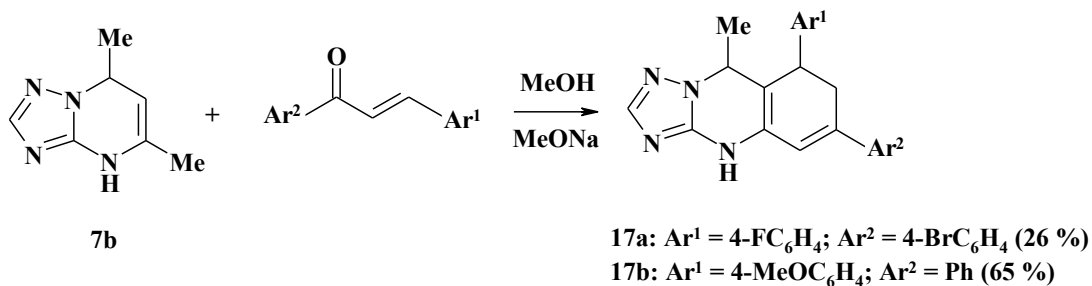


Схема 14

Четвертий розділ присвячено синтезу 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-ДТПМ та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів. Раніше було показано*, що 6-сульфонамідопохідні ДТПМ можуть бути синтезовані з низькими виходами шляхом модифікованої реакції Біджинеллі, а саме – взаємодією ароматичних альдегідів, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу (3-АТ) у ДМФА. Було знайдено, що під час перебігу реакції поряд із 6-сульфонамідопохідними ДТПМ як побічних продуктів утворюються сполуки типу **18**. Проте, вказані побічні продукти типу **18** найчастіше не вдавалося виділити внаслідок близькості їх фізичних властивостей до 6-сульфонамідопохідних ДТПМ, а стосовно їх будови можна було лише робити припущення на основі спектральних даних сумішей.

Завданням цієї частини роботи став спрямований синтез сполук типу **18**, причому обраний спосіб полягав у взаємодії 3-АТ та *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів типу **19** за схемою 15:

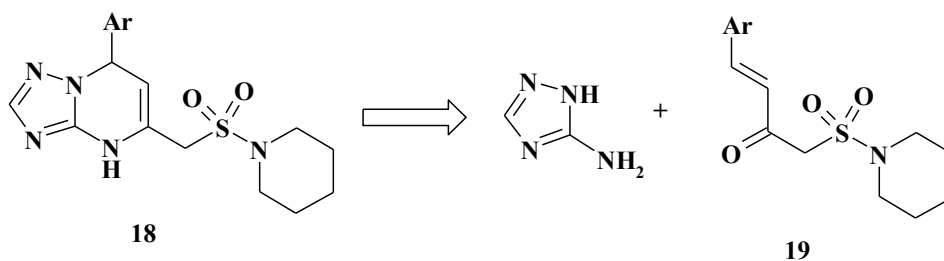


Схема 15

Першою спробою синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (та *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміду типу **19** зокрема) була дія альдегідів на літійовані *N,N*-діалкілметансульфонаміди з виділенням відповідних спиртів (*N,N*-діалкіл- β -гідрокисульфонамідів **20**), які на наступній стадії окиснювали CrO₃ (схема 16).

Утім, незважаючи на успішний синтез низки сполук **20a–c** та **21a,b** (схема 16), окиснення *N,N*-діалкіл- β -гідрокисульфонаміду **20c** реактивом Джонса не дало потрібного *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміду. Натомість, утворилась складна суміш продуктів реакції, що, на нашу думку, пояснюється наявністю алільного фрагмента у молекулі **20c**, можливістю перегрупувань та, як наслідок, утворення декількох сполук.

* Synthesis of 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-sulfonamide derivatives / M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, O. G. Kulyk, V. D. Orlov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2015. – V. 51, № 7. – P. 691–694.

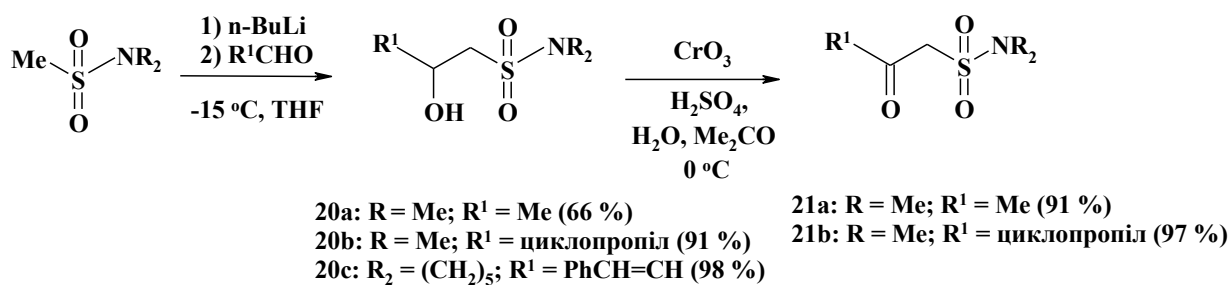


Схема 16

Зважаючи на це, був запропонований інший, більш універсальний шлях синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (включаючи *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)-сульфонаміди типу **19**). Він полягав у конденсації відповідних естерів з *N,N*-діалкілметансульфонамідами у системі NaH/ТГФ–циклогексан за Кляйзенем (схема 17). Зазначимо, що опрацювання реакції починали з використання етилбензоату через відсутність α -протонів у його молекулі та, відповідно, неспроможність до самоконденсації:

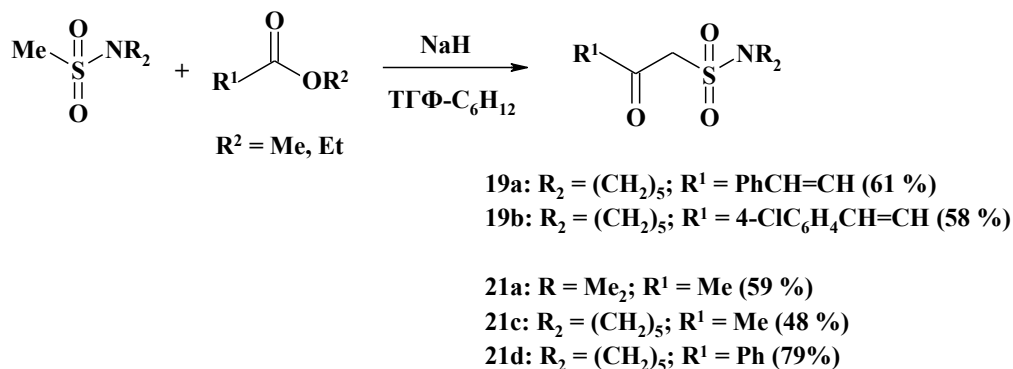


Схема 17

Відзначимо, що таким способом вдалося, зокрема, успішно синтезувати бажані *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміди типу **19a,b**, а отриманий уперше *N,N*-диметил- β -оксипропансульфонамід **21a** є найбільш низькомолекулярною речовиною свого ряду.

Справді, реакція *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів **19a,b** з аміноазолами у ДМФА привела до успішного отримання цільових сполук **18a-c** (схема 18):

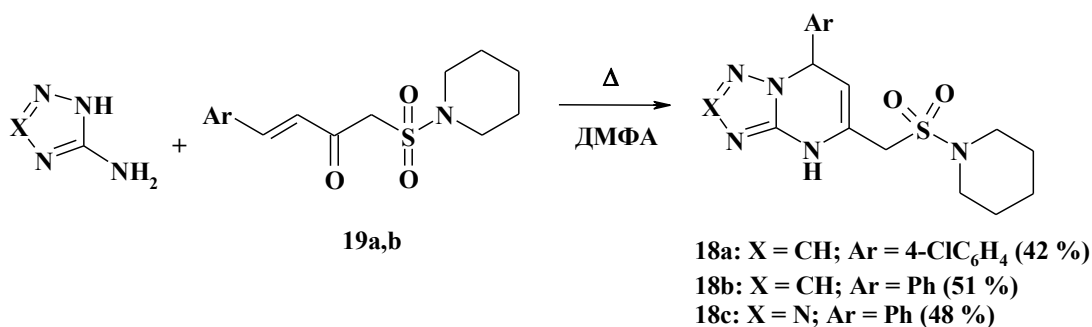


Схема 18

Даний факт підтвердив припущення щодо механізму утворення сполук типу **18** під час трикомпонентної конденсації ароматичних альдегідів, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів типу **21** та 3-АТ у ДМФА. Завдяки стеричній завантаженості метиленової групи молекул сполук типу **21** стає можливою атака альдегіду за доступною CH_3 -групою β -кетосульфонамиду з формуванням продукту типу **19**, який надалі взаємодіє з 3-АТ з утворенням сполук типу **18**. Наприклад, згідно з даними ^1H ЯМР, у результаті трикомпонентної конденсації сполуки **21a** з 4-хлоробензальдегідом та 3-АТ у ДМФА утворилась очікувана суміш продуктів **18d** та **22a** (схема 19), перший з яких вдалося виділити.

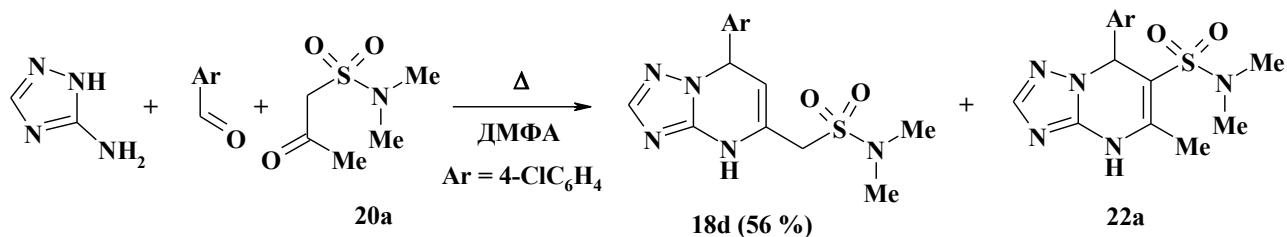


Схема 19

П'ятий розділ є експериментальною частиною роботи та містить перелік методик синтезу нових сполук, визначення їх фізико-хімічних характеристик та результати РСД.

ВИСНОВКИ

У роботі розроблено та опрацьовано підходи до синтезу, а також досліджено хімічні властивості функціоналізованих 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук.

1. 7-Метил- та 7-незаміщені 6-EWG-5-метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідини препаративно окиснюються CrO_3 до відповідних азоло[1,5-*a*]піримідинів; зворотній процес (відновлення азоло[1,5-*a*]піримідинів до відповідних 4,7-дигідропохідних LiAlH_4 у ТГФ) є альтернативним шляхом синтезу 6-EWG-5-метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів.

2. 6-EWG-5-метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідини алкілюються за положенням *N*(4) як у системі ДМФА– NaN , так і $\text{MeCN-H}_2\text{O-KOH}$. Шляхом відновлення, а також гідролізу 6- COOEt -групи у складі 7-метил- і 7-незаміщених 5-метилазоло[1,5-*a*]піримідинів та їх 4-алкіл-4,7-дигідроаналогів отримано, відповідно, низку 6- CH_2OH і 6- COOH -похідних.

3. Відновлення 7-метил- і 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, які не містять замісника у положенні 6, NaBH_4 в EtOH веде до утворення 4,5,6,7-тетрагідропохідних, а LiAlH_4 у ТГФ – до відповідних 4,7-дигідропохідних (найбільш низькомолекулярних сполук такого типу). Факт відновлення вихідних 7-метил- і 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів LiAlH_4 у ТГФ лише до 4,7-дигідропохідних пояснюється утворенням *N*(4)-аніону.

4. Незалежним шляхом синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, які не містять замісника у положенні 6, є деацилування у лужному середовищі відповідних 6-ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що є активними *S*-нуклеофілами: їх формілювання за Вільсмайєром-Хааком приводить до утворення 6-формілпохідних, нітрузування – до 6-нітрозопохідних, а взаємодія з халконами – до формування похідних 6,8-діарил-4,7,8,9-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназоліну.

5. Показано, що конденсація Кляйзена є загальним способом отримання *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів та прийнятним шляхом у випадку синтезу *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів. Зокрема, таким чином було одержано *N,N*-диметил-2-оксoproпансульфонамід (найбільш низькомолекулярну сполуку цього ряду), який також, поряд з іншими аналогами, був синтезований шляхом літіювання *N,N*-диметилметансульфонамідів і подальшою реакцією з відповідними альдегідами та окисненням отриманих спиртів.

6. 5-Сульфонамідометил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідини були одержані шляхом взаємодії відповідних цинамоїлметилсульфонамідів з аміноазолами, що доводить механізм їх формування в умовах трикомпонентної конденсації альдегідів, β -кетосульфонамідів та аміноазолів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Синтез ацилметансульфамідів по реакції Кляйзена / **Е. Г. Швець**, М. А. Колосов, А. В. Подворотня, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія». – 2016. – Вип. 27 (50). – С. 56–59.

Здобувачем виконано частину синтетичної роботи, взято участь у аналізі, обговоренні результатів і підготовці статті до друку.

2. Колосов М. А. Синтез и восстановление 6-нитрозо-5,7-диметил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / М. А. Колосов, **Е. Г. Швець**, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія». – 2017. – Вип. 28 (51). – С. 44–47.

Здобувачем виконано синтез більшості сполук, прийнято участь в обговоренні результатів і підготовці статті.

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

3. Synthesis of 5-cinnamoyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones / М. А. Kolosov, O. G. Kulyk, **E. G. Shvets**, V. D. Orlov // Synth. Commun. – 2014. – Vol. 44, Is. 11. – P. 1649–1657. (Web of Science та Scopus).

Здобувачем виконано частину синтетичних експериментів, аналізів, прийнято участь в обговоренні результатів.

4. Алкилирование 6-С(O)R-7-арил-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов / М. А. Колосов, **Е. Г. Швець**, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, № 11/12. – С. 1052–1056. (Web of Science та Scopus).

Здобувачем виконано значну частину синтетичних експериментів, аналіз та обговорення результатів, підготовлено статтю до друку.

5. A synthesis of 6-functionalized 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. A. Kolosov, **E. H. Shvets**, D. A. Manuenkov, S. A. Vlasenko, I. V. Omelchenko, S. V. Shishkina, V. D. Orlov // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – Vol. 58, Is. 12. – P. 1207–1210. (Web of Science та Scopus).

Здобувачем виконано деацилювання сполук та наступне їх введення у реакції з електрофільними реагентами, прийнято участь в обговоренні результатів і підготовці статті до друку.

6. A synthesis of 6-functionalized 7-unsubstituted- and 7-methyl[1,2,4]azolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / M. A. Kolosov, **E. H. Shvets**, D. A. Manuenkov, O. G. Kulyk, A. V. Mazepa, V. D. Orlov // *Synth. Commun.* – 2019. – Vol. 49, Is. 4. – P. 611–615. (Web of Science та Scopus).

Здобувачем виконано більшу частину роботи з розробки методик та синтезовано частину сполук, взято участь у постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів і написанні статті.

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

7. 5-Циннамоилпроизводные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов / **Е. Г. Швец**, О. Г. Кулык, М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Хімічні Каразінські читання – 2013 : V Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 22–25 квітня 2013 р. : тези доп. – Харків, 2013. – С. 213.

Здобувачем здійснено синтез цільових сполук і підготовлено повідомлення.

8. Синтез функциональных производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / **Е. Г. Швец**, Д. А. Мануєнков, О. Г. Кулык, М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Хімічні Каразінські читання – 2014 : VI Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 22–24 квітня 2014 р. : тези доп. – Харків, 2014. – С. 208–209.

Здобувачем здійснено синтез більшості сполук і підготовлено повідомлення.

9. Функционализированные производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина и их тетраольных аналогов / **Е. Г. Швец**, Д. А. Мануєнков, М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Хімічні Каразінські читання – 2015 : VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 20–22 квітня 2015 р. : тези доп. – Харків, 2015. – С. 254–255.

Здобувачем здійснено синтез цільових сполук і підготовлено повідомлення.

10. 4,7-Дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримідини: синтез та функціоналізація / **О. Г. Швець**, Д. О. Мануєнков, О. Г. Кулик, М. О. Колосов, В. Д. Орлов // Львівські хімічні читання – 2015 : XV наукова конференція, 24–27 травня 2015 р. : тези доп. – Львів, 2015. – У53. – С. 63.

Здобувачем здійснено синтез більшості сполук і підготовлено повідомлення.

11. Functionalization of 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines / **E. H. Shvets**, M. A. Kolosov, D. A. Manuyenkov, V. D. Orlov // *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : VII International Conference*, 9–13 November 2015 : abstr. – Kharkiv, 2015. – P. 73.

Здобувачем виконано більшу частину експериментальної роботи з розробки методики синтезу цільових сполук, підготовлено та зроблено стендову доповідь.

12. **Швец О. Г.** 6-Функціоналізовані похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-а]-піримідинів / О. Г. Швец, М. О. Колосов, В. Д. Орлов // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19–23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – Д–15. – С. 33.

Здобувачем виконано значну частину експериментальної роботи з розробки методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.

13. Синтез и химические свойства ацилметансульфамидов / А. В. Подворотня, **Е. Г. Швец**, М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Хімічні Каразінські читання – 2017 : IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 18–20 квітня 2017 р. : тези доп. – Харків, 2017. – С. 125–126.

Здобувачем виконано внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, взято участь у підготовці усної доповіді.

14. **Швец Е. Г.** Синтез новых билдинг-блоков, содержащих 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидиновый цикл / Е. Г. Швец // Проблеми та досягнення сучасної хімії : XIX Наукова молодіжна конференція, 26–28 квітня 2017 р. : тези доп. – Одеса, 2017. – С. 8.

Здобувачем виконано значну частину експериментальної роботи з розробки методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, підготовлено та презентовано усну доповідь.

15. Подворотня А. В. Циклоалкилпроизводные β -кетосульфамидов и β -кетосульфонов / А. В. Подворотня, М. А. Колосов, **Е. Г. Швец** // Хімічні Каразінські читання – 2018 : X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 23–25 квітня 2018 р. : тези доп. – Харків, 2018. – С. 123.

Здобувачем здійснено синтез сполук і взято участь у підготовці усної доповіді.

16. **Швец Е. Г.** Синтез низкомолекулярных билдинг-блоков на основе азолопиримидинов / Е. Г. Швец, М. А. Колосов // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, присвячена 100-річному ювілею Національної академії наук України, 2–4 травня 2018 р. : тези доп. – Харків, 2018. – С. 19.

Здобувачем виконано значну частину експериментальної роботи по розробці методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, підготовлено та презентовано усну доповідь.

17. «Light» 5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines and related 3,4-dihidropyrimidin-2(1H)-ones / М. А. Kolosov, **О. Н. Shvets**, О. G. Kulyk, М. J. K. Al-Ogaili, D. A. Beloborodov, A. V. Pidvorotnia, V. S. Parkhomenko, D. A. Manuenkov, V. D. Orlov // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles in memoriam of Prof. Valeriy Orlov : 8th International conference, 12–16 November, 2018 : abstr. – Kharkiv, 2018. – P. 49.

Здобувачем здійснено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів.

18. Синтез 2-циклобутил-2-оксоетансульфамида / А. В. Ващенко, М. А. Колосов, **Е. Г. Швець**, А. В. Подвортня // Хімічні Каразінські читання – 2019 : XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 22–24 квітня 2019 року : тези доп. – Харків, 2019. – С. 75.

Здобувачем здійснено синтез сполук і взято участь у підготовці усної доповіді.

19. **Швець О.** 6-Функціоналізовані 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідини та споріднені сполуки / О. Швець, М. Колосов // Львівські хімічні читання – 2019 : XVII наукова конференція, 2–5 червня 2019 р. : тези доп. – Львів, 2019. – У31.

Здобувачем виконано експериментальну роботу з розробки методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, підготовлено та презентовано усну доповідь.

АНОТАЦІЯ

Швець О. Г. 5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України. – Харків, 2020.

Дисертація присвячена синтезу низькомолекулярних 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук, функціоналізованих за положенням 6.

У роботі вперше отримано 6-функціоналізовані похідні 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, їх 4,7-дигідро- та тетразолних аналогів – спирти, кислоти, альдегіди, що на теперішній час є найбільш низькомолекулярними представниками своїх класів. Показана можливість взаємоперетворення 5-метил-ДТПМ на 5-метил-ТПМ і зворотній процес синтезу 5-метил-ДТПМ з 5-метил-ТПМ.

Розроблено два незалежні шляхи до отримання 7-метил та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6. Перший спосіб полягає у деацильованні відповідних 6-ацетил-5-метил-ДТПМ, а другий у відновленні 6-незаміщених 5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH_4 у ТГФ. Факт відновлення 7-метил та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ LiAlH_4 у ТГФ лише до 4,7-дигідропохідних пояснюється утворенням $N(4)$ -аніону ДТПМ. Дані 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6, є активними S -нуклеофілами, здатними до подальшої функціоналізації.

Запропоновано ефективний спосіб синтезу N,N -діалкіл- β -кетосульфонамідів за конденсацією Кляйзена, зокрема, N,N -диметил- β -оксопропансульфонаміду (який є найбільш низькомолекулярною речовиною свого класу) та N,N -діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів, які у реакції з аміноазолами утворюють 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідини.

Ключові слова: 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (5-метил-ТПМ), 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин (5-метил-ДТПМ), реакція типу

Біджинеллі, низькомолекулярні сполуки, деацилювання, С-нуклеофіл, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамід, *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамід, конденсація Кляйзена.

АННОТАЦІЯ

Швец Е. Г. 5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины и родственные соединения: синтез и функционализация. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины. – Харьков, 2020.

Диссертация посвящена синтезу низкомолекулярных 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и родственных соединений, функционализированных по положению 6.

В работе впервые получены 6-функционализованные производные 7-метил- и 7-незамещенных 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, их 4,7-дигидро- и тетразольных аналогов, а именно: спирты, кислоты, альдегиды, которые в настоящее время являются наиболее низкомолекулярными соединениями своих классов. Путем трикомпонентной конденсацией типа Биджинелли алифатических альдегидов (формальдегид, уксусный альдегид), β -дикарбонильных соединений (ацетилацетон, производные ацетоуксусного эфира) и аминокетонитрилов синтезирован ряд 7-метил- и 7-незамещенных 6-EWG-5-метил-ДТПМ и родственных соединений. Показана возможность взаимопревращения 5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов (ДТПМ) в 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины (ТПМ) в результате окисления 5-метил-ДТПМ реактивом Джонса и обратный процесс – восстановление 5-метил-ТПМ LiAlH_4 в ТГФ до 5-метил-ДТПМ.

В результате алкилирования в системе ДМФА– NaN производных 6-EWG-5-метил-ДТПМ и тетразольных аналогов получены *N*(4)-алкил-6-EWG-5-метил-ДТПМ и родственные соединения, что в отличие от системы $\text{MeCN/KOH-H}_2\text{O}$, позволило избежать алкилирования других реакционных центров ДТПМ. Путем восстановления *N*(4)-алкил-6- COOEt -5-метил-ДТПМ и тетразольных аналогов, с помощью LiAlH_4 получены производные 6- CH_2OH -5-метил-ДТПМ, что объясняется образованием в результате восстановления *N*(4)-алкил-6- COOEt -5-метил-ДТПМ фиксированной енаминой формы ДТПМ, наоборот, взаимодействие 4-незамещенных 6- COOEt -ДТПМ с комплексными гидридами при комнатной температуре не происходит. 6-Карбоновые кислоты синтезированы путем гидролиза 5-метил-6- COOEt -ДТПМ.

Разработаны два независимых способа получения 7-метил и 7-незамещенных 5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, не содержащие заместителя в положении 6. Первый способ заключается в деацилировании соответствующих 6-ацетил-5-метил-ДТПМ, а второй в восстановлении исходных бициклических 5-метил-ТПМ с помощью LiAlH_4 в ТГФ. Факт восстановления исходных 7-метил и 7-незамещенным 5-метил-ТПМ LiAlH_4 в ТГФ только до 4,7-дигидропроизводных объясняется образованием *N*(4)-аниона. Эти два способа позволяют получать 5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, не содержащие заместителя в положении 6 с количественными выходами.

Показано, что реакция деацилирования 6-ацетил-5-метил-7-[4-(*N,N*-диметил-амино)фенил]-ДТПМ в среде КОН–MeOH приводит к образованию производного 4,5,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолина, что связано с первичным деацилированием исходного соединения, дальнейшее гидролитическое расщепление промежуточного ДТПМ, образованием енона и конденсации последнего с промежуточным ДТПМ.

Полученные 7-метил и 7-незамещенные 5-метил-ДТПМ, не содержащие заместителей в положении 6 – активные *C*-нуклеофилы, способные к дальнейшей функционализации, что было продемонстрировано получением соответствующих производных: действием ДМФА/ROCl₃ – 6-СНО-5-метил-ДТПМ, нитрозированием – 6-НО-производных 5-метил-ДТПМ и продуктов конденсации с балконами в основной среде – 4,7,8,9-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолинов.

Предложен эффективный общий способ синтеза *N,N*-диалкил- β -кетосульфонамидов конденсацией по Кляйзену, в частности, *N,N*-диалкил(циннамоилметил)-сульфонамидов – взаимодействие *N,N*-диалкилсульфонамидов с алкилциннамоатами. Другой способ – литирование *N,N*-диалкилсульфонамидов, последующее действие альдегидов на литированные субстраты и дальнейшее окисление спиртов – реализуется только для синтеза *N,N*-диалкил- β -кетосульфонамидов, которые не содержат циннамоильного остатка, в частности – *N,N*-диалкил- β -оксопропансульфонамида (модельного вещества этого класса – наиболее низкомолекулярного вещества-представителя *N,N*-диалкил- β -кетосульфонамидов). Механизм образования 7-арил-5-(сульфонамидо)метил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]-пиримидинов во время реакции трикомпонентной конденсации типа Биджинелли ароматических альдегидов, *N,N*-диалкил- β -кетосульфонамидов с аминоазолами при нагревании в ДМФА объяснен их формированием при взаимодействии *N,N*-диалкил(циннамоилметил)сульфонамиды с аминоазолами в таких же условиях.

Ключевые слова: 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (5-метил-ТПМ), 5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин (5-метил-ДТПМ), реакция типа Биджинелли, низкомолекулярные соединения, деацилирование, *C*-нуклеофил, *N,N*-диалкил- β -кетосульфонамид, *N,N*-диалкил(циннамоилметил)сульфонамид, конденсация Кляйзена.

ABSTRACT

Shvets O. H. 5-Methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and related compounds: synthesis and functionalization. – Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Chemistry: Speciality 02.00.03 – Organic chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. – Kharkiv, 2020.

The study is devoted to the synthesis of low molecular weight 5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and related compounds which are functionalized at position 6.

6-Functional derivatives of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines, their 4,7-dihydro- and tetrazole analogues – alcohols, acids, aldehydes were synthesized in this work for the first time. Currently, they are characterized

by the lowest molecular weight in their classes. The possibility of mutual transformation of 5-methyl-DTPM to 5-methyl-TPM and the backward synthesis of 5-methyl-DTPM from 5-methyl-TPM were shown.

Two independent ways to the synthesis of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which have no substituents by position 6, were developed. The first method is based on the deacylation of the corresponding 6-acetyl-5-methyl-DTPM. The second one is assumed the reduction of 6-unsubstituted 5-methyl-TPM with LiAlH_4 in THF. The fact that starting 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-TPM were reduced by LiAlH_4 in THF only to 4,7-dihydroderivatives was explained by the formation of *N*(4)-anion DTPM. These 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which do not contain a substituent at position 6, are active *C*-nucleophiles capable to the further functionalization.

The efficient method towards the synthesis of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides via the Claisen condensation was proposed. In particular, *N,N*-dimethyl- β -oxopropane-sulfonamide (which is the substance of the lowest molecular weight of its class) and *N,N*-dialkyl(cinnamylmethyl)sulfonamides which in reactions with aminoazoles form 7-aryl-5-(sulfonamido)methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines were successfully obtained.

Key words: 5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (5-methyl-TPM), 5-methyl-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (5-methyl-DTPM), Biginelli type reaction, low molecular weight compounds, deacylation, *C*-nucleophile, *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamide, *N,N*-dialkyl(cinnamoylmethyl)sulfonamide, Claisen condensation.