

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Швець Олена Григорівна

УДК 547.853:(542.913+543.42)

ДИСЕРТАЦІЯ

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

Спеціальність 02.00.03 – Органічна хімія

(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

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

О. Г. Швець

Науковий керівник: Колосов Максим Олександрович, кандидат хімічних наук,
доцент

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Швець О. Г. 5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

На сьогодні кількість досліджень, присвячених хімії 5-метилпохідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину (ТПМ), 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину (ДТПМ) та споріднених сполук, достатньо велика. Це зумовлено синтетичною доступністю цих речовин, можливістю отримання на їх основі інших гетероциклічних сполук та виявом ними низки типів біологічної активності. Окрім того, дигідропохідні азоло[1,5-*a*]піримідинів є вдалими об'єктами для вивчення таутомерних рівноваг. Проте, більшість досліджених сполук містять у своїй структурі щонайменше одне ароматичне кільце у піримідиновому фрагменті. Це, у свою чергу, обмежує синтетичний інтерес до даних структур з точки зору функціоналізації, реакційної здатності та застосування для потреб медичної хімії. Окрім цього, найбільше різноманіття властивостей спостерігається саме для ДТПМ та споріднених похідних, а ТПМ, загалом, є менш реакційноздатними. Окремим питанням у спектрі досліджень хімії ТПМ, ДТПМ та споріднених сполук не приділено уваги взагалі. Наприклад, відсутні загальні шляхи та підходи до синтезу низькомолекулярних похідних 5-метил-ТПМ, 5-метил-ДТПМ та споріднених сполук, які б містили реакційноздатні функціональні групи – альдегідну, кислотну, кетонну, спиртову тощо. Залишаються суттєві питання у вивченні таких базових хімічних властивостей низькомолекулярних похідних 5-метил-ДТПМ та споріднених сполук, як відношення до дії електрофільних реагентів різної

природи, окиснення до ТПМ, можливість відновлення ТПМ до тетрагідропохідних (ТТПМ) тощо. У той же час, привертають увагу питання отримання 6-сульфонамідопохідних ДТПМ шляхом трикомпонентної конденсації типу Біджинеллі. Зокрема, не вивчене питання паралельного формування 5-сульфонамідометил-ДТПМ, а шляхи синтезу вихідних *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів розроблені недостатньо. Зважаючи на вказане, вивчення цих питань є цілком актуальним.

Дисертаційна робота присвячена розробці шляхів синтезу та вивченню хімічних властивостей 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, їх 4,7-дигідропохідних та споріднених сполук, які містять функціональні замісники у положенні 6 (СОМе, СНО, COOR, СН₂ОН тощо), 6-незаміщених ТПМ та ДТПМ, 7-арил-5-сульфонамідометил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів та вихідних *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (зокрема, *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів).

Двома основними шляхами синтезу похідних ТПМ та ДТПМ є а) трикомпонентна взаємодія альдегідів, β -дикарбонільних сполук та аміноазолів (реакція типу Біджинеллі) та б) конденсація аміноазолів з енонами (або взаємодія синтетичних еквівалентів указаних сполук). Не дивлячись на те, що похідні ТПМ часто є продуктами окиснення ДТПМ, відновлення ТПМ до ДТПМ та/або до ТТПМ не вивчене, а синтез та властивості низькомолекулярних похідних цих сполук (тих, що не містять ароматичних замісників) майже невідомі. Цікаво те, що є інформація відносно активності 6-незаміщених похідних 5-арил-ДТПМ, 7-арил-ДТПМ та їх аналогів (5-незаміщених 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів) щодо дії електрофільних реагентів, але відсутня інформація щодо синтезу та властивостей 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ – найбільш низькомолекулярних представників свого ряду. Недостатньо висвітлені дані щодо особливостей синтезу 6-RSO₂-ДТПМ, зокрема, неясним є механізм формування похідних 6-*N,N*-діалкілсульфонамідометил-ДТПМ під час реакції альдегідів, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу (3-АТ), а

також недостатньо вивчені шляхи синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів.

Трикомпонентною конденсацією типу Біджінеллі аліфатичних альдегідів (формальдегід, оцтовий альдегід), β -дикарбонільних сполук (ацетилацетону, похідних ацетооцтового естеру) та аміноазолів була отримана низка 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених похідних.

Алкілуванням 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук були отримані відповідні *N*(4)-алкілпохідні, причому використання системи ДМФА–NaH, на відміну від системи MeCN/KOH–H₂O, дозволило уникнути алкілування за іншими реакційними центрами.

Відновлення 7-метил- та 7-незаміщених 4-алкіл-6-COOEt-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук за допомогою LiAlH₄ у ТГФ призвело до формування 6-CH₂OH-похідних, а гідроліз – до утворення відповідних 6-карбонових кислот.

7-Метил- та 7-незаміщені 6-EWG-5-метил-ТПМ були отримані шляхом окиснення (CrO₃) відповідних ДТПМ-похідних. Показано, що зворотній процес (відновлення відповідних похідних ТПМ до ДТПМ) реалізується при дії LiAlH₄ у ТГФ.

Розроблено метод синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, які не містять замісника у положенні 6: а) шляхом деацилювання відповідних 6-ацетил-ДТПМ у середовищі KOH/H₂O; б) відновленням відповідних ТПМ за допомогою LiAlH₄ у ТГФ. Факт формування 4,7-дигідропохідного в останньому випадку пояснюється утворенням відповідного *N*(4)-аніону, подальша взаємодія якого з LiAlH₄ у наведених умовах не відбувається. Натомість, відновлення 7-метил- та 7-незаміщених ТПМ за допомогою NaBH₄ в етанолі призвело до утворення відповідних ТТПМ. Зазначимо, що реакція 6-ацетил-5-метил-7-[4-(*N,N*-диметиламіно)феніл]-ДТПМ у середовищі KOH–MeOH призвела до утворення похідного 4,5,8,9-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]-хіназоліну, що пов'язано з первинним деацилюванням вихідної речовини, подальшим гідролітичним розщепленням проміжного ДТПМ, утворенням енону та конденсації останнього з проміжним ДТПМ.

Синтезовані 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, які не містять

замісника у положенні 6, є активними *C*-нуклеофілами: під дією ДМФА/ POCl_3 утворюють 6-формілпохідні, легко нітрозуються за положенням 6, а під час взаємодії з халконами (MeOH/MeONa) утворюють похідні 4,7,8,9-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназоліну.

Цільовий синтез 7-арил-5-(*N,N*-діалкілсульфонамідо)метил-ДТПМ, які утворюються поряд з 7-арил-6-*N,N*-діалкілсульфонамідо-ДТПМ під час трикомпонентної конденсації альдегідів, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів та 3-АТ, було проведено шляхом взаємодії *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)-сульфонамідів з 3-АТ у ДМФА. Було показано, що конденсація відповідних естерів та *N,N*-діалкілсульфонамідів за Кляйзенем є загальним методом синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, тоді як взаємодія літійованих *N,N*-діалкілсульфонамідів з альдегідами з подальшим окисненням утворених спиртів реактивом Джонса може використовуватися лише для синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, що не містять цинамоїльного фрагменту. Зазначимо, що синтезований під час роботи *N,N*-диметил- β -оксопропансульфонамід є модельною сполукою цього ряду, оскільки ця речовина має найменшу молекулярну масу проміж *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів.

Будову одержаних сполук підтверджено низкою фізико-хімічних методів дослідження: спектроскопії ядерного магнітного резонансу, мас-спектрометрії, інфрачервоної спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу та елементного аналізу.

Вперше показано, що: (1) у системі $\text{LiAlH}_4/\text{TGF}$ відбувається відновлення естерної групи 4-алкіл-6- COOEt -5-метил-ДТПМ до спиртової, тоді як для 4-незаміщених аналогів такий процес не перебігає; (2) додатковим до трикомпонентної конденсації типу Біджинеллі є спосіб синтезу 6- COOEt -5-метил-ДТПМ, який полягає у відновленні відповідних 6- COOEt -5-метил-ТПМ; (3) вдалими підходами до синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, які не мають замісника у положенні 6, є деацилювання відповідних 6-ацетил-ДТПМ у лужному середовищі, а також

відновлення 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ (LiAlH_4). Натомість, деацилювання 7-арилзаміщених 6-ацетил-5-метил-ДТПМ у лужному середовищі відбувається з утворенням похідних тетрагідро[1,2,4]тріазоло[5,1-*b*]хіназоліну; (4) завдяки формуванню *N*(4)-літієвої солі ДТПМ процес відновлення ($\text{LiAlH}_4/\text{TГФ}$) 7-метил- та 7-незаміщених-5-метил-ТПМ зупиняється на стадії утворення саме ДТПМ; (5) 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, які не мають замісника у положенні 6, – активні *C*(6)-нуклеофіли, здатні до утворення 6-NO- та 6-CHO-похідних, а в реакції з халконами – похідних 4,7,8,9-тетрагідро[1,2,4]-тріазоло[5,1-*b*]хіназоліну; (6) вдалим шляхом синтезу *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів є конденсація *N,N*-діалкілсульфонамідів з алкілцинаматами за Кляйzenом; (7) механізм формування 5-(сульфонамідо)метил-ДТПМ та споріднених сполук у трикомпонентній реакції *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, альдегідів та аміноазолів доведено їх синтезом при взаємодії аміноазолів та *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів.

Практичне значення роботи полягає в розробці синтезу та отримання нових низькомолекулярних функціональних похідних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ і 5-метил-ДТПМ, які є модельними серед сполук такого типу. Так: (1) низка нових низькомолекулярних похідних 6-EWG-5-метил-ДТПМ та їх тетразольних аналогів була синтезована трикомпонентною конденсацією аміноазолів, формальдегіду (або ацетальдегіду) та похідних ацетооцтового естеру (або ацетилацетону); (2) вдалим методом синтезу *N*(4)-алкіл-6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених тетразольних похідних є алкілування відповідних 6-EWG-5-метил-ДТПМ у системі ДМФА– NaN ; (3) 6- CH_2OH -5-метил-ДТПМ та споріднені сполуки були отримані шляхом відновлення відповідних *N*(4)-алкіл-6- COOEt -5-метил-ДТПМ (та тетразольних аналогів) за допомогою LiAlH_4 , а 6-карбонові кислоти – шляхом гідролізу вказаних сполук; (4) 7-метил- та 7-незаміщені 6-EWG-5-метил-ТПМ та споріднені сполуки можуть бути легко синтезовані шляхом окиснення (CrO_3) їх 4,7-дигідроаналогів. Навпаки, показано, що альтернативним методом синтезу 6-EWG-5-метил-ДТПМ є відновлення 6-EWG-5-метил-ТПМ ($\text{LiAlH}_4/\text{TГФ}$);

(5) показано, що деацилювання 7-метил- та 7-незаміщених 6-ацетил-5-метил-ДТПМ (KOH/H₂O) і відновлення 6-незаміщених 5-метил-ТПМ (LiAlH₄/ТГФ) перебігають з кількісними виходами та можуть бути з успіхом застосовані для синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісників у положенні 6; (6) формілюванням та нітрузуванням 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісників у положенні 6, було синтезовано, відповідно, 6-СНО- та 6-НО-похідні, чим продемонстровано здатність вказаних ДТПМ до 6-функціоналізації; (7) опрацьовано спосіб синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (*N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів включно) шляхом конденсації *N,N*-діалкілсульфонамідів та естерів за Кляйзенем. Інший підхід (літіювання *N,N*-діалкілсульфонамідів, реакція з альдегідами та подальше окиснення спиртів) виявився вдалим лише для синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, що не містять цинамоїльного залишку, зокрема – *N,N*-диметил- β -оксопропансульфонаміду (найбільш низькомолекулярної речовини-представника свого класу); (8) 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідини було синтезовано взаємодією аміноазолів та *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів.

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, *C*-нуклеофіл, *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамід, *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамід, конденсація Кляйзена.

ABSTRACT

Olena H. Shvets. 5-Methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and related compounds: synthesis and functionalization. Qualification scientific work is as a manuscript.

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

A number of research works devoted to the chemistry of 5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (TPM), 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine (DTPM), and related compounds have been reported to date. This is due to the synthetic accessibility of these substances, the possibility of obtaining other heterocyclic compounds on their basis and the identification of a number of types of biological activity. Moreover dihydroderivates of azolo[1,5-*a*]pyrimidines are good objects for studying the tautomeric equilibrium. However, most of the studied compounds contain at least one aromatic ring in the pyrimidine fragment. This, in turn, limits the synthetic interest in these structures in terms of functionalization, reactivity, and application to medical chemistry. Besides, the highest diversity of properties are observed for DTPM and related derivatives, while TPM, in general, are less reactive. Some issues in the investigation in the chemistry of TPM, DTPM and related compounds are not taken at all into consideration. For example, there are no general ways and approaches to the synthesis of low molecular weight derivatives of 5-methyl-TPM, 5-methyl-DTPM and related compounds that would contain reactive functional groups – aldehyde, acid, ketone, alcohol etc. Essential issues still remain in the study of such basic chemical properties of low molecular weight derivatives of 5-methyl-DTPM and related compounds as the relation to the action of electrophilic reagents of various types, oxidation to TPM, the possibility of reduction of TPM to tetrahydroderivatives (TTPM), etc. Meanwhile, the attention is drawn to the issues of obtaining 6-sulfonamide-derived DTPM by three-component condensation of the

Biginelli type. In particular, the issue of parallel formation of 5-sulfonamidomethyl-DTPM has not been studied, while the ways of synthesis of the starting *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides have not been sufficiently investigated. Given those, the study of these issues is quite relevant.

The PhD thesis is dedicated to design the ways of synthesis and study of chemical properties of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-pyrimidines, their 4,7-dihydroderivatives and related compounds, which contain functional substituents in position 6 (COMe, CHO, COOR, CH₂OH, etc.), 6-unsubstituted TPM and DTPM, 7-aryl-5-sulfonamidomethyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines and starting *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides (in particular, *N,N*-dialkyl(cinnamoylmethyl)sulfonamides).

The two main routes to the synthesis of TPM and DTPM derivatives are a) three-component interaction of aldehydes, β -dicarbonyl compounds and aminoazoles (Biginelli type reaction) and b) condensation of aminoazoles with enones (or interaction of synthetic equivalents of these compounds). Despite the fact that TPM derivatives are often the oxidation products of DTPM, the reduction of TPM to DTPM and/or to TTPM has not been studied, and the synthesis and properties of low molecular weight derivatives of these compounds (those that do not contain aromatic substituents) are almost unknown. Interesting there is information is about the activity of 6-unsubstituted derivatives of 5-aryl-DTPM, 7-aryl-DTPM and their analogues (5-unsubstituted 4-aryl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones) in reaction with the electrophilic reagents, but there is no information on the synthesis and properties of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM – the most low molecular weight representatives of their series. The data relating to the features of the synthesis of 6-RSO₂-DTPM are not sufficiently covered, *i.e.* the mechanism of formation of 6-*N,N*-dialkylsulfonamidomethyl-DTPM derivatives upon the reaction of aldehydes, *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides and 3-amino-1,2,4-triazole (3-AT), as well as the routes towards the synthesis of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides.

A number of 7-methyl-6-EWG 5-methyl-DTPM and related derivatives were obtained by three-component condensation of Biginelli type of aliphatic aldehydes

(formaldehyde, acetaldehyde), β -dicarbonyl compounds (acetylacetone, acetoacetic ester derivatives) and aminoazoles.

The corresponding *N*(4)-alkyl derivatives were obtained by alkylation of 6-EWG-5-methyl-DTPM and related compounds. Noteworthy, the use of the DMF–NaH system, instead of the MeCN/KOH–H₂O system, allowed to avoid the alkylation of other reactionary centers.

Reduction of 7-methyl- and 7-unsubstituted 4-alkyl-6-COOEt-5-methyl-DTPM and related compounds by LiAlH₄ in THF led to the formation of 6-CH₂OH-derivatives, while their hydrolysis – to the formation of the corresponding 6-carbonic acids.

7-Methyl and 7-unsubstituted 6-EWG-5-methyl-TPM were obtained by oxidation (CrO₃) of the corresponding DTPM-derivatives. It is shown that the reverse process (reduction of the corresponding TPM derivatives to DTPM) is provided by the action of LiAlH₄ in THF.

The synthetic methods towards 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which do not contain a substituent in position 6 are developed: a) through the deacylation of the corresponding 6-acetyl-DTPM in KOH/H₂O system; b) by reduction of the corresponding TPM with LiAlH₄ in THF. The fact of formation of the 4,7-dihydro derivative in the latter case is explained by the formation of the corresponding *N*(4)-anion, the further interaction of which with LiAlH₄ in the given conditions does not occur. On the other hand, the reduction of 7-methyl- and 7-unsubstituted TPMs with NaBH₄ in ethanol led to the formation of the corresponding TTPMs. Notably, the reaction of 6-acetyl-5-methyl-7-[4-(*N,N*-dimethylamino)phenyl]-DTPM in KOH–MeOH system afforded a derivative of 4,5,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazoline. This is attributed to the preliminary deacylation of the starting substance with the subsequent hydrolytic cleavage of the intermediate DTPM, resulting in the formation of enone and condensation of the latter with the intermediate DTPM.

Synthesized 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which do not contain a substituent in the position 6, are active *C*-nucleophiles: upon the treatment

with DMF/POCl₃ form 6-formyl derivatives, easily nitrosated at position 6, and upon the interaction with chalcones (MeOH/MeONa) form derivatives of 4,7,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazoline.

Target synthesis of 7-aryl-5-(*N,N*-dialkylsulfonamido)methyl-DTPMs, which are formed along with 7-aryl-6-*N,N*-dialkylsulfonamido-DTPMs upon the three-component condensation of aldehydes, *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides and 3-AT, was carried out by reacting of *N,N*-dialkyl(cinnamylmethyl)sulfonamides with 3-AT in DMF. It was shown that Claisen condensation of the corresponding esters and *N,N*-dialkylsulfonamides is the general method of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides synthesis, whereas the interaction of lithium *N,N*-dialkylsulfonamides with aldehydes with the subsequent oxidation of obtained alcohols by Jones reagent is used only for *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides synthesis, that do not contain cinnamoyl fragment. Noteworthy, the synthesized during the work *N,N*-dimethyl- β -oxopropane-sulfonamide is a model compound of this series, because this substance has the lowest molecular weight among *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides.

The structure of the obtained compounds is confirmed by a number of physicochemical methods of analysis: nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry, infrared spectroscopy, X-ray diffraction analysis and elemental analysis.

It was shown for the first time that: (1) the reduction of ester group of 4-alkyl-6-COOEt-5-methyl-DTPM to alcohol group in the LiAlH₄/THF system is occurred, while for 4-unsubstituted analogues such a process does not take place; (2) additional to the three-component condensation of the Biginelli type there is a method for the synthesis of 6-COOEt-5-methyl-DTPM, which consists in the reduction of the corresponding 6-COOEt-5-methyl-TPM; (3) it was found that the deacylation of the corresponding 6-acetyl-DTPM in the basic conditions, as well as the reduction of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methylTPM (LiAlH₄) are the best approaches to the synthesis of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPMs, which have no substituent in position 6. Instead, deacylation of their 7-aryl-substituted 6-acetyl-5-methyl-DTPM in basic conditions occurs with the formation of

tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazoline derivatives; (4) due to the formation of the *N*(4)-lithium salt of DTPM, the reduction process (LiAlH₄/THF) of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-TPM is stopped at the stage of formation of DTPM; (5) 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which have no substituent in position 6, are active C(6)-nucleophiles capable of forming 6-NO- and 6-CHO-derivatives, and in the reaction with chalcones – derivatives of 4,7,8,9-tetrahydro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazoline; (6) the best way for the synthesis of *N,N*-dialkyl(cinnamoylmethyl)sulfonamides is the condensation of *N,N*-dialkylsulfonamides with alkylcinnamoates according to Claisen; (7) the mechanism of formation of 5-(sulfonamido)methyl-DTPM and related compounds in the three-component reaction of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides, aldehydes and aminoazoles is proved by their synthesis upon the interaction of aminoazoles and *N,N*-dialkyl(cinnamolimonomethyl).

The practical significance of the work is the development of synthesis and obtaining of new low molecular weight functional derivatives of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-TPM and 5-methyl-DTPM, which are model among compounds of this type. So: (1) a number of new low molecular weight derivatives of 6-EWG-5-methyl-DTPM and their tetrazole analogues were synthesized by three-component condensation of aminoazoles, formaldehyde (or acetaldehyde) and derivatives of acetoacetic ester (or acetylacetone); (2) an efficient method for the synthesis of *N*(4)-alkyl-6-EWG-5-methyl-DTPM and related tetrazole derivatives is the alkylation of the corresponding 6-EWG-5-methyl-DTPM in the DMF–NaH system; (3) 6-CH₂OH-5-methyl-DTPM and related compounds were obtained by reduction of the corresponding *N*(4)-alkyl-6-COOEt-5-methyl-DTPM (and tetrazole analogs) with LiAlH₄, while 6-carboxylic acids were prepared by hydrolysis of these compounds; (4) 7-methyl- and 7-unsubstituted 6-EWG-5-methyl-TPM and related compounds can be easily synthesized by oxidation (CrO₃) of their 4,7-dihydroanalogues. On the contrary, it is shown that an alternative method towards the synthesis of 6-EWG-5-methyl-DTPM is the reduction of 6-EWG-5-methyl-TPM (LiAlH₄/THF); (5) it is shown that deacylation of 7-methyl- and 7-unsubstituted

6-acetyl-5-methyl-DTPM (KOH/H₂O) and reduction of 6-unsubstituted 5-methyl-TPM (LiAlH₄/THF) are occurred with quantitative yields and can be successfully applied to the synthesis of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which do not contain substituents in position 6; (6) 6-CHO- and 6-NO-derivatives of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM were synthesized by formylation and nitrosation of 7-methyl- and 7-unsubstituted 5-methyl-DTPM, which do not contain substituents in position 6, thus demonstrating the ability of the mentioned DTPM to 6-functionalization; (7) a pathway towards the synthesis of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides (*N,N*-dialkyl(cinnamylmethyl)-sulfonamides included) *via* the condensation of *N,N*-dialkylsulfonamides and esters by Claisen have been developed. Another approach (lithiation of *N,N*-dialkylsulfonamides followed by the reaction with aldehydes and subsequent oxidation of alcohols) was efficient only for the synthesis of *N,N*-dialkyl- β -ketosulfonamides that do not contain cinnamoyl fragment, in particular – *N,N*-dimethyl- β -oxopropansulfonamide (the most low molecular weight substance representative of its class); (8) 7-aryl-5-(sulfonamido)methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines were synthesized by the interaction of aminoazoles and *N,N*-dialkyl(cinnamoylmethyl)sulfonamides.

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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Синтез ацилметансульфамидов 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-а]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(1H)-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(О)R-7-арил-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-а]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 / М. А. 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, **Е. Н. 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. Мануенков, 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. Функционализованные производные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина и их тетразольных аналогов / **Е. Г. Швец**, Д. А. Мануенков,

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-а]піримідини: 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 / **Е. Н. Shvets**, М. А. 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. **Швець О. Г.** 6-Функціоналізовані похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]-піримідинів / О. Г. Швець, 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 // Проблемы 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 -кетосульфов / 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**, O. G. Kulyk, M. 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. Подворотня // 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]- ПРИМІДИНІВ, СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ (огляд наукової літератури).....	30
1.1 Синтез 6-EWG-ДТПМ та споріднених сполук за реакцією типу Біджинеллі.....	31
1.2 Синтез ДТПМ та споріднених речовин з аміноазолів та α,β -ненасичених карбонільних сполук	41
1.3 β -Кетосульфони та β -кетосульфонаміди у синтезі RSO ₂ -ДТПМ, RSO ₂ -ДГПМ та споріднених сполук.....	46
1.4 Реакції ДТПМ та споріднених сполук з електрофільними реагентами.....	52
1.5 Окиснення та відновлення ДТПМ та споріднених сполук.....	59
1.6 Синтез 5-метил-ТПМ з 3-АТ та β -дикарбонільних сполук або їх синтетичних еквівалентів.....	62
1.7 Синтез ДТПМ-6-карбонових кислот та ТПМ-6-карбонових кислот.....	63
Висновки до розділу 1.....	65
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 6-EWG- 5-МЕТИЛ-4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПРИМІДИНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК.....	66
Висновки до розділу 2.....	80
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 5-МЕТИЛ- 4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5- <i>a</i>]ПРИМІДИНІВ, ЯКІ НЕ МІСТЯТЬ ЗАМІСНИКІВ У ПОЛОЖЕННІ 6.....	82
3.1 Синтез 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ.....	82
3.2 Дослідження взаємодії 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ з	

електрофільними реагентами	89
Висновки до розділу 3.....	95
РОЗДІЛ 4 <i>N,N</i> -ДІАЛКІЛ- β -КЕТОСУЛЬФОНАМІДИ – ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ 4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО- [1,5- <i>a</i>]ПІРИМІДИНУ.....	97
4.1 Синтез <i>N,N</i> -діалкіл- β -кетосульфонамідів.....	98
4.2 Синтез 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідроазоло[1,5- <i>a</i>]- піримідинів.....	102
Висновки до розділу 4.....	105
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	106
5.1 Умови визначення фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук та проведення спектральних досліджень.....	106
5.2 Опис експерименту до розділу 2.....	107
5.3 Опис експерименту до розділу 3.....	121
5.4 Опис експерименту до розділу 4.....	130
5.5 Рентгеноструктурне дослідження.....	138
Висновки до розділу 5.....	139
ВИСНОВКИ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ac	ацетил
Alkyl	алкіл
Ar	арил
Bu (<i>t</i> -Bu)	бутил (<i>трет</i> -бутил)
DI	пряме введення
Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
FAB	бомбардування швидкими атомами
Hal	галоген
HOAc	оцтова кислота
<i>i</i> -Pr	ізо-пропіл
Me	метил
MOM	метоксиметил
Ph	феніл
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил
r.t.	кімнатна температура
TMS	триметилсиліл
3-AT	3-аміно-1,2,4-триазол
д	дублет
ДГПМ	3,4-дигідропіримідин-2(1 <i>H</i>)-он, 3,4-дигідропіримідин-2(1 <i>H</i>)-оновий
DMCO- <i>d</i> ₆	дейтерований диметилсульфоксид
DMФА, DMF	диметилформамід
ДТПМ	4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідин, 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідиновий
ДХМ	дихлорметан
ЕУ	електронний удар, eV
ІЧ	інфрачервоний

кв	квартет
м	мультиплет
м. ч.	мільйонна частка
МХ (MW)	мікрохвильовий
розш.	розширений
с	синглет
т	триплет
т. пл.	температура плавлення
ТГФ	тетрагідрофуран
ТПМ	[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідин, [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідиновий
ТТПМ	4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідин, 4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]- піримідиновий
ТШХ	тонкошарова хроматографія
УЗ	ультразвук, ультразвуковий
ЯЕО	ядерний ефект Оверхаузера
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Δ	кип'ятіння

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 тетразольних 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 білдинг-блоків для введення сульфамідного залишку) за трикомпонентною конденсацією типу Біджинеллі. Зокрема, незрозумілим є питання паралельного формування 5-сульфонамідометил-ДТІМ, 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 дигідроазолоазинів», № 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;

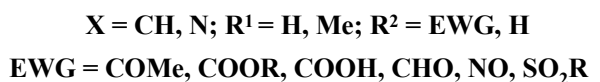
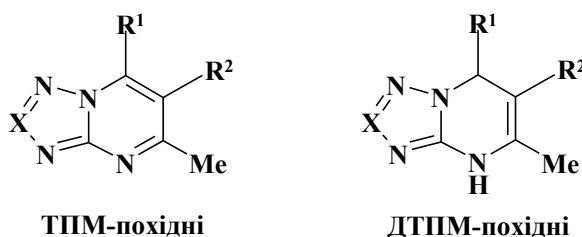
– *дослідження* шляхів синтезу 6-незаміщених 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідинів;

– *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-дигідроазоло[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:



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 *C*(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 Кляйzenом;

– механізм утворення 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідроазоло[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 спорідених сполук з алкілгалогенідами у системі ДМФА–NaN);

– 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 Кляйзенем 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 аміноазолами 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.

РОЗДІЛ 1
СИНТЕЗ ПОХІДНИХ
5-МЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНІВ,
СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ
(огляд наукової літератури)

Огляд наукової літератури виконаний з допомогою пошукових систем Reaxys і SciFinder та відображає ключові моменти з хімії сполук, що досліджуються, станом на 01.04.2020 р.

Стрімке зростання кількості публікацій, присвячених синтезу ТПМ та споріднених сполук, обумовлене їх використанням для синтезу речовин природного походження, фармацевтичних препаратів та біологічно активних речовин загалом. Особливу увагу привертає мала кількість наукової літератури щодо синтезу низькомолекулярних функціоналізованих сполук цього ряду, які є модельними речовинами та потенційно здатні до подальших хімічних модифікацій і, таким чином, є перспективними проміжними речовинами (бїлдінг-блоками) у подальшому синтезі похідних ТПМ, ДТПМ та споріднених сполук [1–5].

Зазначимо, що ДТПМ є найбільш універсальними об'єктами дослідження, оскільки відомо, що ці сполуки окиснюються з утворенням ТПМ [6–25], причому зворотній процес зовсім не вивчений. Виходячи з цього, більшість висвітленої інформації стосується синтезу та властивостей саме ДТПМ.

Існує два основних підходи до синтезу ДТПМ та споріднених сполук типу **1.1** [6–10, 26–28, 31–58, 62–71, 80–85] (Схема 1.1).

Огляд літературних даних щодо синтезу похідних ДТПМ типу **1.1** за трикомпонентною взаємодією аміноазолів **1.2**, альдегідів **1.3** та карбонільних похідних типу **1.4** (за конденсацією типу Бїджинеллі [4–8]) (шлях «А», Схема 1.1) наведено у підрозділі 1.1 [6–8, 26–28, 31–58, 62–71].

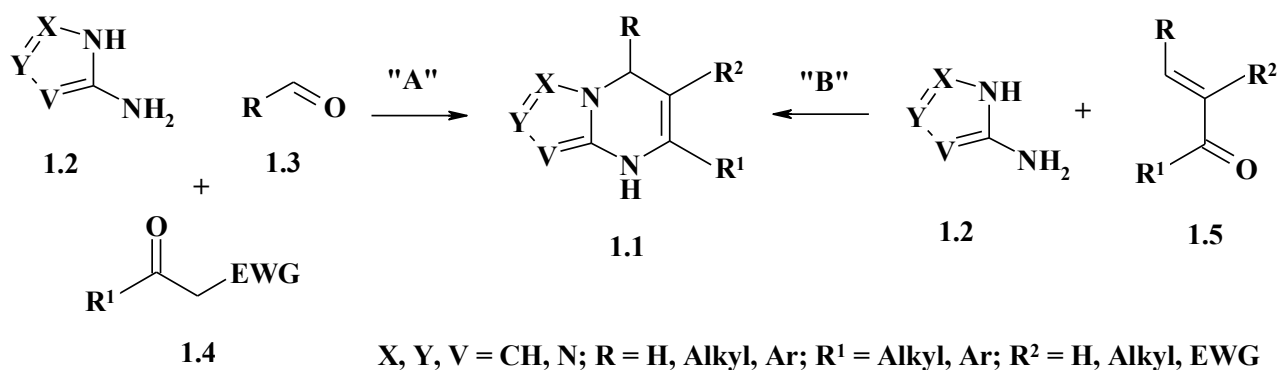


Схема 1.1

Дані про альтернативний підхід до синтезу похідних типу **1.1** (зокрема, 6-незаміщених) шляхом двокомпонентної циклоконденсації аміноазолів **1.2** та α,β -ненасичених сполук типу **1.5** (шлях «В», Схема 1.1) наведено у підрозділі 1.2 [7–9, 28, 39, 44, 63–66, 70, 71, 74, 80–85].

У підрозділі 1.3 наведені шляхи отримання β -кетосульфонамідів та синтез 6-SO₂R-похідних ДТПМ типу **1.1** та споріднених сполук (3-SO₂R-похідних дигідропіридинів Ганча та 5-SO₂R-ДГПМ) [86, 87, 94–127].

Підрозділ 1.4 містить дані про взаємодію сполук типу **1.1** та їх аналогів з електрофільними реагентами (алкілювання, ацилювання та деацилювання, нітрузування) [11–13, 37, 57, 77, 82, 100, 131–151].

Інформацію про окислювальні та відновлювальні перетворення сполук типу **1.1** висвітлено у підрозділі 1.5 [6–25, 72, 79, 133, 135, 152–157].

Специфічні методи синтезу 5-метил-ТПМ (виходячи з 3-АТ та дикарбонільних сполук або їх синтетичних еквівалентів) [28, 72, 158–166] висвітлені у п. 1.6.

Дані щодо гідролізу ТПМ-6-карбонових естерів та споріднених сполук подано у підрозділі 1.7 [167–169].

1.1 Синтез 6-EWG-ДТПМ та споріднених сполук за реакцією типу Біджинеллі

Зручним інструментом для формування ДГПМ- та ДГТМ-похідних є реакція Біджинеллі та її модифікації [26–28].

Реакція Біджинеллі була винайдена у 1893 р. П'єтро Біджинеллі. В оригінальній статті було проведено взаємодію сечовини, альдегіду та ацетооцтового естеру в EtOH у присутності конц. HCl [29, 30]. У теперішній час до реакції Біджинеллі прийнято відносити взаємодію похідних сечовини, альдегідів різної природи та β -кетоестерів (β -дикетонів) або аналогів цих речовин [1, 26–28, 31, 32] (Схема 1.2):

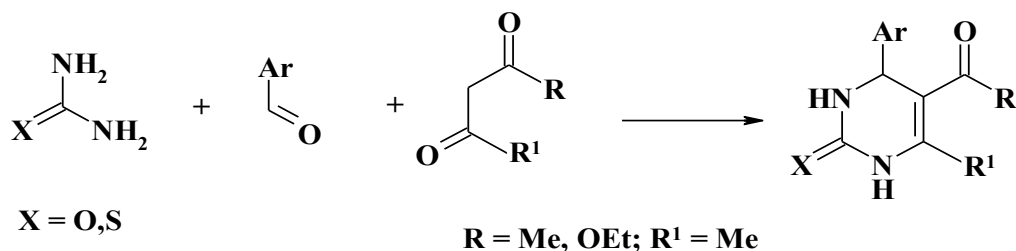


Схема 1.2

До реакцій типу реакції Біджинеллі можна віднести взаємодію різноманітних азотовмісних 1,3-бінуклеофілів, альдегідів та похідних сполук типу CH_3COCH_2EWG (або аналогів цих речовин). Наприклад, до реакцій цього типу належить взаємодія аміноазолів, альдегідів та β -кетоестерів (β -дикетонів) або аналогів цих речовин [28, 33–38] (Схема 1.3):

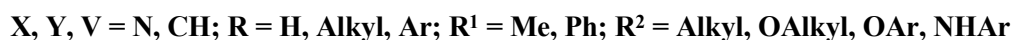
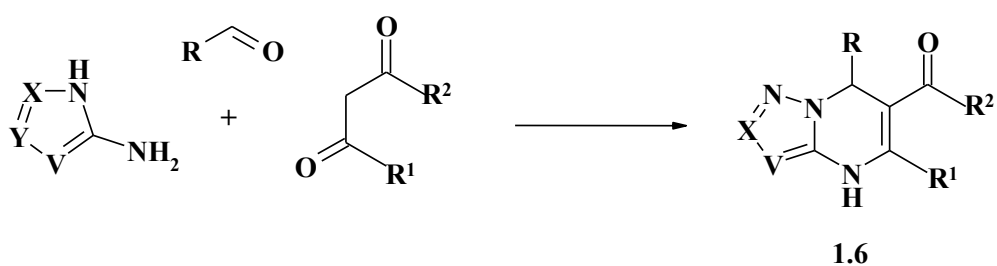


Схема 1.3

У літературі зустрічається значне різноманіття умов синтезу ДТІМ-систем типу **1.6**, що полягає у підборі каталізаторів, розчинників та умов проведення реакцій [28, 33]. Так, наприклад, деякі продукти отримують при кип'ятінні у середовищі HOAc, ДМФА або EtOH/HCl [34–37], інші – у

середовищі HOAc під дією УЗ- або МХ-випромінювання [36], а також у системі ДМФА/TMSCl [38] тощо. При цьому оптимізація умов реакції часто водиться саме до підбору каталізатора та/або розчинника.

Авторами публікації [39] запропонований механізм отримання похідних бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піримідину при взаємодії 2-амінобензімідазолу, альдегідів та ацетооцтового естеру (або ацетилацетону). Автори огляду [28], загалом, погоджуються із запропонованим механізмом, зазначаючи, що він є загальним для більшості випадків взаємодії аміноазолів, альдегідів та β -кетоестерів (β -дикетонів) (Схема 1.4):

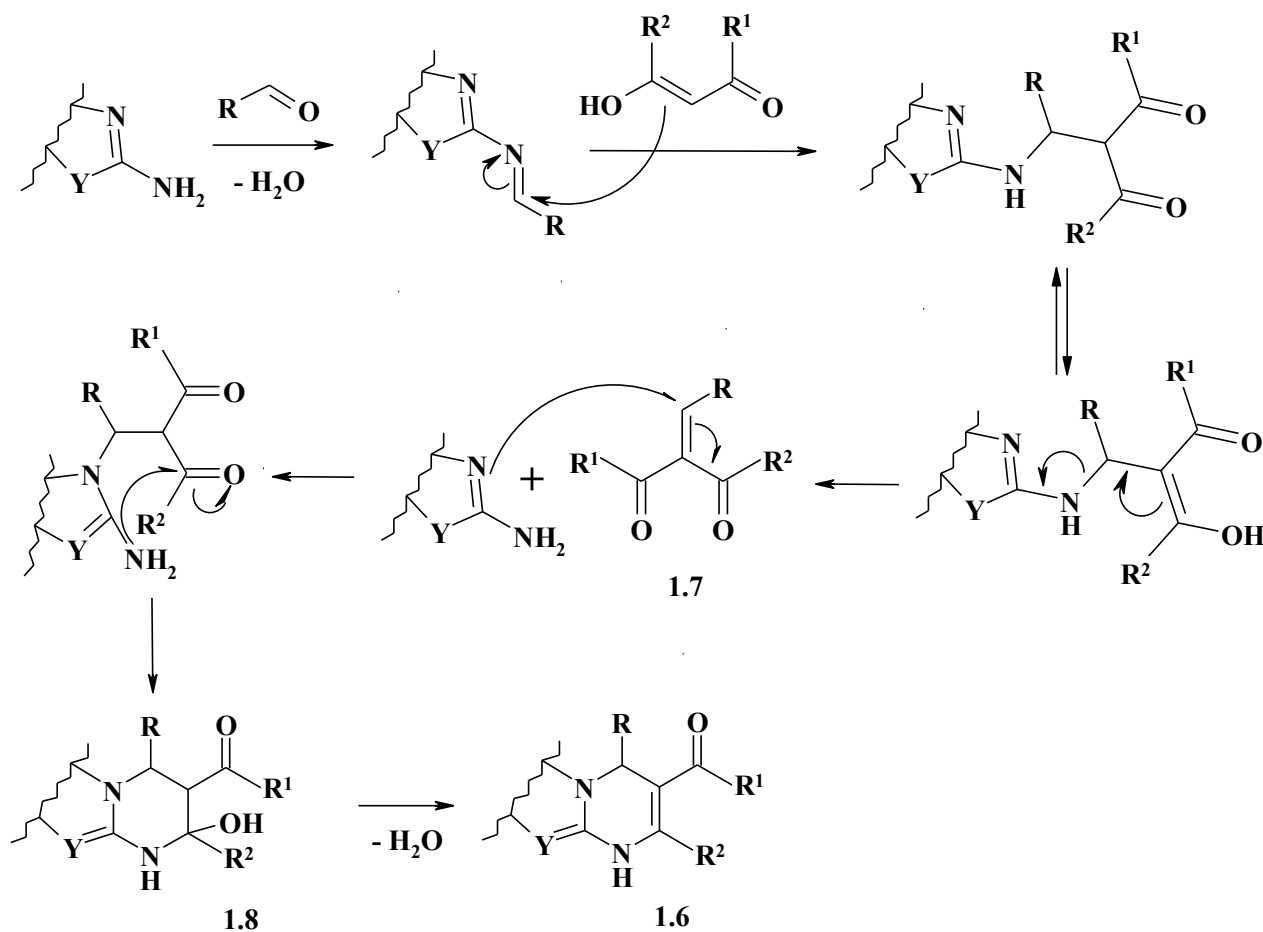


Схема 1.4

Ключовими етапами даного механізму (Схема 1.4) є утворення α,β -ненасиченого похідного **1.7**, його циклізація в тетрагідропіримідин **1.8** та, найчастіше, дегідратація. Автори публікації [28] зазначають, що у більшості

випадків трикомпонентна конденсація аміноазолів з СН-кислотами та альдегідами з утворенням продуктів **1.6** має альтернативний шлях – утворення α,β -ненасиченої сполуки **1.7** на першій стадії та її подальша взаємодія з аміноазолом.

Повідомлено, що при кип'ятінні 3-АТ (або 5-аміно-1*H*-тетразолу) з ароматичними або аліфатичними альдегідами та похідними сполук типу $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{EWG}$ в EtOH у присутності HCl утворюються продукти типу **1.6** з виходами 52–67 %, а при кип'ятінні у ДМФА – з виходами 30–70 % [34, 35]. Та навіть більше: автор роботи [40] стверджує, що подібна взаємодія перебігає при кип'ятінні вихідних речовин протягом 3-х годин в EtOH взагалі без додавання будь-яких каталізаторів з виходами 79–96 %.

Автори публікації [41] свідчать, що при перемішуванні 3-АТ, альдегідів і β -дикарбонільних сполук у водному середовищі за кімнатної температури утворюються 5-гідроксипохідні типу **1.9**, причому дегідратація у даних умовах не відбувається (Схема 1.5):

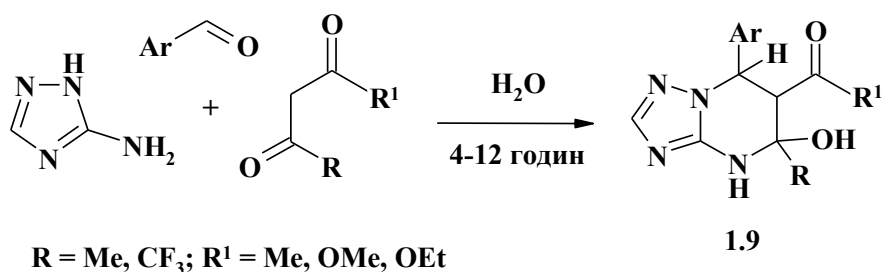


Схема 1.5

Також утворення подібних 5-гідроксипохідних спостерігається, наприклад, при використанні ТГФ як розчинника та оксидів у якості каталізаторів [42], а також при введенні у трикомпонентну конденсацію β -дикарбонільних сполук, що містять CF_3CO -групу, у системі ДМФА/TMSCl [38, 43] або в EtOH у присутності HCl [44]. Утворення подібних стабільних гідроксипохідних при $\text{R} = \text{CF}_3$ (Схема 1.5) обумовлене акцепторним характером цієї групи та є частим випадком для похідних ДТПМ

та споріднених похідних ДГПМ [45–48].

Цікаво, що автори робіт [43, 49, 50] доповідають про отримання похідних 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів **1.10**, які не містять у положенні 7 ароматичних замісників, при використанні води як розчинника. При цьому деякі з цих сполук утворюються у вказаних умовах під дією МХ-випромінювання. Також повідомляється про синтез сполук **1.10** в EtOH у присутності HCl [34] (Схема 1.6):

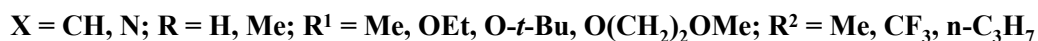
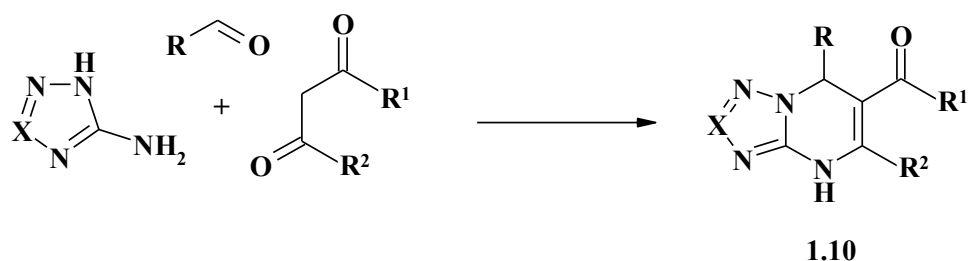


Схема 1.6

Сполуки типу **1.11** були отримані конденсацією 2,4-дихлорбензальдегіду, метилацетоацетату та різних 3(5)-амінопіразолів або 3-заміщених 5-аміно-1,2,4-триазолів при кип'ятінні у ТГФ у присутності піперидину [6] (Схема 1.7):

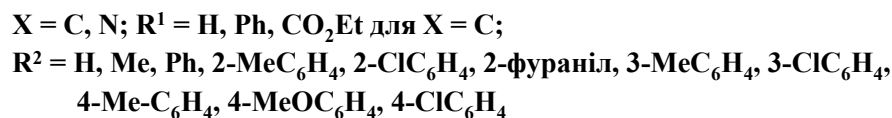
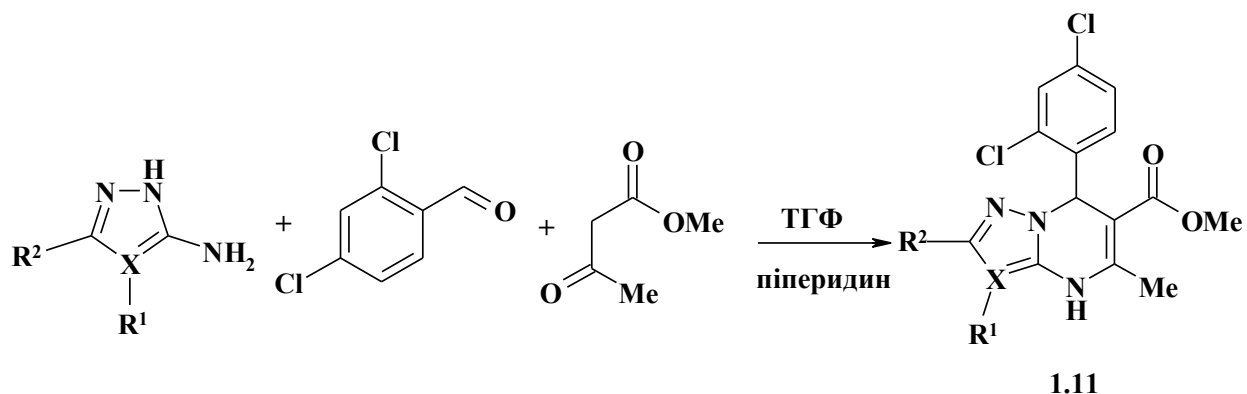
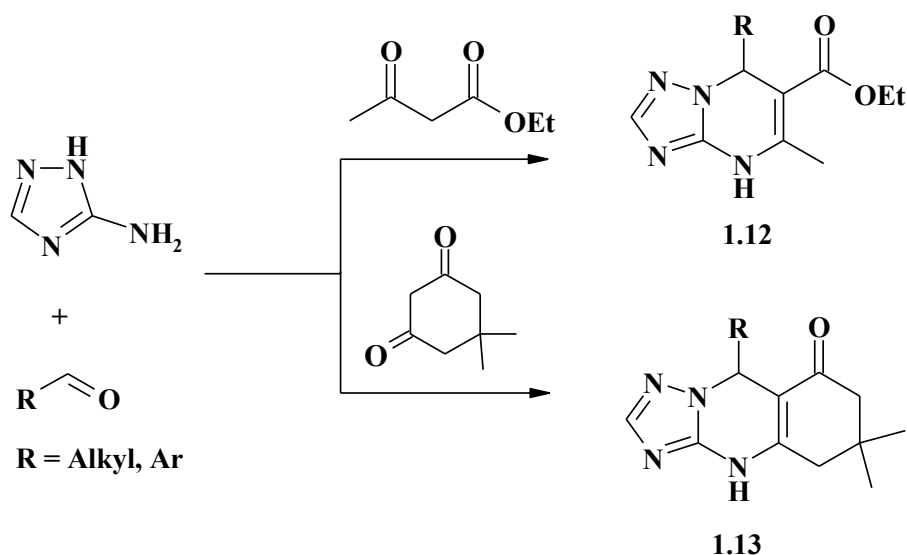


Схема 1.7

Автори роботи [51] повідомляють про синтез низки похідних ДТПМ **1.12** при розтиранні у ступці 3-АТ, альдегідів та ацетооцтового естеру у присутності йонної рідини [Bmim]BF₄ (Bmim – бутилметилімідазолій). Синтез аналогічних похідних тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хіназолін-8(4H)-ону **1.13** можливий при заміні ацетооцтового естеру на димедон (Схема 1.8):



Синтез сполук типу **1.12** також може бути успішно проведений при використанні нанокаталізатора γ -Fe₂O₃@Ph-PMO–NaHSO₄ (PMO – periodic mesoporous organosilicas, періодичні мезапористі органосилікати) [52], а також каталітичних комплексів на основі 1,4-діазобіцикло[2.2.2]октану [53]. Відзначимо, що похідні тетрагідро[5,1-*b*]хіназолін-8(4H)-ону типу **1.13** або аналогічні також можуть бути отримані при кип'ятінні вихідних речовин у ДМФА [54], ДМФА/MeOH [55], EtOH або EtOH/антранілова кислота [56] або під дією МХ-випромінювання [57].

Не менш цікавою є реакція типу Біджинеллі за участю арилглюксалів [58]. Виявилося, що синтез продуктів типу **1.14** однаково відбувається як шляхом трикомпонентної конденсації арилглюксалів, β -дикарбонільних сполук та 3-АТ в спиртовому середовищі, так і шляхом послідовної взаємодії арилглюксалів та β -дикарбонільних сполук з виділенням

інтермедіату **1.15** та його подальшою реакцією з 3-АТ (Схема 1.9, див. також п. 1.2).

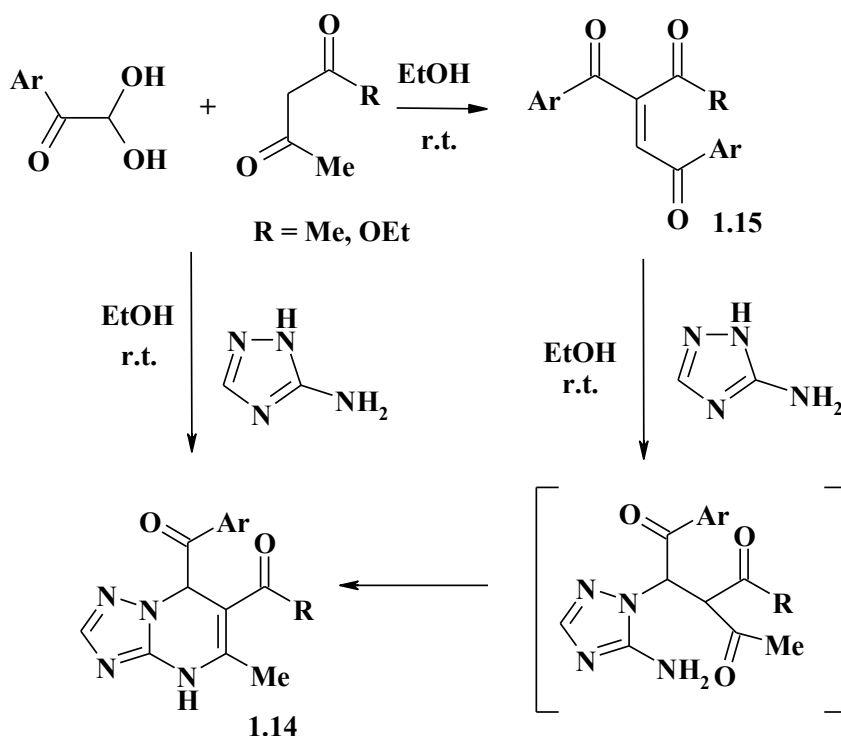


Схема 1.9

Зазначимо, що при використанні у конденсації Біджинеллі саліцилового альдегіду, за даними [59–61], окрім формування ДГПМ-циклу, відбувається подальше нуклеофільне приєднання ОН-групи до подвійного зв'язку, результатом чого є утворення трициклічних продуктів **1.16** (Схема 1.10):

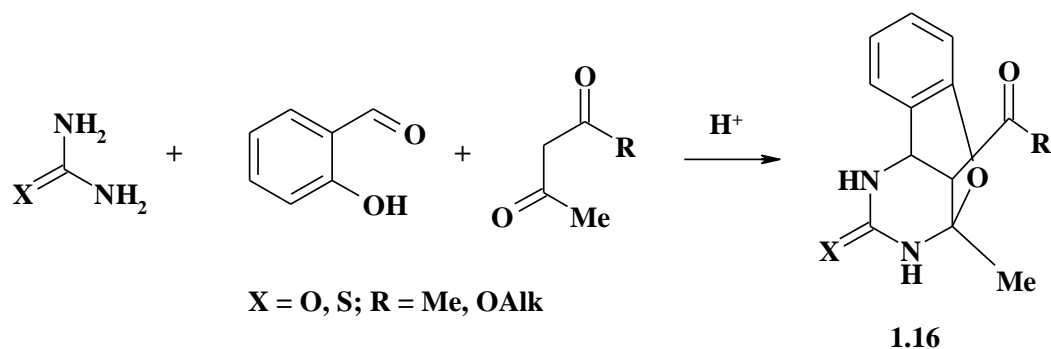


Схема 1.10

У разі використання саліцилового альдегіду і ацетону спостерігається альтернативна спрямованість реакції: екзоциклічний та *N*(2)-ендоциклічний атоми азоту триазольного фрагменту «міняються місцями» (у порівнянні зі сполукою **1.16**, Схема 1.10). При цьому в залежності від методу активації та температурного режиму може відбуватися формування як продуктів типу **1.17**, так і 6-гідроксиформ типу **1.18** [62]. Утім, ацетон не є дикарбонільною сполукою, і таку взаємодію можна лише умовно розглядати як реакцію типу Біджинеллі (Схема 1.11):

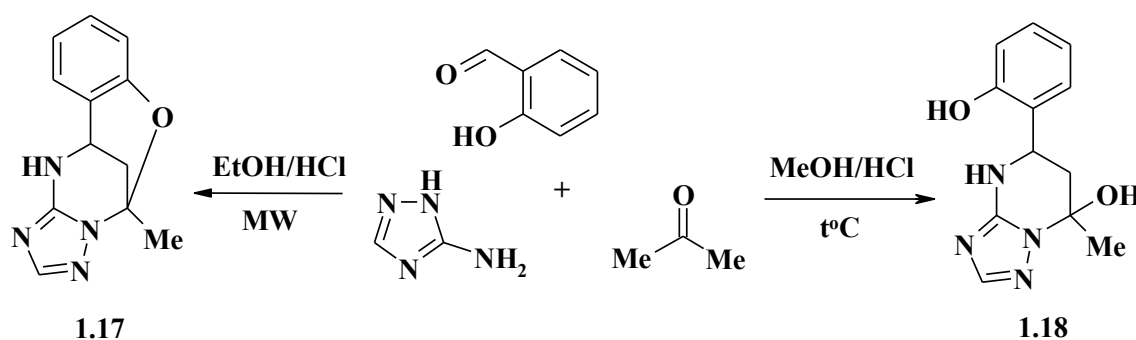


Схема 1.11

Альтернативна спрямованість реакції також була знайдена авторами роботи [63] при вивченні взаємодії 4-метоксибензальдегіду, 3-АТ та метилацетоацетату. У даному випадку, окрім екзоциклічного атома азоту, у реакцію вступають як *N*(2)-, так і *N*(4)-ендоциклічні атоми азоту. Наслідком цього є виділення основної сполуки **1.19** та мінорного продукту **1.20**, які знаходяться у співвідношенні 8:1 (Схема 1.12):

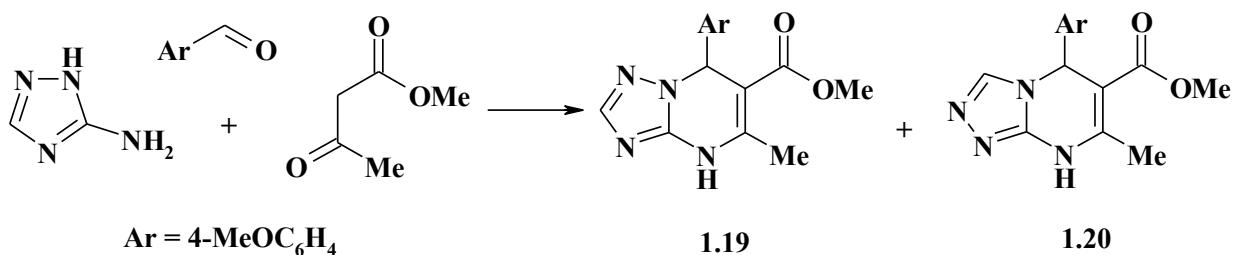


Схема 1.12

При використанні у реакції типу Біджинеллі в якості 1,3-бінуклеофілів 3(5)-амінопіразолів, які не містять замісників у положенні 4, принципово можливе утворення двох типів продуктів – похідних 4,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]-піримідинів **1.21** та 4,7-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридинів **1.22** [38, 50, 64–67] (Схема 1.13):

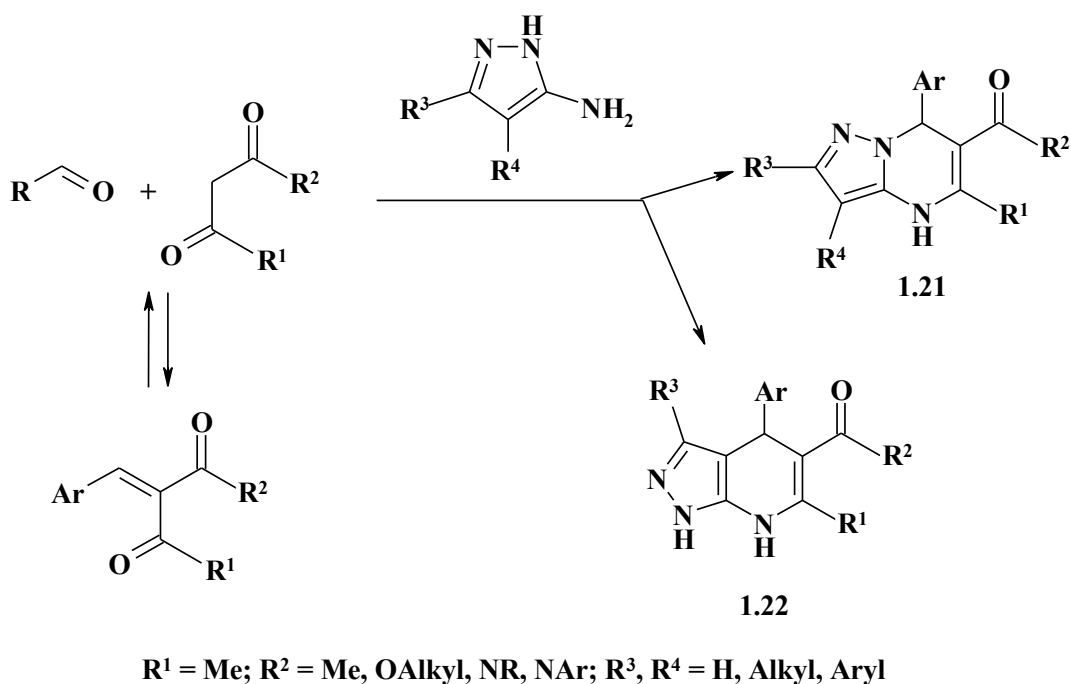


Схема 1.13

Наприклад, авторами роботи [68] виявлено, що трикомпонентна конденсація 5-аміно-3-фенілпіразолу, димедону та ароматичних альдегідів в EtOH приводить до утворення двох регіоізомерів **1.23** та **1.24** у різних співвідношеннях (Схема 1.14). Додавання ж Et₃N з одночасною дією МХ-випромінювання схиляє реакцію до утворення продукту **1.23**, в той час як перебіг реакції в EtOH під дією УЗ-випромінювання приводить до утворення лише продукту **1.24**.

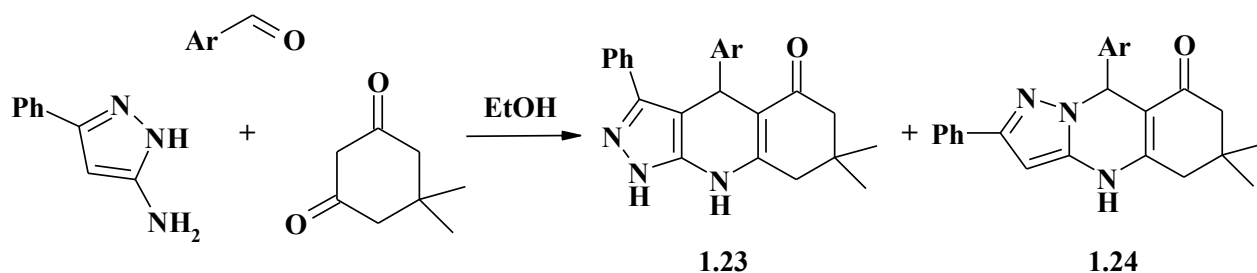


Схема 1.14

Окрім вказаних розбіжностей у регіоспрямованості циклоконденсацій за участю аміноазолів, іноді стає можливим утворення продуктів реакцій інших типів.

Наприклад, взаємодія 3-аміно-5-метилпіразолу, формальдегіду або оцтового альдегіду та ацетилацетону приводить до утворення проміжних інтермедіатів **1.25** і **1.26** та, врешті, кінцевої сполуки **1.27** [69] (Схема 1.15):

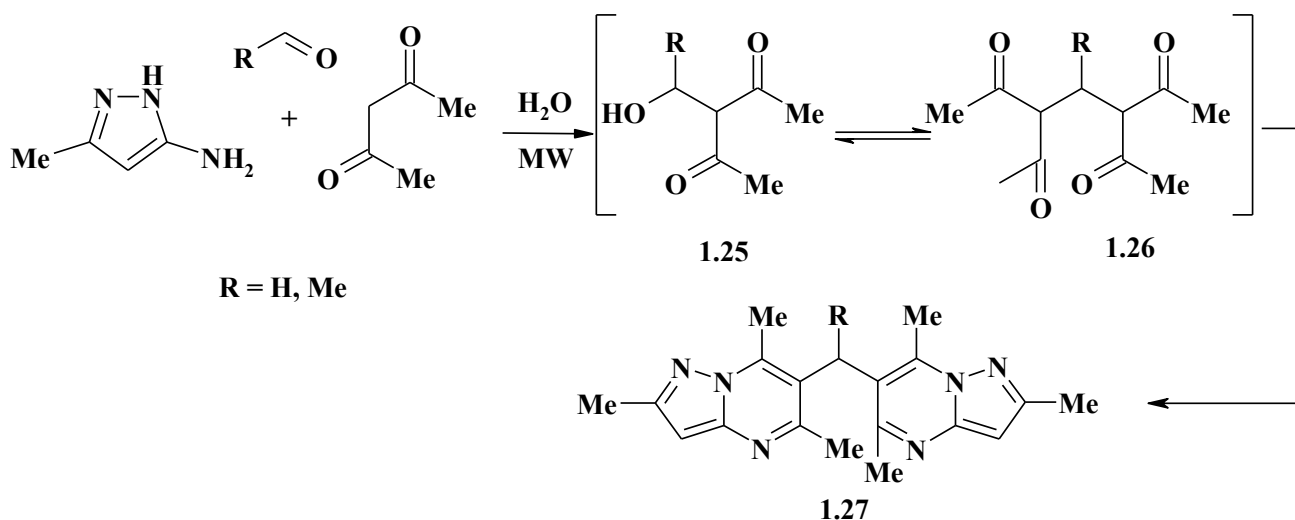


Схема 1.15

Таким чином, загалом, трикомпонентна реакція типу Біджинеллі (конденсація аміноазолів, альдегідів та сполук типу $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{EWG}$) є потужним інструментом для селективного формування похідних 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину та споріднених сполук, що містять 6-акцепторні замісники.

1.2 Синтез ДТПМ та споріднених речовин з аміноазолів та α,β -ненасичених карбонільних сполук

Як зазначалося вище (Схема 1.1, Схема 1.4, Схема 1.9 та коментарі до них), альтернативний (до трикомпонентного, див. п. 1.1) підхід до синтезу 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів – це циклоконденсація аміноазолів та α,β -ненасичених карбонільних сполук [7–9, 28, 39, 44, 63–66, 70, 71, 74, 80–85].

Зокрема, цей шлях, по суті, є одним з варіантів перебігу реакції типу Біджинеллі (Схема 1.4), а її результатом є формування 6-EWG-заміщених ДТПМ та їх похідних [28, 39].

Зазначимо також, що у випадку, коли α,β -ненасичені карбонільні сполуки не містять α -замісника біля C=C-зв'язку (наприклад, халкони), результатом їх реакції з аміноазолами часто є утворення 6-незаміщених ДТПМ та їх похідних, які здатні до подальшої функціоналізації за цим положенням (див. п. 1.4). Загалом, конденсація аміноазолів з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками вирізняється високою регіоселективністю, що дозволяє цілеспрямовано одержувати сполуки типу **1.1**, на що вказують автори оглядів і публікацій [7–10, 44, 70, 71, 78, 79, 80–85].

Більшість авторів схиляється до того, що аміноазоли у реакції з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками поведуться аналогічно амідинам, тіоамідам та похідним сечовини [72–74]. Так, згідно даних публікацій [75–78], реакція α,β -ненасичених карбонільних сполук з нециклічними 1,3-бінуклеофілами може перебігати двома альтернативними шляхами (Схема 1.16).

У першому випадку бінуклеофіл спочатку приєднується за Міхаелем до молекули ненасиченої сполуки **1.28** (1,4-приєднання), після чого відбувається циклізація інтермедіату **1.29** з утворенням похідних **1.30**, а у разі їхньої дегідратації – похідних **1.31** та/або їх таутомерів **1.32**.

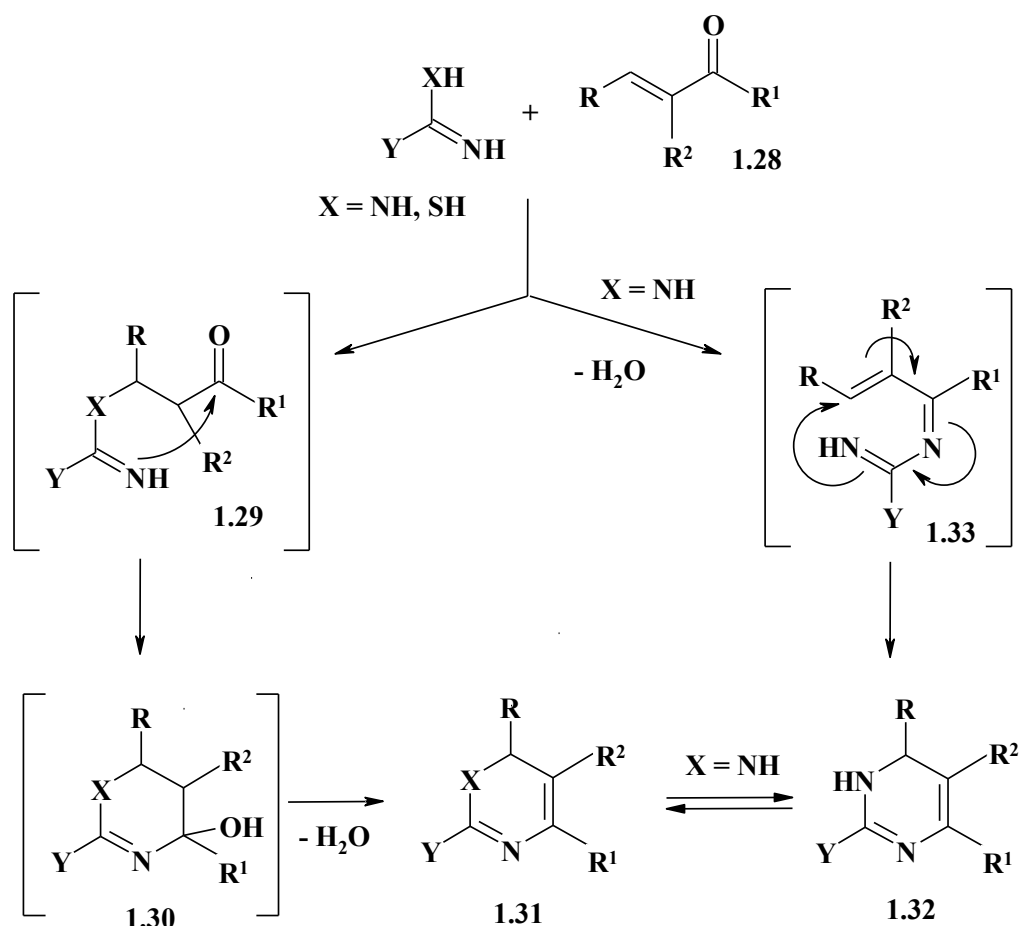


Схема 1.16

Альтернативний шлях (через стадію утворення інтермедіату **1.33**) може бути реалізований для амідинів та включає утворення основи Шиффа на першій стадії (1,2-приєднання) з подальшим внутрішньомолекулярним β -приєднанням за Міхаелем.

Так, у роботі Вайса і Фролова [79] розглянута реакція конденсації бензиліденацетилацетону **1.34** з бензамідином **1.35** (Схема 1.17), яка приводить, у залежності від умов, до утворення сполук **1.36–1.40**. Зокрема, у цій роботі був запропонований механізм, за котрим відбувається реакція деацильовання (утворення сполук **1.38–1.40**, див. п. 1.4).

3-АТ та інші аміноазоли реагують з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками аналогічно [9, 70, 80–85].

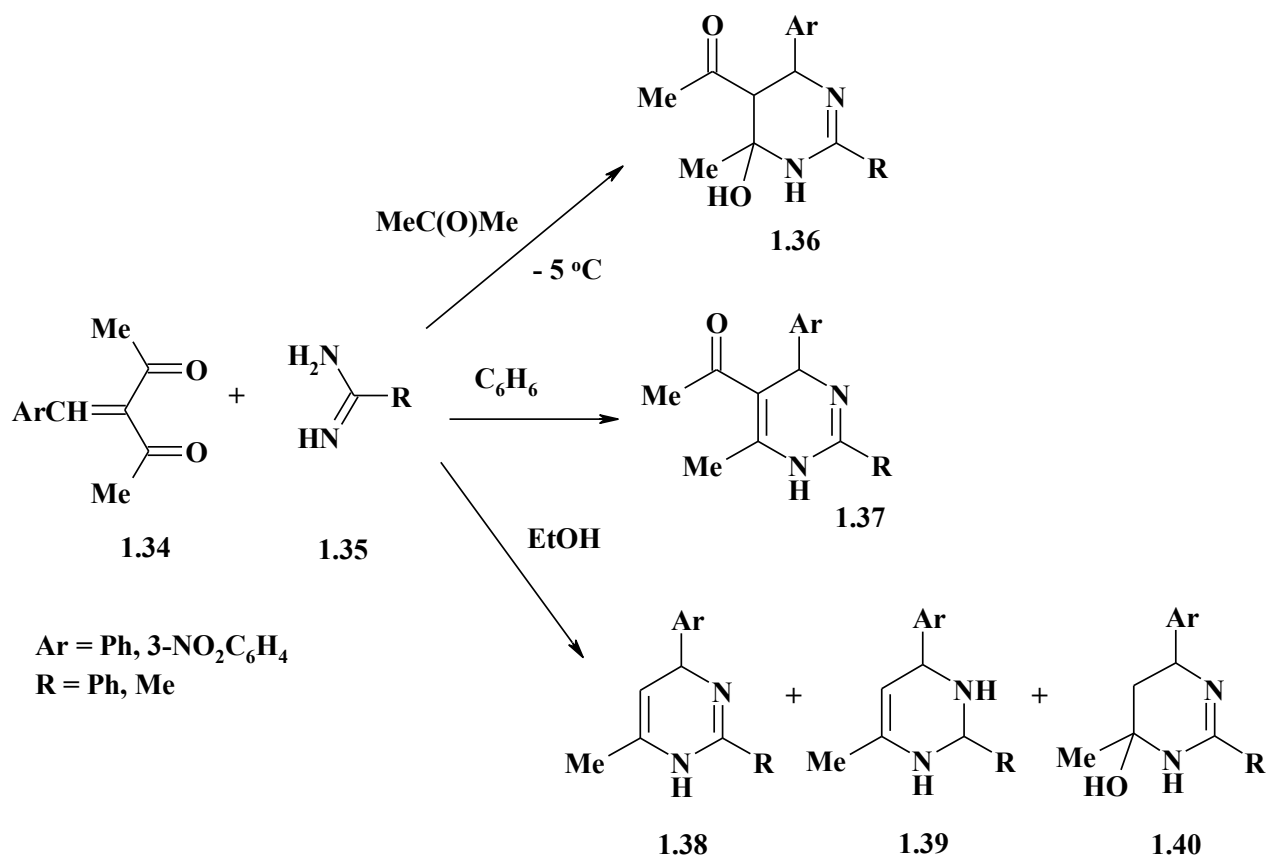


Схема 1.17

Наприклад, реакція 3-АТ з бензиліденацетилацетоном **1.34** у ДМФА [70] приводить до отримання б-ацетил-ДТПМ **1.41** (Схема 1.18):

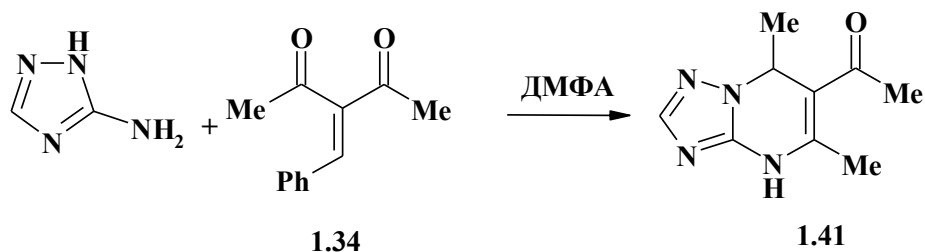


Схема 1.18

У публікаціях [9, 80], які є одними з перших, присвячених взаємодії 3-АТ і халконів, наведено синтез низки ДТПМ типу **1.42** та вивчено питання їх імін-енамінної таутомерії (Схема 1.19):

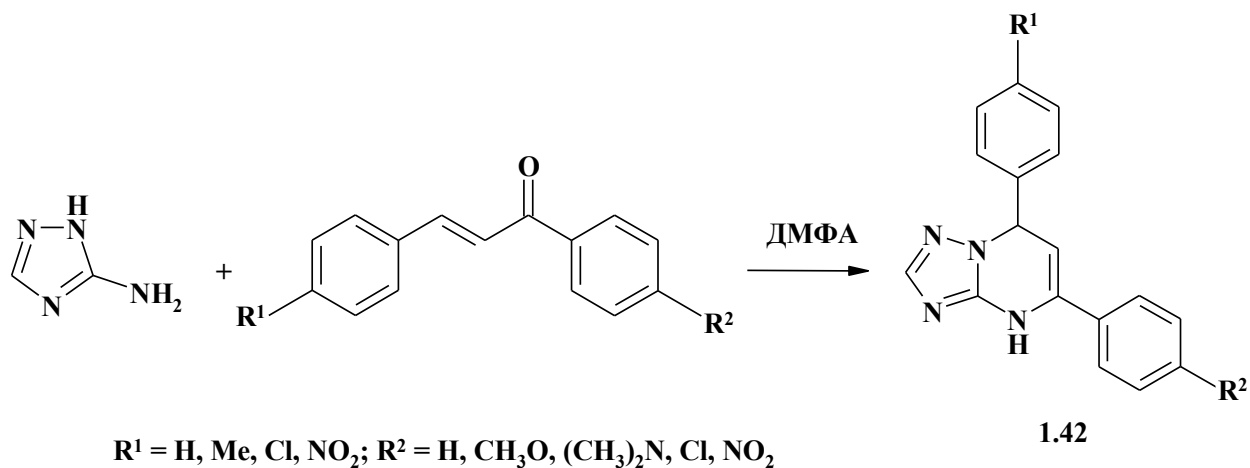


Схема 1.19

Автори статті [81] відзначають, що 3-АТ легко вступає у взаємодію з гетероциклічними ариліденпохідними типу **1.43**, **1.44** та **1.45** при кип'ятінні в BuOH або в HOAc з отриманням ДТПМ типу **1.46** (Схема 1.20):

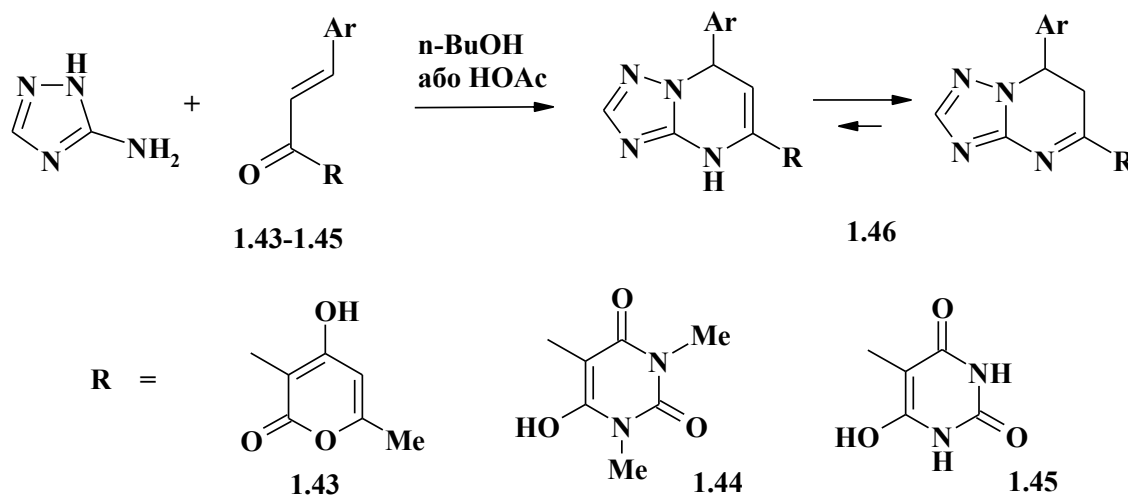


Схема 1.20

При введенні в реакцію 3-АТ та халкону у мольному співвідношенні 1:2 спостерігається утворення сполуки **1.46** [82]. Було доведено, що ця речовина є продуктом реакції халкону з ДТПМ **1.42a**, який утворюється *in situ*. Так, взаємодія халкону з попередньо отриманою сполукою **1.42a** у співвідношенні 1:1 також приводить до утворення продукту **1.46** (Схема 1.21):

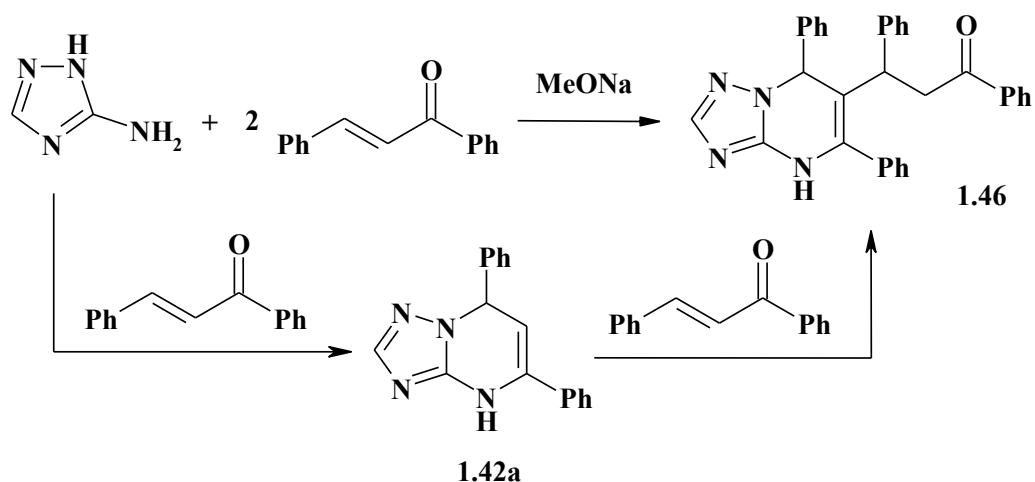


Схема 1.21

Дещо інша ситуація спостерігається при взаємодії 3-АТ з ароматичними альдегідами та циклоалканонами (у цьому разі можна було би розраховувати на формування проміжного ариліденциклоалканону), де, додатково до основного продукту (похідного **1.47**), утворюється також його регіоізомер **1.48**, а також продукт гетероароматизації речовини **1.48** – сполука **1.49** [74, 83] (Схема 1.22):

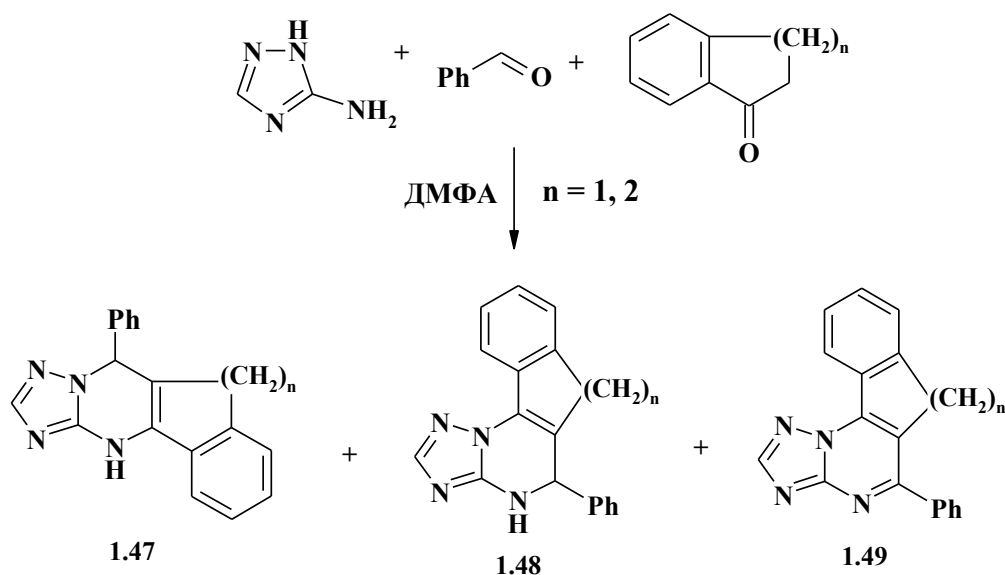


Схема 1.22

Для отримання 6-незаміщених ДТПМ можна використовувати відповідні основи Манніха. Наприклад, у публікації [84] такий метод синтезу сполуки **1.50**, яка існує у вигляді суміші таутомерів **1.50a** і **1.50b**, здійснено конденсацією

3-АТ з гідрохлоридом β -диметиламінопропіофенону в ДМФА (Схема 1.23):

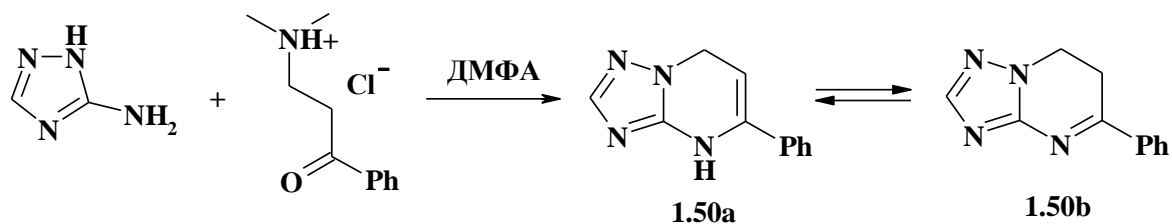


Схема 1.23

1,3-Біелектрофілами можуть також бути ариліденпохідні пірвіноградної кислоти **1.51**, реакція яких з різними 3(5)-амінопіразолами в НОАс приводить до утворення сполуки **1.52** або двох регіоізомерів **1.53** та **1.54** [84, 85] (Схема 1.24):

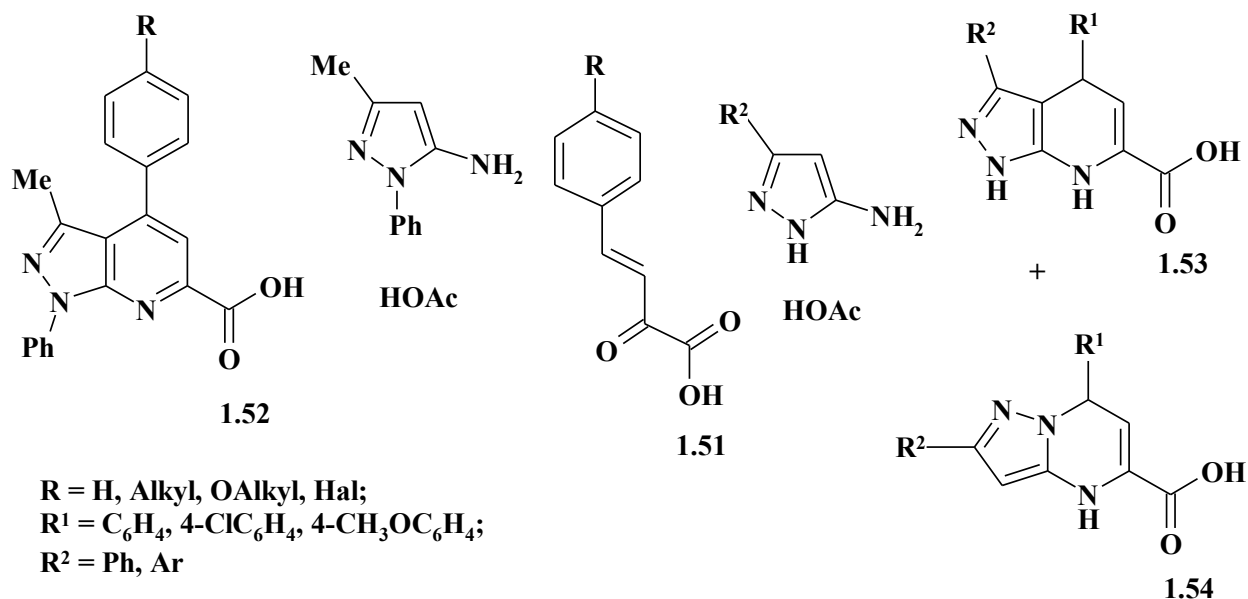


Схема 1.24

1.3 β -Кетосульфони та β -кетосульфонаміди у синтезі RSO_2 -ДТПМ, RSO_2 -ДГПМ та споріднених сполук

Добре відомо, що багато сульфонів та сульфонамідів виявляють низку видів біологічної активності [86, 87]. Це ж стосується також ДТПМ, ДГПМ та близьких до них дигідропіридинів Ганча [1–5, 88–93]. Вірогідно, внаслідок

цього дані про отримання 6-RSO₂-ДТПМ, та споріднених структур, що поєднують обидва біологічно активні фрагменти (наприклад, Схема 1.1, сполуки типу **1.1**, EWG = RSO₂), останніми роками часто з'являються у публікаціях [94–109].

Зазначимо, що інформації відносно синтезу 6-сульфонамідо-ДТПМ та споріднених сполук (4,7-дигідропіразоло[1,5-*a*]піримідинів) відомо дуже мало [100, 109], дані щодо синтезу 3-сульфонамідопохідних дигідропіридинів Ганча висвітлені лише в одній публікації [108], а публікації про 5-сульфонамідо-ДГПМ відсутні.

Як показано на Схемі 1.1, вихідними речовинами для синтезу 6-RSO₂-ДТПМ типу **1.55** є β-кетосульфони **1.56a** або β-кетосульфонаміди **1.56b** (Схема 1.25):

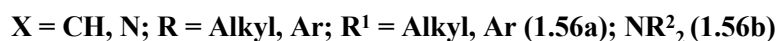
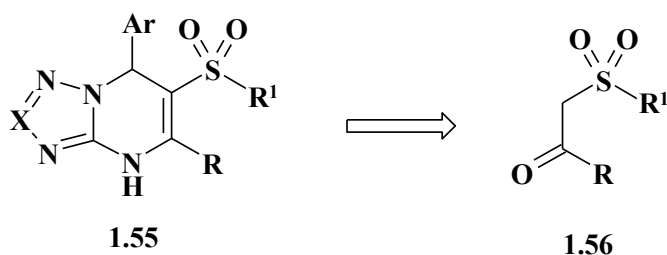


Схема 1.25

У свою чергу, сполуки типу **1.56** можуть бути отримані декількома шляхами [100, 101, 117–125], найбільш вживані з яких наведені у загальному вигляді на Схемі 1.26.

Так, кетосульфони **1.56a** найчастіше синтезують окисненням сульфанілкетонів **1.57** [110–112, 120] (шлях «А», Схема 1.26) або взаємодією галогенкетонів **1.58** з сульфінатами натрію **1.59** [101, 116, 117] (шлях «В», Схема 1.26):

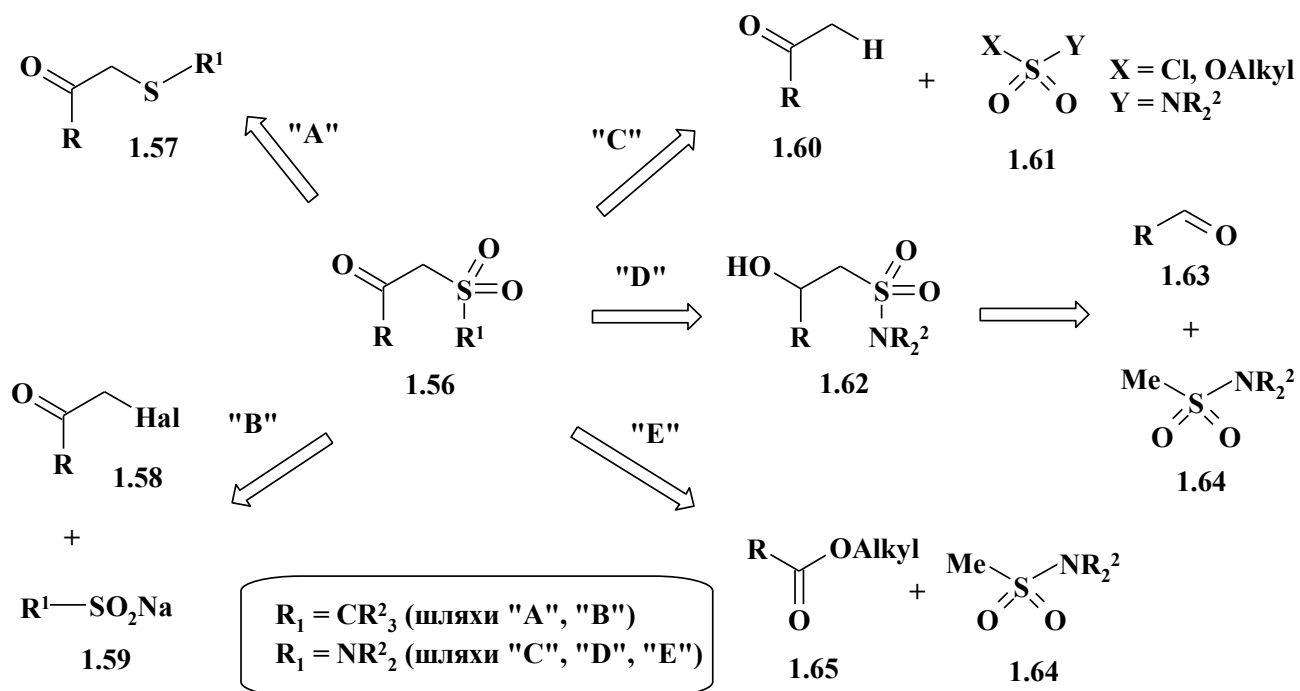


Схема 1.26

Натомість, найбільш загальними способами синтезу β -кетосульфонамідів **1.56b**, які зустрічаються у більшості публікацій, є: реакція кетонів **1.60** з похідними сульфоокислот **1.61** [113, 114, 122] (шлях «С», Схема 1.26), окиснення відповідних β -гідроксисульфонамідів **1.62** [100, 115] (шлях «D», Схема 1.26) та взаємодія естерів **1.65** та метансульфонамідів **1.64** за конденсацією Кляйзена [124–127] (шлях «Е», Схема 1.26). Зазначимо, що спирти типу **1.62** отримують, зазвичай, з альдегідів **1.63** та метансульфонамідів **1.64** при метилюванні останніх [100, 115].

Авторами публікації [101] показано, що реакція аміноазолів з ароматичними альдегідами та β -кетосульфонами **1.66** приводить до утворення сульфонів **1.67** та **1.68** (Схема 1.27):

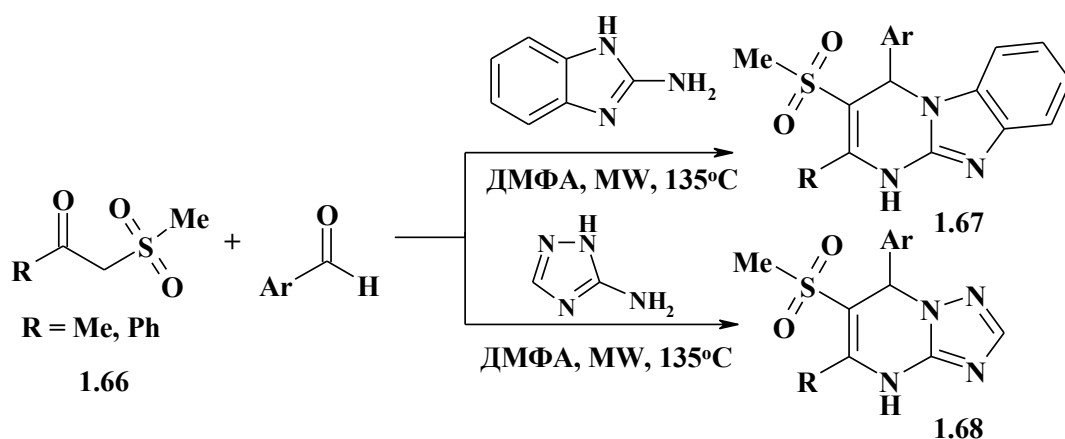


Схема 1.27

Окрім того, був розроблений ефективний одностадійний синтез 5-незаміщених азолопіримідинів **1.71** шляхом взаємодії аміноазолів з β -кетосульфонами та триетилформіатом у присутності піперидину [103] (Схема 1.28):

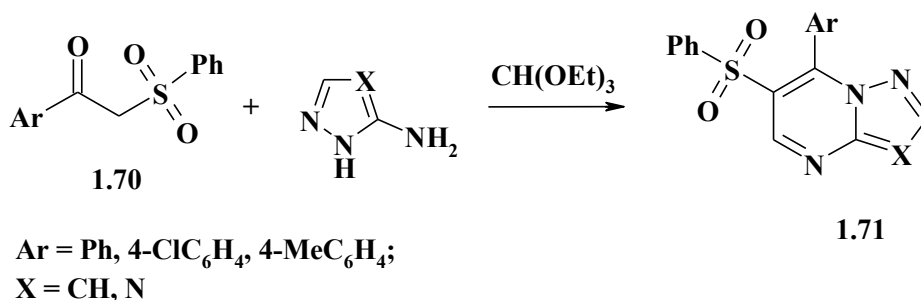


Схема 1.28

Зазначимо, що шляхом конденсації 2 еквівалентів циклічних β -кетосульфонів **1.72** з амоніаком та ароматичними альдегідами було синтезовано дигідропіридини Ганча **1.73** [106] (Схема 1.29):

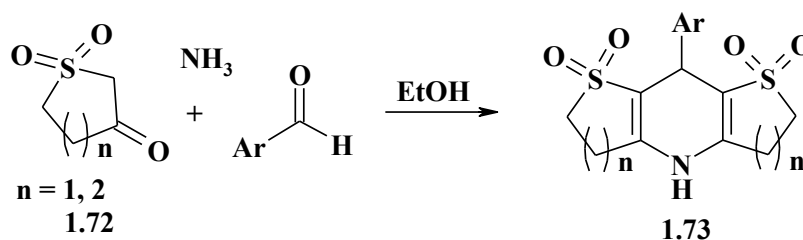


Схема 1.29

Також про синтез подібних продуктів Ганча повідомлено у статті [107].

У публікації [101] наведено цікавий факт: при взаємодії сечовини з альдегідами та β -кетосульфоном **1.74** замість очікуваних похідних ДГПМ з низькими виходами утворюються 1,4-дигідропіридини типу **1.75** (Схема 1.30):

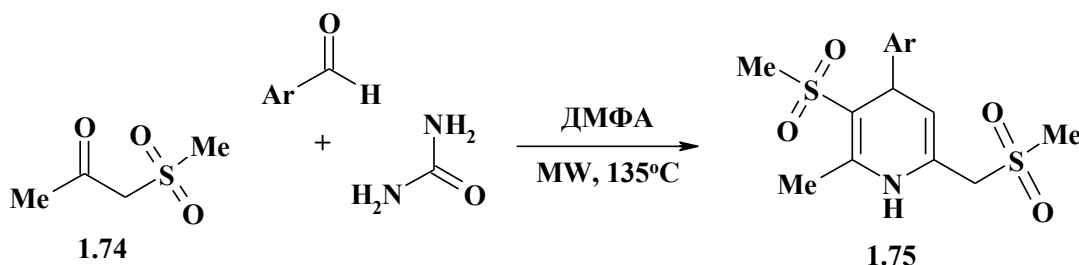


Схема 1.30

Очевидно, що у даній взаємодії СН₃-група виступає нуклеофільним центром поряд з метиленактивною групою β -кетосульфону. Додамо, що найближчими аналогіями до вказаного процесу, де сечовина виступає джерелом амоніаку, є формування похідного 3,4-дигідропіридину (замість 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону) у реакції сечовин, альдегідів та β -дикетонів [1, 31, 128–130].

Інформація щодо синтезу сульфонамідозаміщених похідних 1,4-дигідропіридинів Ганча наведена лише в одній роботі, де автори повідомляють про утворення суміші сполук **1.77** та **1.78** у результаті взаємодії ариліден- β -кетосульфонамідів з естером 2-амінокротонової кислоти [108] (Схема 1.31).

Утворення симетрично заміщеного продукту **1.77** відбувається за рахунок розщеплення аддукту **1.79** і подальшої взаємодії іміну **1.80** з метил-3-амінокротоном (Схема 1.31):

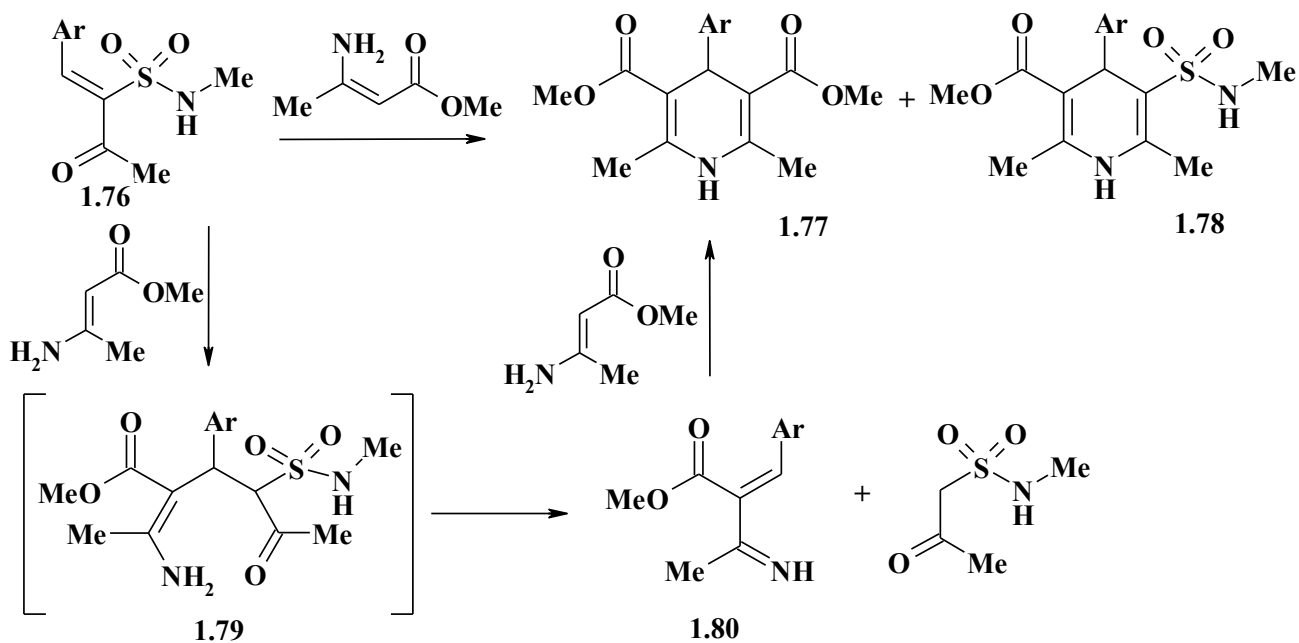


Схема 1.31

Зазначимо, що синтезу сульфонамідозаміщених похідних дигідротриазолопіримідину присвячена лише публікація [100], у якій зазначено, що взаємодія 3-АТ, ароматичних альдегідів та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів **1.81** у ДМФА приводить до утворення сполук **1.82** з виходами 18–42 % (Схема 1.32). Автори зауважують, що невисокі виходи, вірогідно, пов'язані як з відносно високою розчинністю сполук **1.82** у ДМФА, так і з перебігом побічних реакцій.

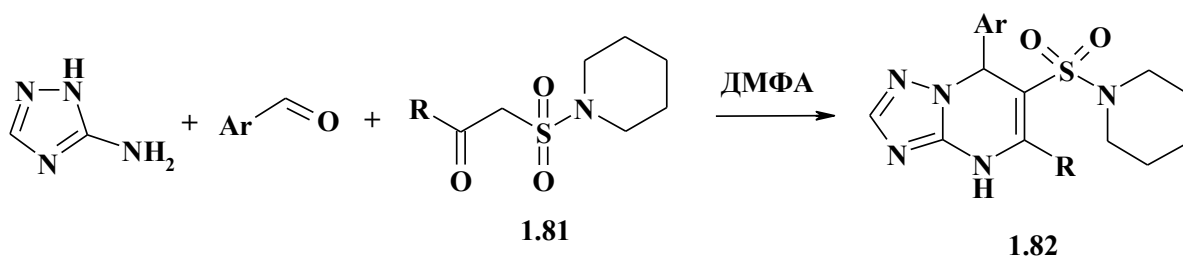


Схема 1.32

Також автори статті [100] відзначають, що використання в аналогічній реакції 4-нітробензальдегіду приводить лише до утворення ароматичного похідного **1.83** (Схема 1.33). Такий процес гетероароматизації, у цілому,

характерний для 4-нітропохідних азолазинів, а у даному випадку автори пов'язують його з елімінуванням молекул піперидину та SO₂ [70, 72, 100].

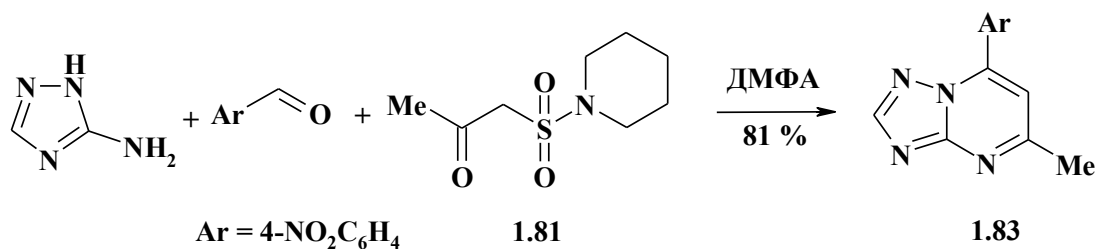


Схема 1.33

1.4 Реакції ДТІМ та споріднених сполук з електрофільними реагентами

Згідно літературних даних, ДТІМ типу **1.1a** та їх аналогам притаманна взаємодія з електрофільними реагентами (алкілювання, ацилювання, нітрузування) за загальними напрямками, показаними нижче [11–13, 37, 57, 77, 82, 100, 131–151] (рис. 1.1):

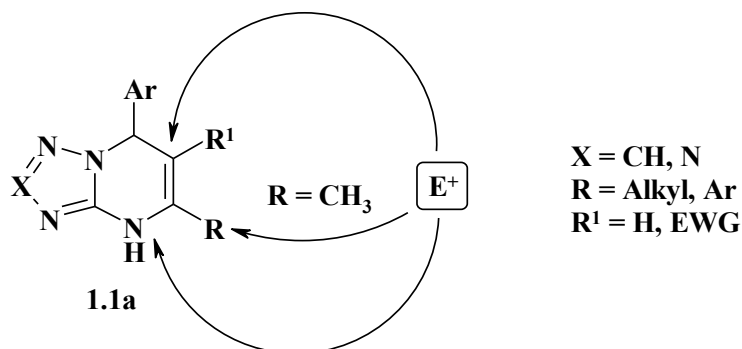


Рис. 1.1 Можливі напрямки атаки сполуки **1.1a** електрофільним реагентом

Наприклад, алкілювання сполук типу **1.84** диметилсульфатом (DMSO₄) у різних умовах приводить до утворення 4-алкілпохідних типу **1.85** [133] (Схема 1.34):

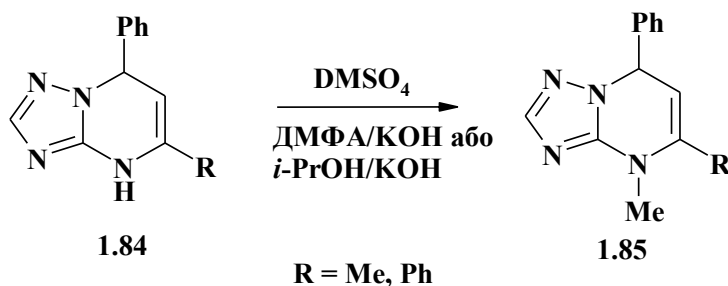


Схема 1.34

Аналогічно, алкілювання сполук типу **1.86** за кімнатної температури у ДМФА у присутності Cs_2CO_3 дозволяє виділити з виходами 43–90 % сполуки типу **1.87** [77, 131] (Схема 1.35):

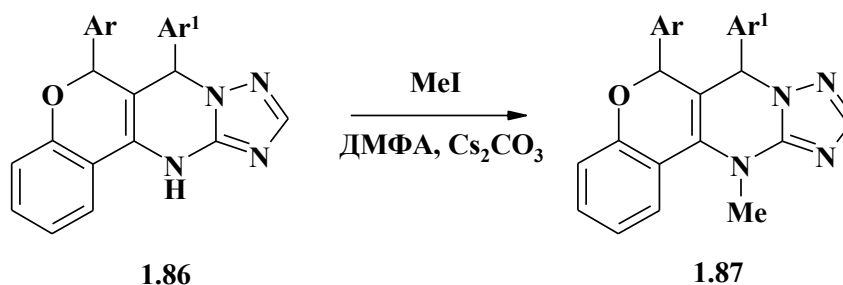


Схема 1.35

Автори роботи [11] також повідомляють про подібний результат: утворення сполуки **1.89** з виходом 61 % відбувається внаслідок метилювання сполуки **1.88** в *ізо*-пропанолі у присутності луку (Схема 1.36):



Схема 1.36

Зазначимо, що у разі, коли вихідними речовинами є 6-незаміщені 5-метил-ДТПМ або споріднені 5-незаміщені 6-метил-ДГПМ, вони можуть

реагувати з енонами [11, 82, 135, 139].

Так, наприклад, взаємодія похідних ДТПМ типу **1.90** з енонами приводить до утворення сполук типу **1.91** [11, 135] (Схема 1.37):

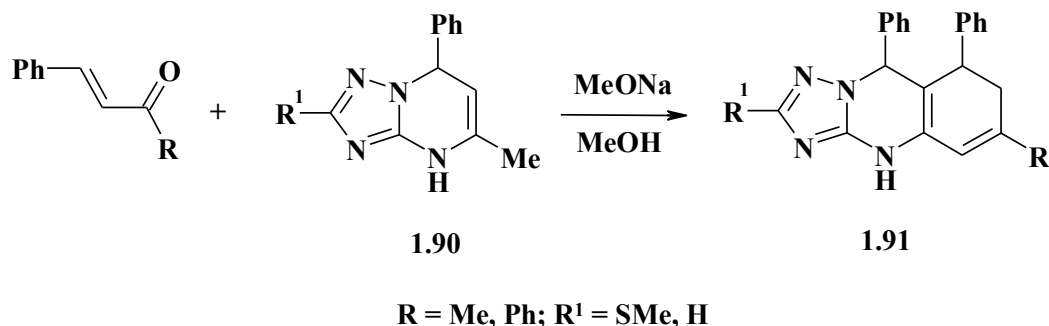


Схема 1.37

Аналогічно, ДГПМ типу **1.92** реагують з халконами в аналогічних умовах з утворенням сполук **1.93** [139] (Схема 1.38):

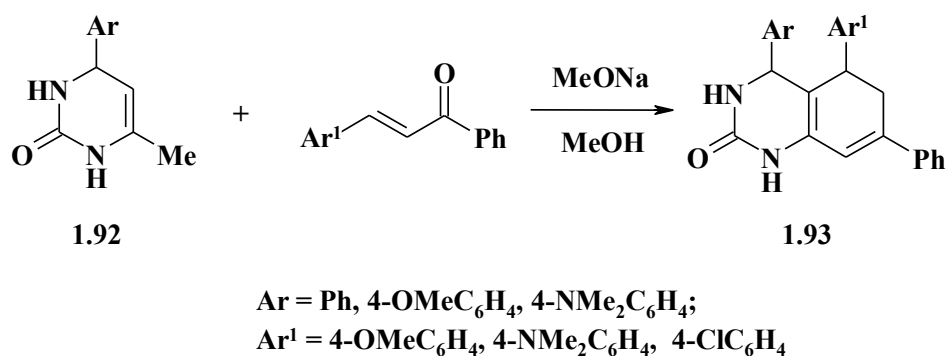


Схема 1.38

Виявляється, що при бензилюванні 2-амінопохідних ТТПМ (4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин) **1.94** (Схема 1.39) атака електрофільного реагенту відбувається як за ендочиклічним *N*(3)-атомом (продукт **1.95**), так і за екзоциклічною аміногрупою (продукт **1.96**). Відсутність продукту бензилювання за *N*(1)-атомом автори пояснюють стеричними труднощами – наявністю арильного замісника у положенні 7 [134].

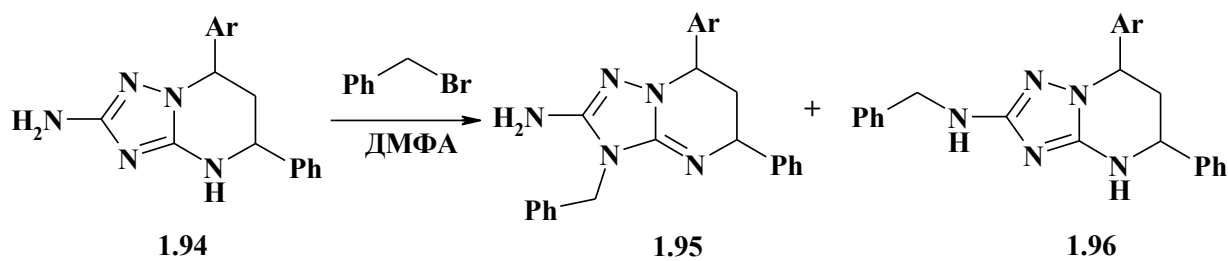


Схема 1.39

Автори статті [57] доповідають, що бензилювання 6-ацил-ДТПМ типу **1.97** у ДМФА у присутності K_2CO_3 приводить до формування *N*(4)-алкілпохідних **1.98** (Схема 1.40):

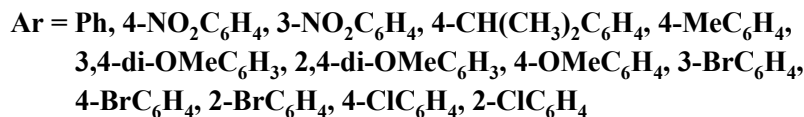
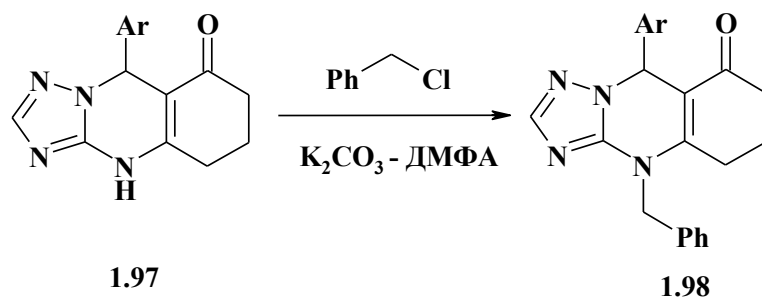


Схема 1.40

Аналогічно, алкілювання 6-сульфонамідо-ДТПМ типу **1.82** метилйодидом у системі NaH–ДМФА приводить до утворення *N*(4)-алкілпохідних **1.99** [100] (Схема 1.41):

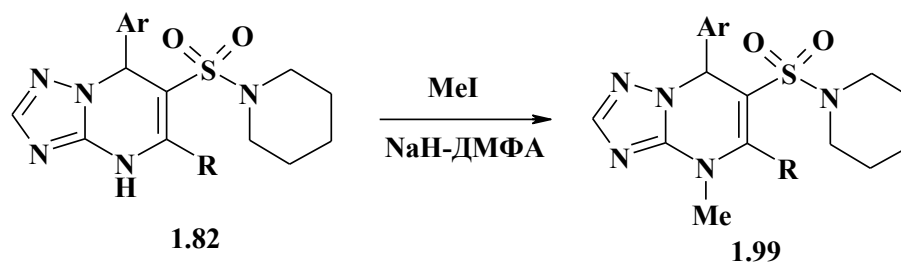


Схема 1.41

У публікації [37] докладно вивчено процес алкілювання 6-ацетил-ДТПМ **1.100** етилбромідом у системі насичений водний розчин KOH–MeCN. За допомогою низки експериментів з ядерного ефекту Оверхаузера (NOE) доведено, що результатом взаємодії є утворення суміші двох ізомерів **1.101** та **1.102** (Схема 1.42):

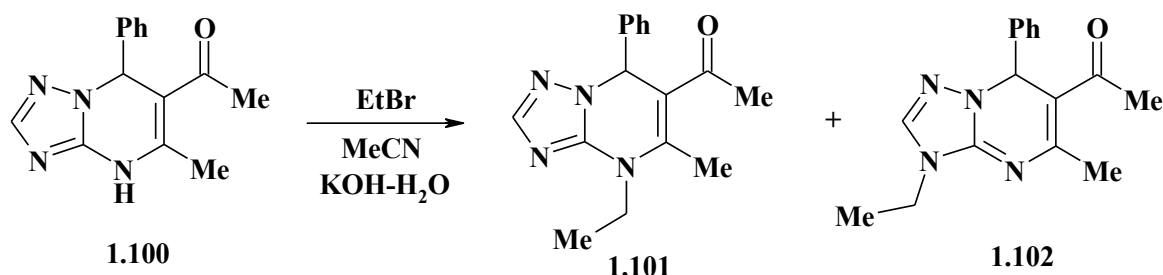


Схема 1.42

Авторами публікації [134] виявлено, що при взаємодії 2-аміно-ДТПМ **1.103** з бензилбромідом електрофіл атакує не ендочиклічний *N*(4)-атом, а, натомість, приводить до формування суміші продуктів алкілювання за *N*(3)-атомом та екзоциклічними атомами азоту **1.104–1.106** (Схема 1.43):

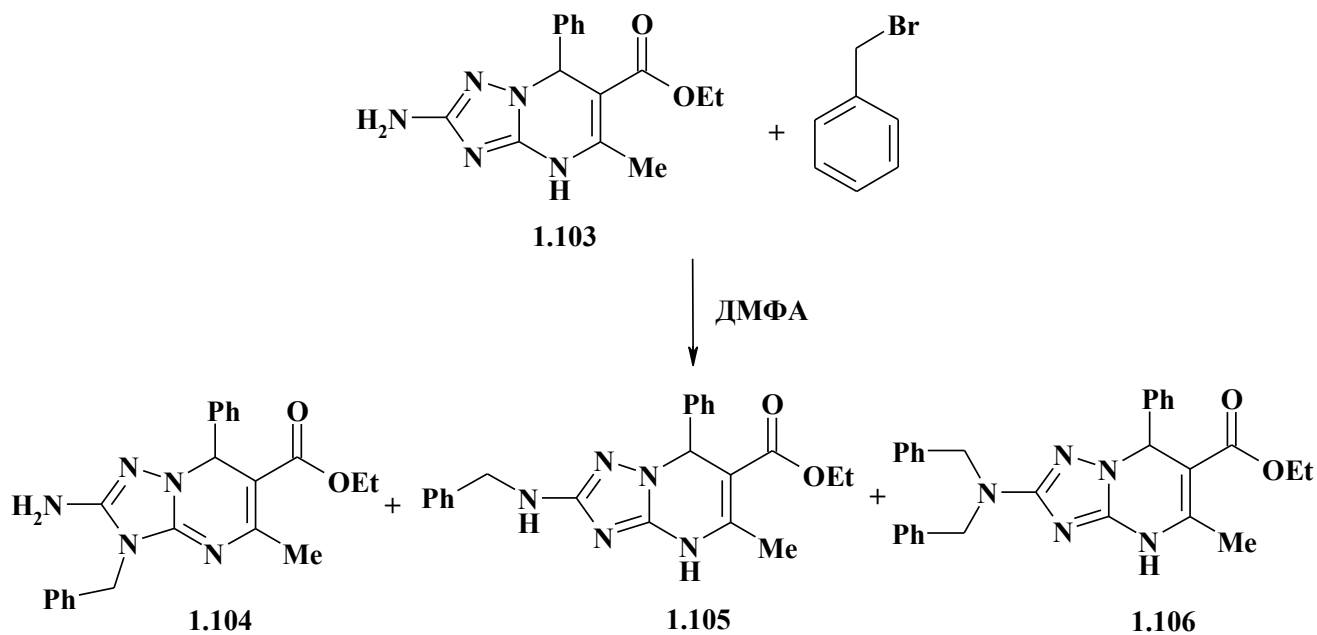


Схема 1.43

Взаємодія тієї ж сполуки **1.103** з фенацилбромідами перебігає аналогічно – з утворенням похідних імідазо[2',1':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідину **1.104** [12] (Схема 1.44):

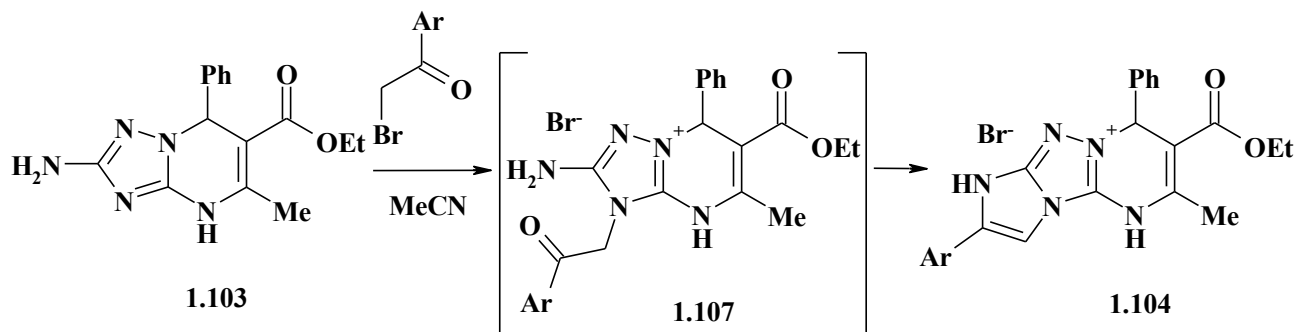


Схема 1.44

Взаємодія 6-незаміщених ДТПМ **1.108** в умовах реакції Вільсамайєра-Хаака приводить до утворення 6-формілпохідних **1.109** [136, 137] (Схема 1.45):

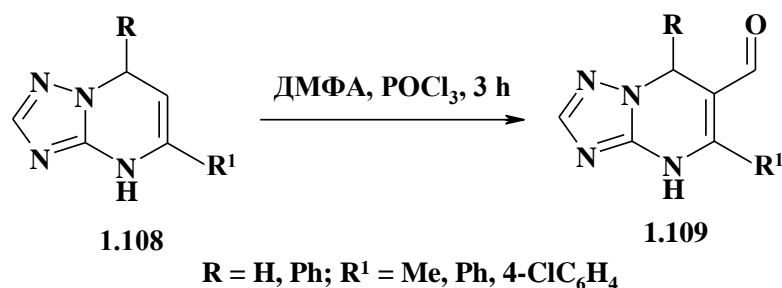


Схема 1.45

При взаємодії сполук **1.110** з NaNO₂ в HOAc авторами публікацій [13, 133, 138] отримано сполуки типу **1.111** (Схема 1.46):

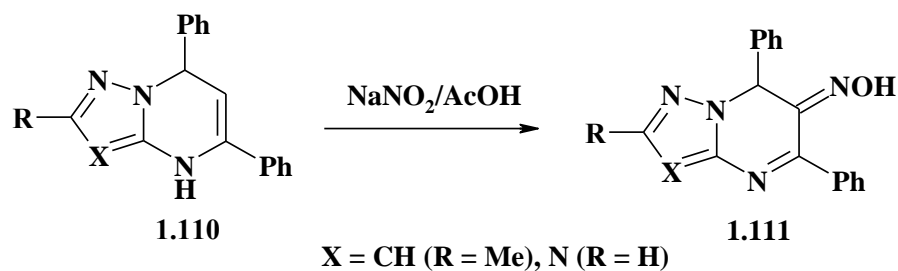


Схема 1.46

Натомість, вказано, що при взаємодії ДТІМ типу **1.112** з NaNO_2 в HOAc утворюється продукт **1.113**, який, на відміну від сполук типу **1.111**, існує у таутомерній формі гідроксиламіну [137] (Схема 1.47):

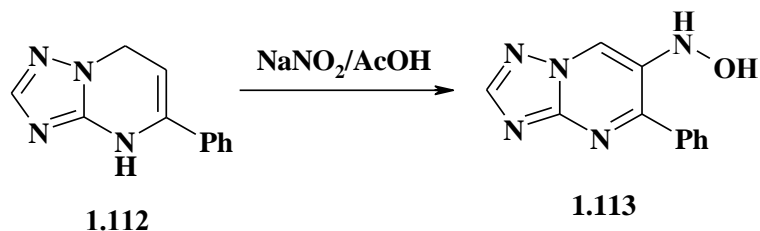


Схема 1.47

Реакції взаємодії ДГПМ з ацилюючими агентами (ангідриди і хлорангідриди карбонових кислот, хлорформіати тощо) призводять до отримання *N*(3)- та *N*(1)-ацилпохідних, причому у більшості випадків на першій стадії утворюються саме *N*(3)-ацилпохідні. Використання жорсткіших умов (наприклад, МХ-нагрівання) приводить до утворення 1,3-*N,N*-діацилпохідних, які є гідролітично нестабільними та легко перетворюються на *N*(3)-ацилпохідні [140–151] (Схема 1.48):

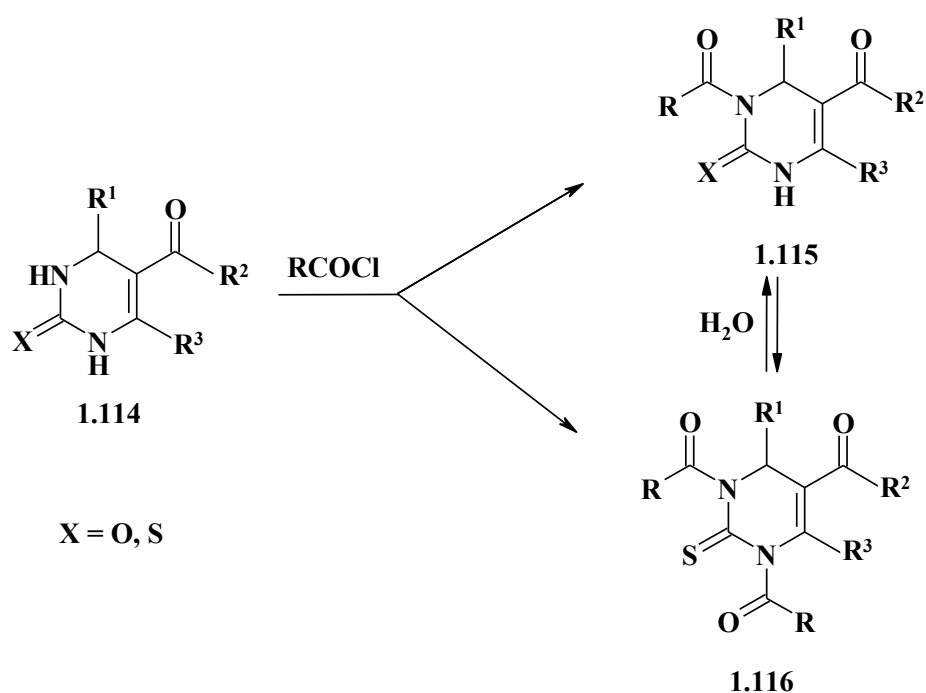


Схема 1.48

У той же час, для 6-ацетил-ДГПМ у лужному середовищі характерні реакції деацилювання, які є зворотніми до процесів, зображених на рис. 1.1.

Наприклад, у метанолі у присутності КОН сполуки типу **1.117** перетворюються на ДГПМ типу **1.118** [139, 141]. Авторами відзначено, що мас-спектри сполук **1.118** іноді містять сигнали з $m/z = [M + 18]^+$, що, на їх думку, пояснюється присутністю 6-гідроксипохідних типу **1.119**, які можна перевести у форму **1.118** кип'ятінням в толуолі (Схема 1.49):

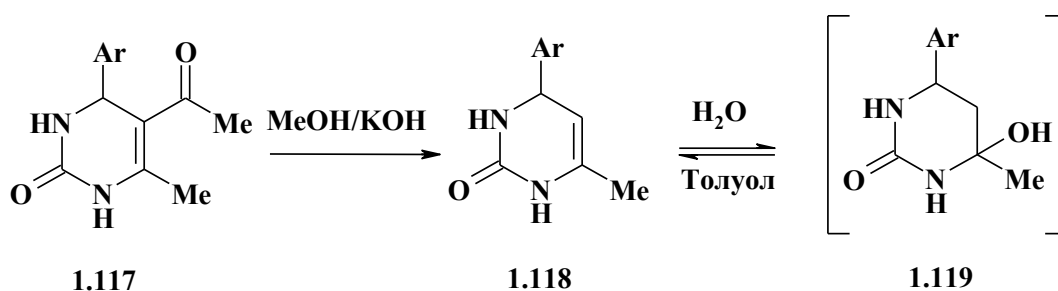


Схема 1.49

Про подібний процес також доповідають автори публікації [78] для споріднених сполук типу **1.36a**. Ними запропоновано механізм реакції, який полягає у приєднанні ОН-групи за положенням 4 гетероциклічного кільця та у подальшому відщепленні ацетильної групи, яке, по суті, є розщепленням циклічного енаміну ацетилацетону [139] (Схема 1.50):

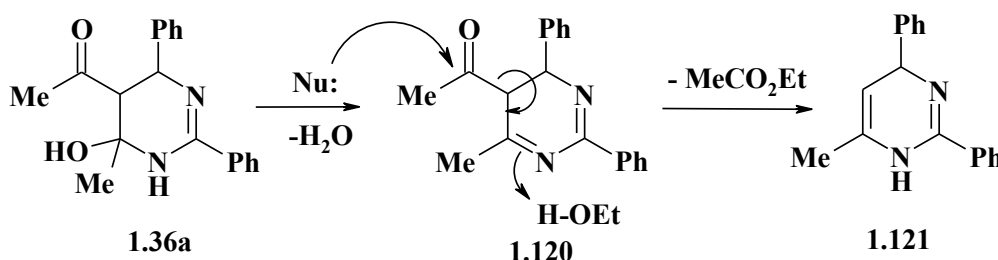


Схема 1.50

1.5 Окиснення та відновлення ДТПМ та споріднених сполук

Окиснення ДТПМ та споріднених сполук у більшості випадків перебігає без ускладнень та приводить до ароматизації дигідроциклу та утворення

похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину (ТПМ) та, загалом, азоло[1,5-*a*]піримідину [6–25]. Для окиснення застосовують такі реагенти: CrO₃ [14, 25], Br₂ [10, 13, 20–22, 24], MnO₂ [72], SeO₂ [72], *N*-бромосукцинімід [8, 9, 11, 13, 15, 19, 20, 79], 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ) [6, 18], церій амонію нітрат (CAN) [16], хлораніл [23]; іноді ароматизація відбувається завдяки дії кисню повітря [7, 12, 17, 135, 152–155] (Схема 1.51):

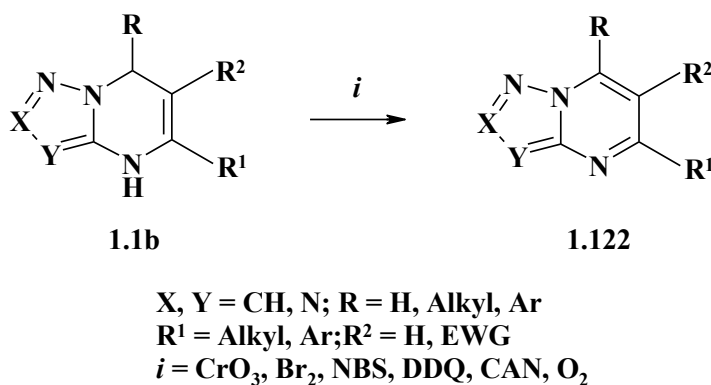


Схема 1.51

Наприклад, окиснення сполук **1.123** за допомогою CrO₃ у водному розчині HOAc приводить до утворення продуктів **1.124** [14] (Схема 1.52):

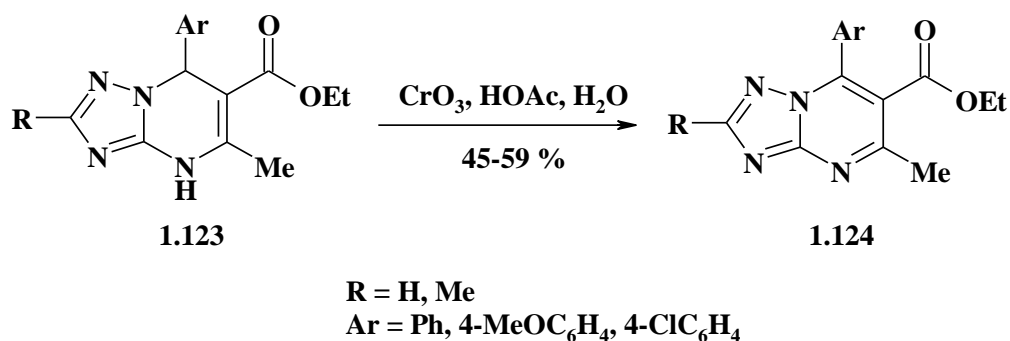


Схема 1.52

Натомість, автори публікації [22] повідомляють про отримання ТПМ типу **1.126** шляхом окиснення сполук **1.125** бромом в оцтовій кислоті (Схема 1.53):

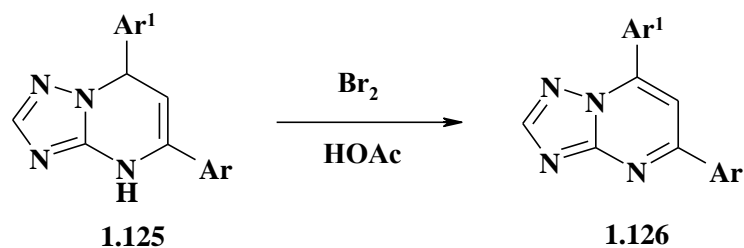


Схема 1.53

Усі дані щодо відновлення ДТПМ до ТТПМ стосуються використання NaBH_4 у спиртах: MeOH [8, 133, 135], EtOH [156] або $i\text{-PrOH}$ [157] (Схема 1.54):

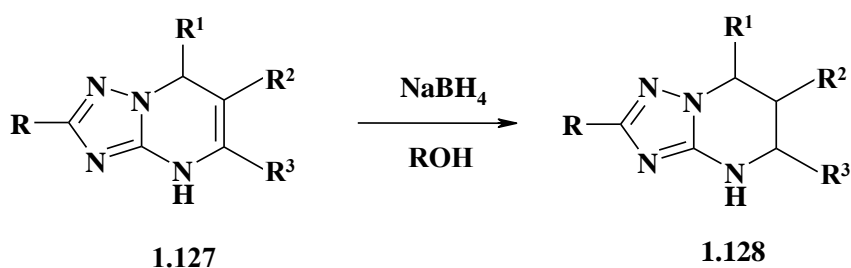


Схема 1.54

Так, відновлення ДТПМ **1.129** NaBH_4 у MeOH дозволило отримати ТТПМ **1.130** [135] (Схема 1.55):

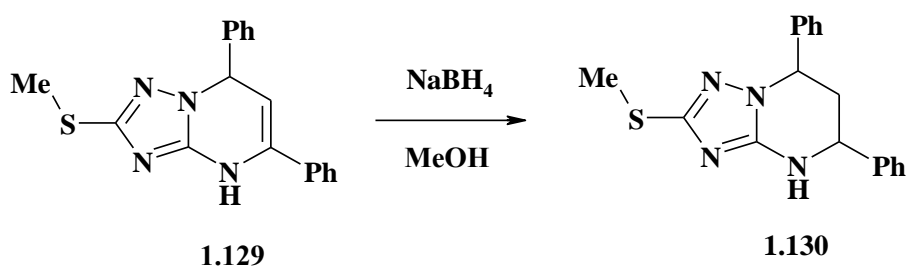


Схема 1.55

Як доповідають автори публікації [157], подібним чином також відновлюються сполуки **1.131**, що містять EWG-замісники у положенні 6 (Схема 1.56):

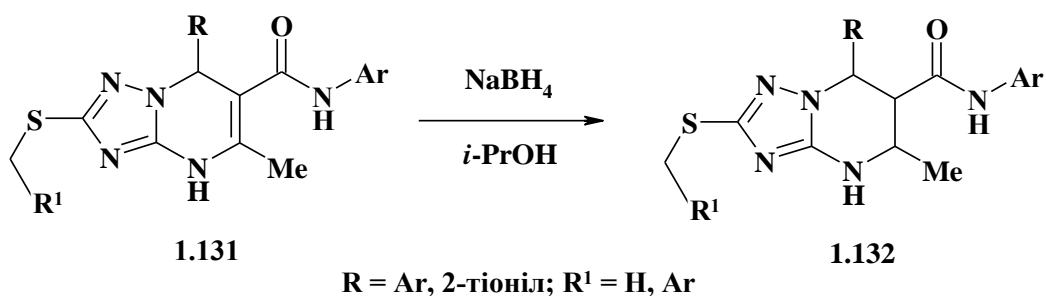


Схема 1.56

1.6 Синтез 5-метил-ТПМ з 3-АТ та β -дикарбонільних сполук або їх синтетичних еквівалентів

Отримання похідних ТПМ з β -дикетонів та 3-АТ давно та добре відоме, причому процес може проводитися, наприклад, при нагріванні без розчинника [158, 159], в етиленгліколі [160] та в НОАс [161–163] (Схема 1.57):

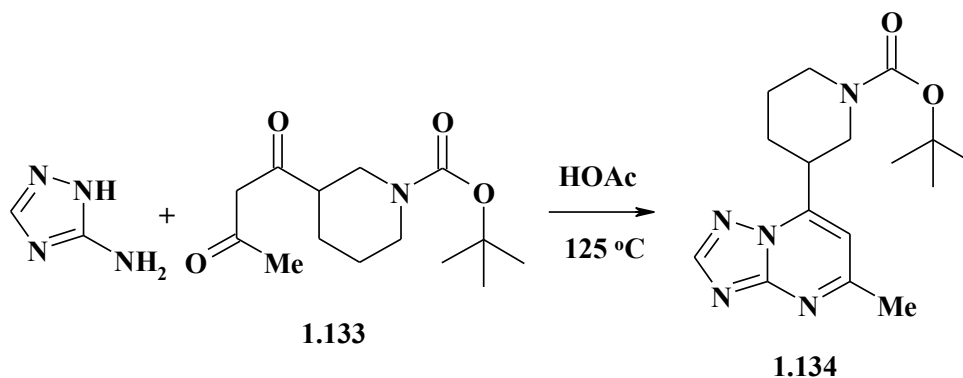


Схема 1.57

Утім, синтез ТПМ з різними замісниками у положеннях 5 та 7, виходячи з несиметричних β -дикетонів, може бути неселективним [72] (див. також п. 1.2), тому для цього часто використовується взаємодія 3-АТ з синтетичними еквівалентами β -дикетонів – β -метоксиенонами [164] та енамінами [165]. Наприклад, взаємодія 3-АТ з *N,N*-диметиленаміном **1.135** в НОАс супроводжувалося утворенням 5-метил-7-феніл-ТПМ **1.136** [166] (Схема 1.58):

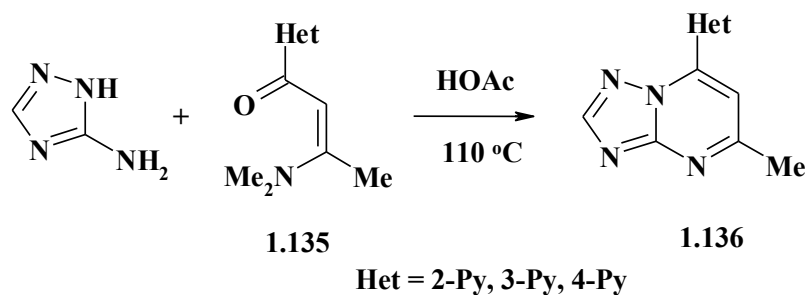


Схема 1.58

Зазначимо, що при цьому СО-група реагує з ендоециклічним атомом азоту молекули 3-АТ, на відміну від взаємодії α,β -ненасичених кетонів, де спостерігається «анти-Скраупівський» напрямок реакції [28, 72].

1.7 Синтез ДТІМ-6-карбонових кислот та ТІМ-6-карбонових кислот

Методи синтезу ДТІМ-6-карбонових кислот та ТІМ-6-карбонових кислот майже не вивчені. Їх отримують шляхом гідролізу відповідних естерів у лужному середовищі з подальшою нейтралізацією і виділенням цільових кислот [167, 168].

Так, у публікації [167] наведений метод синтезу 7-оксо-2-трифторметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонових кислот типу **1.138**, які є подібними до ДТІМ-похідних. Цільові продукти були отримані при кип'ятінні вихідних сполук типу **1.137** у водному розчині луку з подальшою нейтралізацією (Схема 1.59):

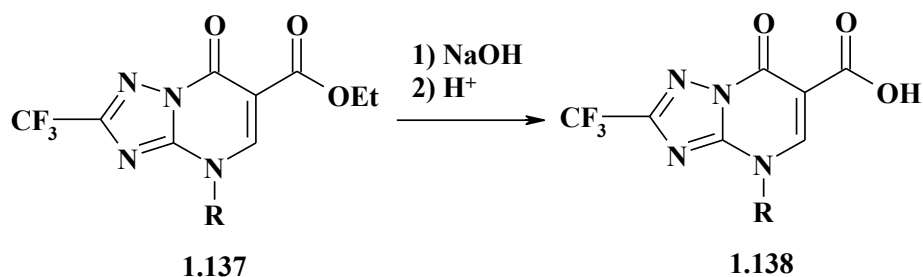


Схема 1.59

Кип'ятіння сполук типу **1.139** у водному лузі з подальшою дією HCl приводить до утворення кислот **1.140** [168] (Схема 1.60):

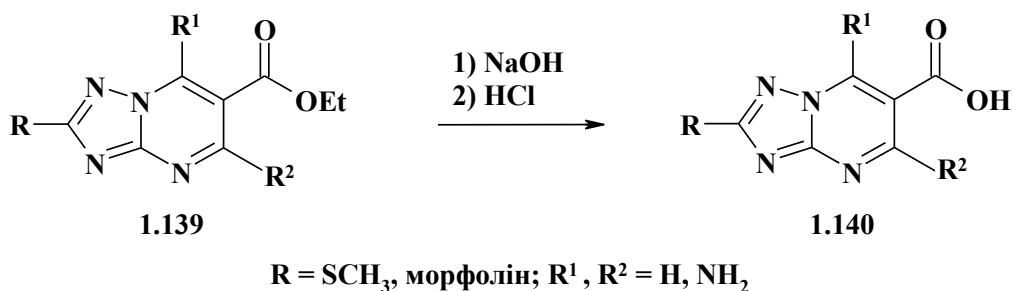


Схема 1.60

Окрім цього, автори публікації [169] повідомляють про утворення кислот **1.142** і **1.143** як побічних продуктів поряд зі сполуками **1.144**, **1.145** під час взаємодії 3-АТ з бензилідендіетилмалонатом **1.141** (Схема 1.61):

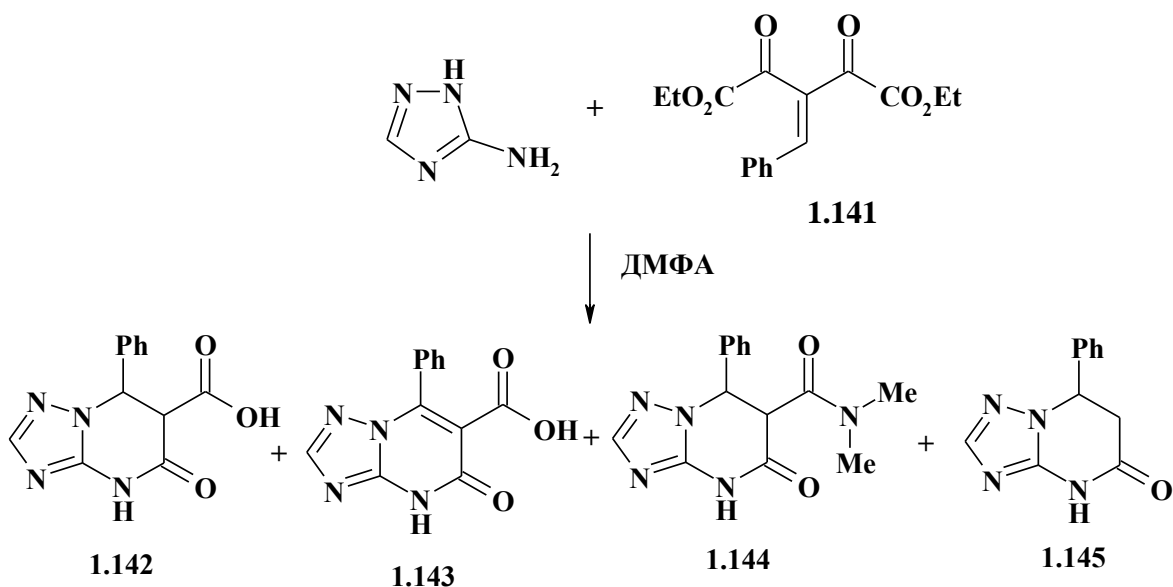


Схема 1.61

Тобто, ДТІМ-6-карбонові кислоти на даний час невідомі, а єдина публікація щодо синтезу ТІМ-6-карбонових кислот стосується лише амінопохідних ТІМ, що аж ніяк не розкриває загальної картини.

Висновки до розділу 1

Огляд наукової літератури свідчить, що основна маса інформації відносно синтезу та властивостей похідних 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук стосується речовин, молекули яких містять хоча б один арильний замісник у гетероциклічному кільці. Недостатньо вивчені процеси окиснення та відновлення цих сполук, гідроліз естерів ДТПМ- та ТПМ-6-карбонових кислот, а також особливості синтезу 6-сульфонамідо-ДТПМ.

Зазначимо, що найбільш низькомолекулярні ДТПМ (5-метил- та 5,7-диметил-), а також їхні 6-незаміщені аналоги є модельними речовинами даного ряду та, водночас, цінними білдинг-блоками, здатними до 6-функціоналізації та інших перетворень. Тим не менш, підходи до синтезу вказаних речовин досліджені недостатньо.

Цей факт, а також те, що вказані похідні ДТПМ є потенційно біологічно активними речовинами, свідчить на користь актуальності їх дослідження.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6-EWG-5-МЕТИЛ-4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ СПОЛУК

З літературного огляду відомо, що дані відносно синтезу та властивостей 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-ДТПМ та споріднених сполук вкрай обмежені [34, 43, 49, 50].

Задачею даної частини роботи було дослідження синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів (EWG = COMe, COOR), їх тетразолних аналогів, а також вивчення властивостей вказаних сполук: алкілування, окиснення, відновлення та перетворення функціональних груп у положенні 6 гетероциклу.

При отриманні сполук **2.1a-k** (Схема 2.1) ми спиралися на літературні дані про синтез похідних 6-RCO-ДТПМ [6–8, 26–28, 31–58, 62–71] та власний досвід у синтезі 7-арил-6-RCO-ДТПМ (конденсація ароматичних альдегідів, дикарбонільних сполук та 3-АТ у ДМФА) [170] і 5-цинамоїл-ДТПМ (конденсація ароматичних альдегідів, сечовини та цинамоїлацетону) [171].

Сполуки **2.1a-k** отримували трикомпонентною конденсацією формальдегіду (формаліну чи параформу) або оцтового альдегіду, аміноазолів та β -дикарбонільних сполук (ацетилацетону або похідних ацетооцтового естеру, Схема 2.1).

Оскільки підхід, запропонований авторами публікації [34], не призвів до позитивного результату, на прикладі сполуки **2.1b** проводили опрацювання синтезу продуктів типу **2.1**. Найперший експеримент, який спирався на дані [170], полягав у змішуванні розчинника (ДМФА), еквімолярних кількостей вихідних компонентів (3-АТ, формаліну (37 %-ний розчин формальдегіду у воді), ацетооцтового естеру) та кип'ятіння суміші протягом 3-х годин з подальшим виділенням продукту реакції (таблиця 2.1, № 1; про виділення продукту див. розд. 5.2 експериментальної частини). Отримана таким способом

сира сполука **2.1b**, за даними ^1H ЯМР, містила домішки вихідних та побічних речовин, а після перекристалізації з етанолу її вихід склав 35 %.

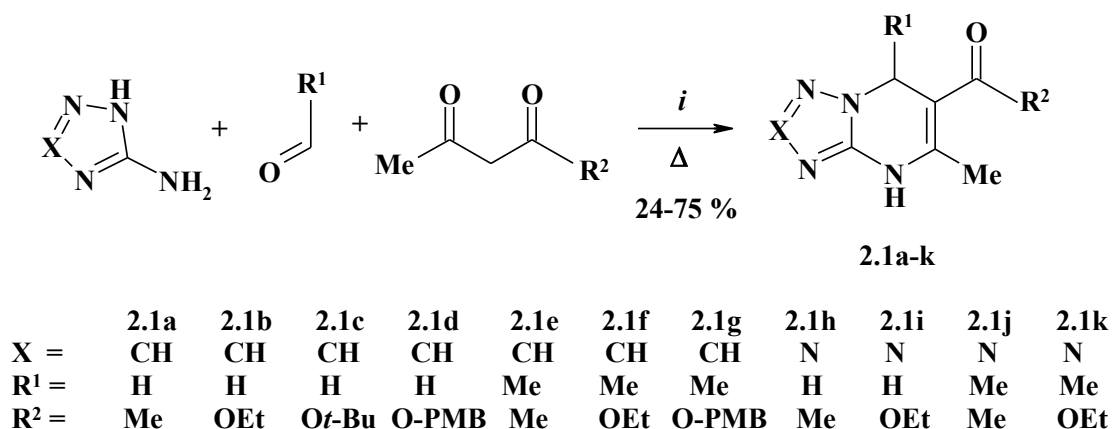


Схема 2.1

У подальшому варіювалися: час реакції; надлишок формальдегіду; послідовність додавання реагентів. У якості розчинника, окрім ДМФА, в умовах, аналогічних найпершому експерименту, було випробувано також НОАс та EtOH/HCl (спираючись на дані [34, 141, 171, 172–175]). Дані про опрацювання методики синтезу сполуки **2.1b** підсумовано у табл. 2.1.

Як видно з таблиці **2.1**, найкращі результати синтезу сполуки **2.1b** були отримані при нагріванні 3-АТ, формаліну та ацетооцтового естеру у ДМФА впродовж 3 годин (табл. 2.1, № 11). Зазначимо, що послідовне змішування реагентів, зазначене у таблиці, полягало у приливанні формаліну до розчину 3-АТ у ДМФА, швидкої гомогенізації суміші та швидкого додавання ацетооцтового естеру. По суті, оптимізовані умови відрізняються від одночасного змішування реагентів (табл. 2.1, № 1), окрім надлишку формальдегіду, лише попереднім розчиненням 3-АТ у ДМФА. Утім, ця різниця є критичною у даному випадку, тому в подальшому синтез сполук **2.1a,c,d,f,g,i,k** проводили саме таким чином (згідно з табл. 2.1, № 11).

Опрацювання синтезу сполуки 2.1b

№						Прим.
	Мольне співвідношення реагентів а : б : в	Розчинник	Послідовність змішування реагентів з розчинником ¹	Час реакції, год	Вихід ³ , %	
1	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + б + в)	3	35	найперший експеримент
2	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + б + в)	5	24	
3	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + б + в)	1	5	
4	1 : 1 : 1	НОАс	(а + б + в)	3	–	[156,157]
5	1 : 1 : 1	EtOH / H ⁺	(а + б + в)	3	–	[14]
6	1 : 1 : 1	ДМФА	(б + в) + а	3	46	[125]
7	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + б) + в	3	48	
8	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + в) + б	3	–	Виділення продукту реакції «а» + «в» (82%) [62]
9	1 : 1 : 1	ДМФА	(а + б ²) + в	3	29	
10	1 : 1.1 : 1	ДМФА	(а + б) + в	3	52	
11	1 : 1.4 : 1	ДМФА	(а + б) + в	3	58	оптимізовані умови
12	1 : 1.7 : 1	ДМФА	(а + б) + в	3	57	
13	1 : 1.4 : 1	ДМФА	(а + б) + в	2.5	57	
14	1 : 1.4 : 1	ДМФА	(а + б) + в	2	57	
15	1 : 1.4 : 1	ДМФА	(а + б) + в	1.5	57	
16	1 : 1.4 : 1	ДМФА	(а + б) + в	1	52	

¹ «(а + б + в)» – одночасне; «(а + б) + в» – послідовне (спочатку «а» та «б», потім – «в») тощо.

² Параформ.

³ Після перекристалізації з EtOH.

Розроблена методика також добре працює при використанні оцтового альдегіду [176–178]. Зазначимо, однак, що ця сполука є легкою (т. кип. 20 °C), тому її надлишок збільшували до 3.2 рази.

Утворення сполуки, яка була виділена при взаємодії 3-АТ та ацетооцтового естеру (табл. 2.1, № 8, рис. 2.1), зазначеним шляхом давно відоме. Подібні речовини є типовими домішками при синтезі ДТПМ [62].

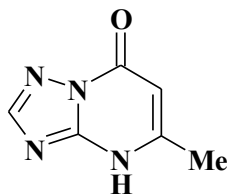
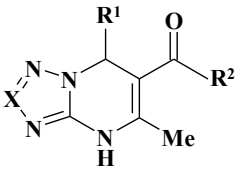


Рис. 2.1 Будова продукту взаємодії 3-АТ та ацетооцтового естеру

Для сполук **2.1e**, **2.1h**, **2.1j**, які були синтезовані у ДМФА з нижчими виходами, ніж сполука **2.1b** (**2.1e** – 33 %, **2.1h** – 3 %, **2.1j** – 38 %), була перевірена можливість їх синтезу в НОАс або у воді впродовж 3-х годин при нагріванні [16, 21], що також принципово може використовуватися для синтезу ДТПМ та споріднених сполук. Дійсно, вказані «проблемні» сполуки були отримані з близькими виходами (**2.1h** – 50 % (НОАс, альдегідний компонент – параформ), **2.1e** – 60 % (H₂O), **2.1j** – 75 % (H₂O), причому використання формаліну для синтезу сполуки **2.1h** в НОАс до результату не призвело. Після вдалої спроби синтезу продуктів **2.1e,j** ми перевірили також можливість синтезу сполуки **2.1b** у воді при нагріванні впродовж 3-х годин, але її вихід склав усього 43%. Маючи на увазі близькі за значеннями виходи цільових речовин у ДМФА та у воді, а також низьку розчинність деяких вихідних речовин у воді (наприклад, естерів для синтезу сполук **2.1c**, **2.1d** та **2.1g**), можна рекомендувати у якості розчинника для отримання більшості сполук типу **2.1** саме ДМФА [177].

Зазначимо, що отримані сполуки типу **2.1**, на відміну від їх 7-ариланалогів, помірно розчинні у воді та у спиртах, що може спричиняти додаткові ускладнення при виділенні та, відповідно, обумовлювати зниження виходу. Характеристики отриманих сполук **2.1a–k** наведені у табл. 2.2.

Характеристики, температури плавлення та виходи сполук 2.1a–k

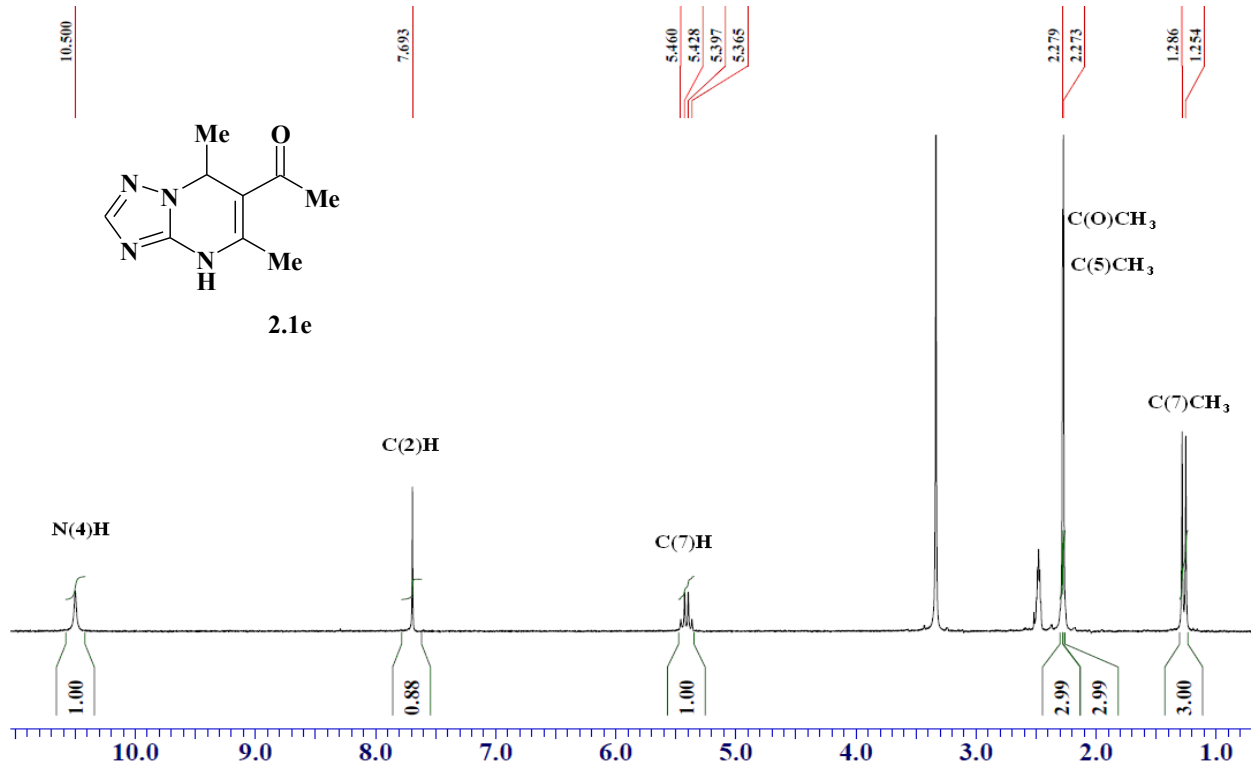
№	 2.1a-k			Розчинник	Т. пл., °С	Вихід ¹ , %
	X	R ¹	R ²			
2.1a	CH	H	Me	ДМФА	254–256	57
2.1b	CH	H	OEt	ДМФА	222–254	58
2.1c	CH	H	OBu- <i>t</i>	ДМФА	200–202	24
2.1d	CH	H	OPMB	ДМФА	212–213	51
2.1e	CH	Me	Me	Вода	147–150	60
2.1f	CH	Me	OEt	ДМФА	164–167	75
2.1g	CH	Me	OPMB	ДМФА	175–178	49
2.1h	N	H ²	Me	НОАс	184–186	50
2.1i	N	H	OEt	ДМФА	199–202	74
2.1j	N	Me	Me	Вода	200–203	75
2.1k	N	Me	OEt	ДМФА	172–173	75

¹ Виходи індивідуальних сполук після проведення перекристалізації з EtOH.

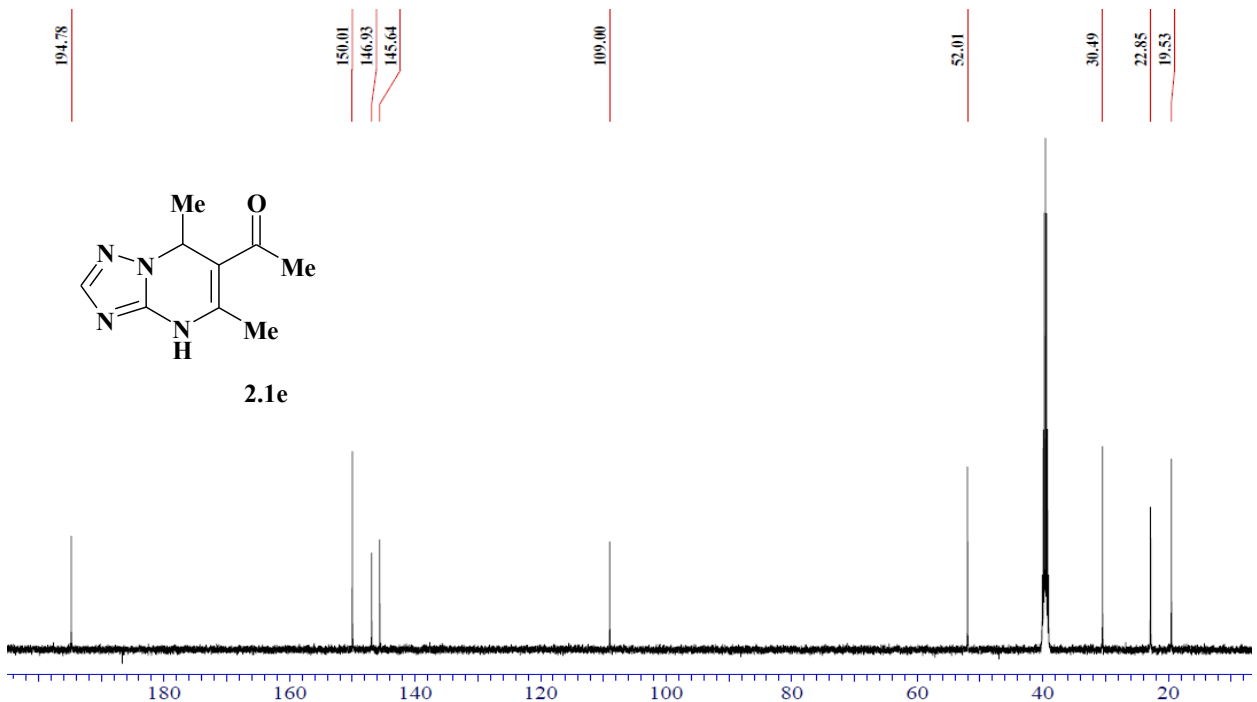
² Параформ.

Для прикладу нижче подано спектральні дані сполуки **2.1e**.

У ¹H ЯМР-спектрі сполуки **2.1e** (ДМСО-*d*₆) спостерігаються: розширений синглет N(4)H-протону при 10.50 м. ч., синглет C(2)H-протону при 7.69 м. ч., кватет ($J_{\text{KCCB}} = 6.4$ Гц) C(7)H-протону при 5.41 м. ч., синглети COCH₃- та C(5)CH₃-груп (при 2.28 м. ч. та 2.27 м. ч.) та дублет ($J_{\text{KCCB}} = 6.4$ Гц) C(7)CH₃-групи при 1.27 м. ч. (рис. 2.2).

Рис. 2.2 $^1\text{H-NMR}$ -спектр (ДМСО- d_6) сполуки **2.1e**

Для ^{13}C ЯМР-спектра сполуки **2.1e** (ДМСО- d_6) характерними є сигнали атомів вуглецю: СО-групи при 194.78 м. ч., С(6) при 109.00 м. ч. та С(7) при 52.01 м. ч. (рис. 2.3).

Рис. 2.3 $^{13}\text{C-NMR}$ -спектр (ДМСО- d_6) сполуки **2.1e**

У мас-спектрі сполуки **2.1e** (DI, 70 eV) (рис. 2.4) найбільш інтенсивними є сигнали молекулярного іону з m/z 192 (M^+ , 28%) та сигнали уламків з m/z 177 (100%), які, вірогідно, утворюються внаслідок фрагментації молекулярного іону з викидом однієї з CH_3 -груп. Інтенсивність інших сигналів не перевищує 10%.

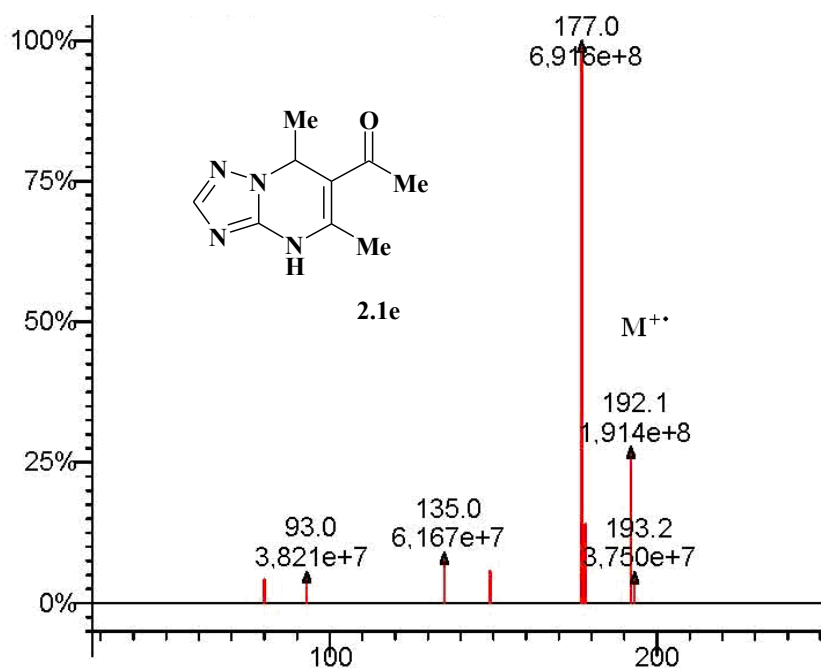


Рис. 2.4 Мас-спектр сполуки **2.1e**

Також, спираючись на огляд наукової літератури, ми спробували на прикладі сполуки **2.1h** дослідити альтернативний підхід до синтезу 6-RCO-ДТПМ типу **2.1** та споріднених сполук, що полягає у взаємодії аміноазолів з α,β -алкіліденопохідними β -дикарбонільних сполук (Розділ 1, підрозділ 1.2), які, відповідно, можуть бути отримані шляхом взаємодії аліфатичних альдегідів та відповідних β -дикарбонільних сполук в умовах реакції Кньюенагеля [179]. У досліджуваному випадку вивчали реакцію 3-АТ з етиліденацетооцтовим естером (синтез див. [179–182], Схема 2.2):

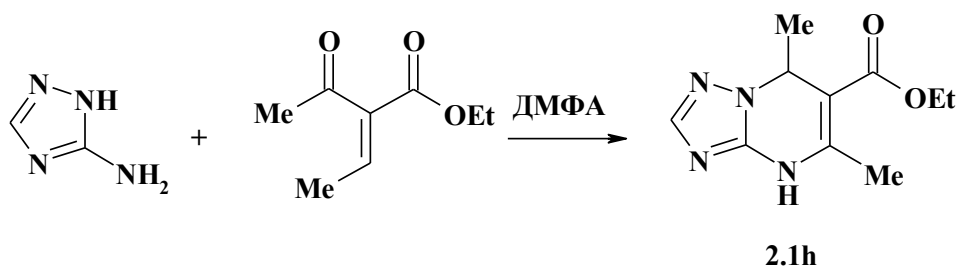


Схема 2.2

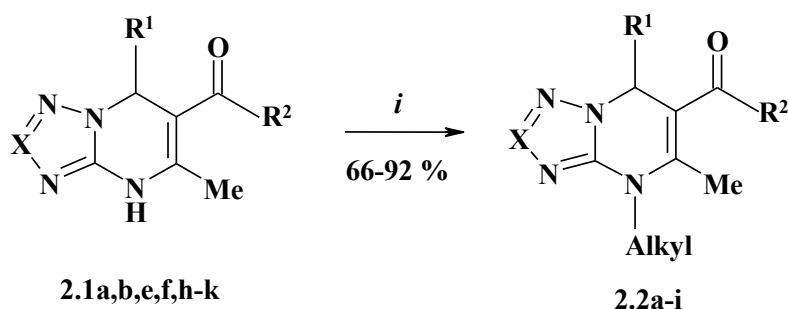
Відповідно, що у цьому випадку процес є двостадійним. До того ж, потрібно проводити синтез та очистку як проміжного етиліденпохідного, так і цільового продукту **2.1h** [170], причому кінцевий вихід у розрахунку на ацетооцтовий естер становить лише 32 %. Це значно нижче у порівнянні з виходом цього ж продукту (див. табл. 2.2) шляхом трикомпонентної конденсації 3-АТ, оцтового альдегіду та ацетооцтового естеру (75 %), тому рекомендованим шляхом синтезу сполук типу **2.1** є саме трикомпонентна аміноазолів, аліфатичних альдегідів та β -дикарбонільних сполук [170, 176–178].

Зазначимо, що настільки прискіплива увага до опрацювання синтезу сполук типу **2.1** була наслідком того, що вони є вихідними сполуками для подальшого синтезу потрібних *N*(4)-заміщених та 6-функціоналізованих похідних ДТПМ та ТПМ.

Так, цільові 4-алкілпохідні **2.2a–i** були отримані шляхом взаємодії речовин типу **2.1** з MeI або MOMCl (Схема 2.3, табл. 2.3).

Під час опрацювання процесу алкілування ми використовували дані щодо синтезу подібних похідних ДГПМ [140, 141, 171, 175, 183–190] та ДТПМ [37, 100, 170, 186, 187]. Зокрема, раніше ми визначили, що для алкілування споріднених 7-арил-6-EWG-ДТПМ з метою отримання їх 4-алкілпохідних можуть використовуватися як система ДМФА/NaN (за кімнатної температури), так і система MeCN/КОН–H₂O (кип'ятіння у гетерогенній суміші насиченого водного розчину КОН та ацетонітрилу) [170, 176, 177]. Обидві системи були випробувані нами для синтезу цільових сполук типу **2.2**, причому, у тому числі,

враховувалась можливість утворення побічних та небажаних продуктів *N*(3)-алкілювання [37, 170].



i = ДМФА/NaH (2.2a,c-i), MeCN/КОН-Н₂O (2.2b)

	2.2a	2.2b	2.2c	2.2d	2.2e	2.2f	2.2g	2.2h	2.2i
X =	CH	CH	CH	CH	CH	N	N	N	N
R ¹ =	H	H	H	Me	Me	H	H	Me	Me
R ² =	Me	OEt	OEt	Me	OEt	Me	OEt	Me	OEt
Alkyl =	Me	Me	CH ₂ OMe	Me	Me	Me	Me	Me	Me

Схема 2.3

Оскільки більшість згаданих *N*(4)-алкіл-7-арил-6-EWG-ДТПМ раніше було отримано у системі MeCN/КОН-Н₂O (див. публікацію [170]), вона спочатку й була обрана для синтезу цільових речовин типу **2.2** на прикладі сполук **2.2a,b,e,h**. У даному випадку чистота сирих або виходи індивідуальних модельних сполук виявились незадовільними (вихід сирих продуктів реакції: **2.2a** – 60 %; **2.2e** – 78 %, **2.2h** – 87 %). Тому ми спробували отримати їх у системі ДМФА–NaH, що призвело до збільшення виходу індивідуальних сполук [176, 177, 191–194] (див. таблицю 2.3). Наприклад, вихід сполуки **2.2b** у системі ДМФА–NaH склав 85 %, а у системі MeCN/КОН–Н₂O – 88 % (який і наведено у табл. 2.3), що, безперечно, також свідчить на користь застосування системи ДМФА–NaH для *N*(4)-алкілювання сполук типу **2.1**. У подальшому усі *N*(4)-алкілпохідні типу **2.2** синтезували у системі ДМФА–NaH.

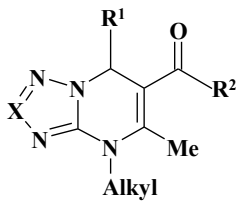
Зауважимо, що у процесі алкілювання сполук типу **2.1** у системі ДМФА–NaH ми не помітили формування домішок *N*(3)-алкілпохідних, що, не у

другу чергу, зумовлене доволі високими виходами (66–92 % після перекристалізації з EtOAc) цільових речовин типу **2.2**.

Характеристики отриманих *N*(4)-алкіл-6-EWG-5-метил-ДТПМ **2.2a–i** та умови їх синтезу наведені у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Умови отримання, температури плавлення та виходи сполук **2.2a–i**

№					Умови синтезу	Т. пл., °C	Вихід ¹ , %
	X	R ¹	R ²	AlkylHal			
2.2a	CH	H	Me	MeI	ДМФА–NaH	155–157	68
2.2b	CH	H	OEt	MeI	MeCN–H ₂ O–KOH, Δ	75–77	88 ²
2.2c	CH	H	OEt	MeOCH ₂ Cl	ДМФА–NaH	122–125	68
2.2d	CH	Me	Me	MeI	ДМФА–NaH	88–90	78
2.2e	CH	Me	OEt	MeI	ДМФА–NaH	(масляна рідина)	90
2.2f	N	H	Me	MeI	ДМФА–NaH	78–80	79
2.2g	N	H	OEt	MeI	ДМФА–NaH	77–82	91
2.2h	N	Me	Me	MeI	ДМФА–NaH	(масляна рідина)	92
2.2i	N	Me	OEt	MeI	ДМФА–NaH	92–95	66

¹ Вихід після перекристалізації з EtOAc.

² 85% у системі ДМФА–NaH.

Звернемо увагу, що усі *N*(4)-алкіл-ДТПМ типу **2.2** мають нижчі температури плавлення у порівнянні з їх *N*(4)-незаміщеними аналогами типу **2.1** (наприклад, можна порівняти дані відповідних пар сполук **2.2a–2.1a**, **2.2i–2.1k**), що, очевидно, пов'язано з наявністю міжмолекулярних водневих

зв'язків для структур типу **2.1** та з їх відсутністю для сполук типу **2.2** (див. табл. 2.2, 2.3).

Відзначимо, що, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених синтезу *N*(4)-алкіл-6-EWG-ДТПМ типу **2.2** та спорідненим сполукам [11, 37, 57, 77, 82, 100, 131–133] (цих публікацій, у свою чергу, у рази менше, ніж присвячених отриманню їх 4-незаміщених аналогів типу **2.1** [6–9, 26–28, 31–58, 62–71, 74, 85, 100]), отримані речовини майже не розглядалися авторами даних робіт як проміжні для синтезу інших функціональних похідних (наприклад, шляхом перетворень 6-EWG-замісника).

Ми вивчили можливість відновлення 6-СООEt-групи у складі відповідних сполук типу **2.1** та **2.2** до спиртової. Цікаво, що автори публікації [156] відзначають стабільність як гетероциклічної системи, так і естерної групи подібних 6-СООEt-ДТПМ відносно дії NaBH_4 у спиртах навіть при нагріванні, у той час як аналогічні ДТПМ-6-карбоксаміди відновлюються до відповідних ТПМ [157].

У пробному експерименті ми дослідили взаємодію сполуки **2.1b** з NaBH_4 в EtOH при нагріванні. Дійсно, результатом стало виділення суміші продуктів відновлення, що може бути пояснено як наявністю спряженого $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку, так і можливості імін-енамінної таутомерії, пов'язаної з наявністю *N*(4)H-атома (див. аналогічні приклади на Схемах 1.20 та 1.23). Тому в подальшому ми вивчали відновлення *N*(4)-алкіл-ДТПМ типу **2.2**, у молекулах яких, щонайменше, відсутній подібний вид таутомерії та, відповідно, зафіксована енамінна форма.

Виявилось, що відновлення *N*(4)-алкіл-ДТПМ **2.2e** надлишком NaBH_4 (мольне співвідношення субстрата до NaBH_4 становить 1:1) в EtOH за кімнатної температури не відбулося, а 90 % вихідної речовини було повернуто.

Натомість, взаємодія сполуки **2.2e** з надлишком NaBH_4 (мольне співвідношення субстрата до NaBH_4 становить 1:1.3) у більш жорстких умовах (EtOH, кип'ятіння) призвело до утворення суміші продуктів, що, вірогідно, може бути обумовлене неузгодженими процесами відновлення як

спряженого C=C-зв'язку, так і естерної групи у системі «гідрид–донор протону».

Після цього ми вивчили відновлення *N*(4)-алкіл-ДТПМ типу **2.2** LiAlH₄ у ТГФ. Зазначимо, що LiAlH₄, зазвичай, вважається більш активним відновником, ніж NaBH₄. Утім (зокрема, як буде видно з розділу 3), таке порівняння є не завжди коректним, оскільки відновлення за допомогою LiAlH₄, найчастіше, проводять в апротонних розчинниках (етерах), а NaBH₄ – у протонодонорних (спиртах).

Опрацювання відновлення *N*(4)-алкіл-6-СООEt-ДТПМ типу **2.2** LiAlH₄ в ТГФ проводили на прикладі сполуки **2.2b**. Найкращого результату (вихід відповідного продукту **2.3a** – 90 %) було досягнуто при перемішуванні реагентів впродовж 2.5 годин та мольному співвідношенні субстрата до LiAlH₄ 1:0.8 при охолодженні [177].

За аналогічною методикою були отримані відповідні спирти **2.3b–d** (Схема 2.4):

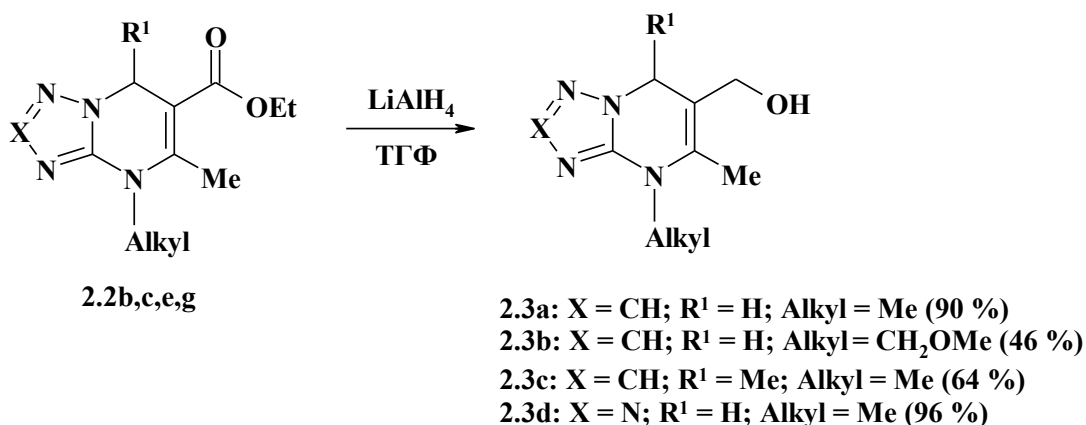


Схема 2.4

Зазначимо, що для відновлення сполуки **2.2g** була необхідна більша кількість LiAlH₄ (мольне співвідношення субстрат/відновник 1:1.5 [177, 193, 194]), що, вірогідно, може бути обумовлене електроноакцепторним характером тетразольного кільця.

Для лужного гідролізу естерів **2.2b,c,e,g,i** з метою синтезу відповідних кислот **2.4a–e** (Схема 2.5) з успіхом використали стандартну систему NaOH–EtOH–H₂O [195–197], яка була застосована нашими попередниками для гідролізу споріднених сполук (див. п. 1.6) [167, 168]. Основна різниця у методиках синтезу речовин **2.4a–e** полягала у тому, що з метою досягнення найкращих виходів для нейтралізації проміжних солей у кожному конкретному випадку використовували дію різних кислот (HCl, H₂SO₄, HCOOH, HOAc, бурштинова) [177, 193, 198–200]. Так, найбільші виходи цільових продуктів **2.4** були отримані при використанні таких кислот (див. п. 5.2 експериментальної частини): бурштинової (сполука **2.4a**), HCl (сполуки **2.4b,c,e**), HCOOH (сполука **2.4d**), а, наприклад, виходи цільового продукту **2.4d** при використанні різних кислот склали: HCl – 48 %, H₂SO₄ – 10 %, HCOOH – 56 %, HOAc – 44 %, бурштинової – 33 % (Схема 2.5):

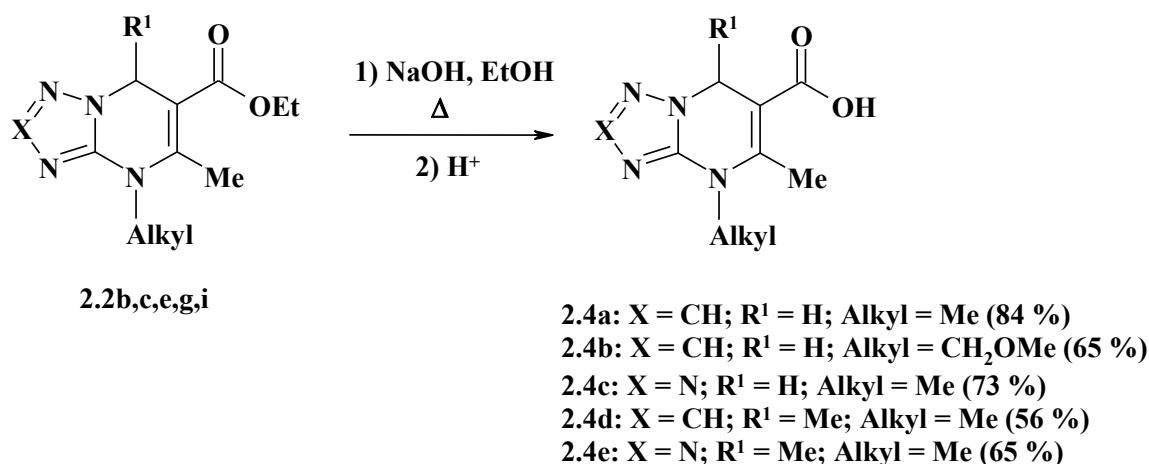


Схема 2.5

Зауважимо, що окиснення сполук типу **2.1** з метою синтезу 6-EWG-ТПМ типу **2.5** не викликало суттєвих проблем. Речовини **2.1a,b,e,f,j** окиснювали за умовами, наведеними авторами публікації [14] (CrO₃ у 80 %-ній HOAc, Схема 1.52, п. 1.5), причому, на відміну від оригінальної статті, ми вводили у реакцію не тільки 6-COOEt-, а й 6-COMe-похідні [177, 193, 194]. Суттєвою різницею між нашим експериментом та літературними даними [14] була

відмінність у виділенні цільових сполук **2.5** (див. п. 5.2 експериментальної частини). Так, автори згаданої статті [14] працювали з 7-арил-ДТПМ, тому продукти окиснення були нерозчинними у воді та при обробці реакційної суміші (її виливанні у воду) виділялись у вигляді осадів. Зазначимо, що досліджувані нами речовини, завдяки своїй низькій молекулярній масі, а також наявності ендциклічних атомів азоту «піридинового» типу, більше водо- та кислоторозчинні, тому після виливання реакційної маси у воду проводилася екстракція. Зазначимо, що нейтралізацію реакційної суміші (що є логічним, оскільки продукти є органічними основами) не проводили, оскільки у цьому випадку в осад випадає $\text{Cr}(\text{OH})_3$, який суттєво ускладнює виділення цільових речовин. Додавання ж лугу до рівня рН, коли за рахунок утворення гідроксокомплексів хрому можливо провести екстракцію з гомогенної суміші, не виконували з-за можливого гідролітичного руйнування гетероциклічної системи та перебігу інших небажаних процесів (гідроліз естерної групи, конденсація ацетильної групи тощо).

Тим не менш, проведена екстракція з слабокислого розчину дозволила отримати цільові сполуки типу **2.5** із задовільними виходами (Схема 2.6):

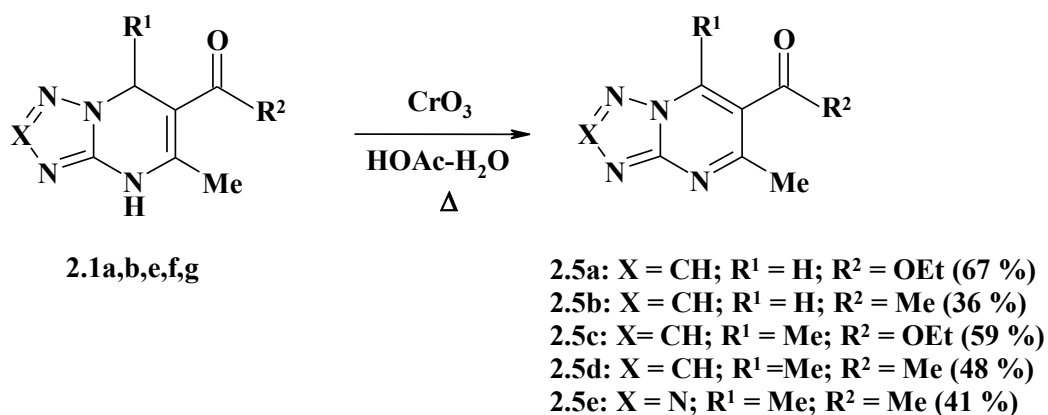


Схема 2.6

Гідроліз одного з отриманих естерів – **2.5c** – водним розчином NaOH (аналогічно [168]) призвів до отримання відповідної ТПМ-6-карбонової кислоти **2.6** [176, 177, 193, 194, 198–200] (Схема 2.7):

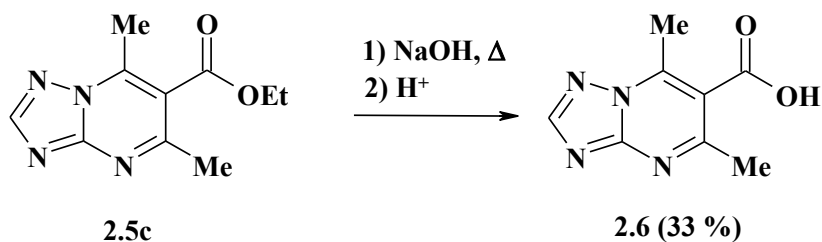


Схема 2.7

Цікаво, що реакція 6-COOEt-ТПМ **2.5a,c** з $LiAlH_4$ у ТГФ не призвела до утворення відповідних спиртів. Натомість, відбулося відновлення вихідних сполук до відповідних ДТПМ **2.1b,f** з кількісним виходом (Схема 2.8). Вірогідно, це може бути зумовлено утворенням стабільного $N(4)$ -аніону [178, 201], що подібно до аналогічного відновлення 6-незаміщених ТПМ типу **3.1** [178] (докладніше див. розділ 3).

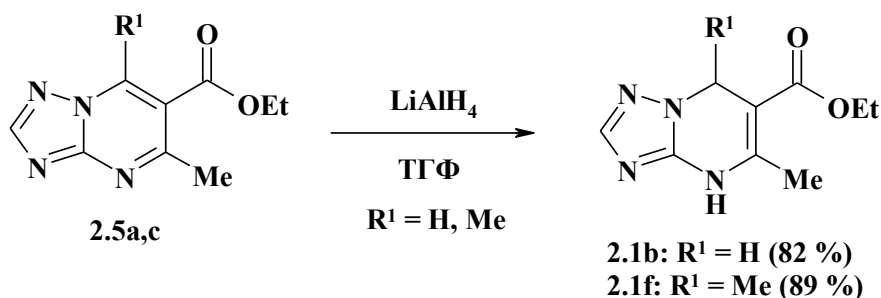


Схема 2.8

Отже, відновлення ТПМ-естерів типу **2.5** $LiAlH_4$ у ТГФ може бути, у разі необхідності, застосоване для отримання ДТПМ-естерів типу **2.1**.

Висновки до розділу 2

Нами вивчено та опрацьовано метод синтезу низькомолекулярних (7-незаміщених та 7-метил-) 6-EWG-5-метил-ДТПМ та їх тетразольних аналогів шляхом трикомпонентної конденсації відповідних аміноазолів, альдегідів та β -дикарбонільних сполук, зокрема, показана можливість синтезу цих сполук у воді. Вивчено та оптимізовано умови $N(4)$ -алкілювання 6-EWG-5-метил-ДТПМ

та їх тетразольних аналогів. Виявлено, що відповідні 6-функціоналізовані похідні ТПМ та їх тетразольні аналоги можуть бути успішно синтезовані шляхом окиснення їх 4,7-дигідропохідних, а на основі 6-СООEt-5-метил-ТПМ та споріднених сполук синтезовано відповідні С(6)-карбонові кислоти та спирти. Показано, що відновлення 6-СООEt-5-метил-ТПМ LiAlH_4 у ТГФ може бути, у свою чергу, використане як альтернативний шлях синтезу відповідних 5-метил-ДТПМ.

Результати розділу 2 опубліковано в наступних роботах автора [170, 171, 175–178, 191–194, 198–200].

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ

5-МЕТИЛ-4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНІВ, ЯКІ НЕ МІСТЯТЬ ЗАМІСНИКІВ У ПОЛОЖЕННІ 6

Аналіз літературних джерел засвідчив, що 6-незаміщені 5-метил-ДТПМ, які не мають арильного кільця у положенні 7, до проведення нашого дослідження не були відомі (розділ 1, п.п. 1.1, 1.2). Тому задачею цієї частини роботи був синтез 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ, які не містять замісника у положенні 7 або містять C(7)Me-групу. Через низьку молекулярну масу вказані сполуки є перспективними білдінг-блоками, здатними до функціоналізації, а також модельними об'єктами для вивчення реакцій з електрофільними реагентами.

3.1 Синтез 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ

Зручним та загальноприйнятим шляхом синтезу 6-незаміщених ДТПМ є взаємодія 3-АТ і α,β -ненасичених кетонів. Подібна реакція з ароматичними енонами добре вивчена (розділ 1, підрозділ 1.2).

Зазначимо, що спроба ввести 3-АТ у реакцію з метилвінілкетоніом у різних умовах (ДМФА; ДМФА–NaH; HOAc; водний або спиртовий розчин луку; гетерогенна система ДХМ–водний КОН у присутності хлориду триетилбензиламонію як поверхнево-активної речовини; дія УЗ-випромінювання на розчин вихідних сполук у спиртовому лузі) була не привела до виділення цільових продуктів. Відзначимо, що синтези з використанням аліфатичних енонів завжди пов'язані з їх леткістю, лакриматорними властивостями, полімеризацією та іншими небажаними процесами [202–204]. Більше того, вихідною речовиною для синтезу 5,7-диметил-ДТПМ (про вдалий синтез якого див. нижче) за цим підходом має бути пент-3-ен-2-он, синтез та виділення котрого є нетривіальними [205, 206], а зберігання та використання супряжене з труднощами, вказаними вище.

Другий шлях, за нашим припущенням, міг полягати у деацильованні 6-ацетил-ДТПМ, оскільки подібний підхід раніше був успішно застосований для деацильовання споріднених 5-ацетил-ДГПМ [139, 141] (п. 1.5).

Опрацювання цього способу проводили на прикладі синтезу сполуки **3.1a** (Схема 3.1):

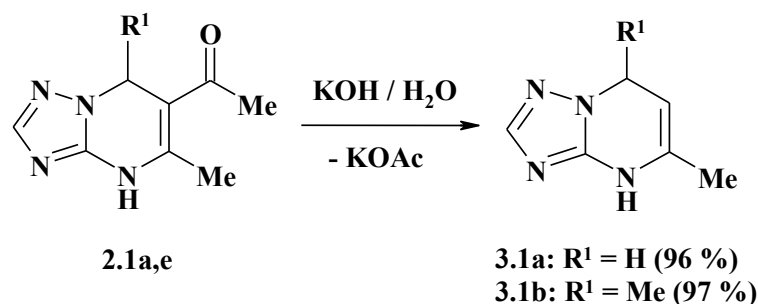


Схема 3.1

Виявилось, що умови, наведені у роботах [139, 186] (MeOH, KOH, кип'ятіння протягом 1.5 години) не є оптимальними для отримання цільової сполуки. Варіюючи надлишок лугу, час реакції, розчинник, знижуючи температуру реакційної суміші та спосіб її обробки, ми успішно здійснили синтез сполуки **3.1a** з виходом 96 % шляхом деацильовання речовини **2.1a** у присутності KOH (1.6 екв.) у воді за кімнатної температури впродовж 10 годин [178]. Зазначимо, що застосування ТГФ при обробці реакційної суміші є ефективним шляхом розділення цільової сполуки **3.1a** та ацетату калію (другого продукту реакції) з-за нерозчинності вказаної солі у ТГФ. Продукт **3.1b** був синтезований нами за аналогічною методикою з виходом 97 % [178, 198, 199, 207] (Схема 3.1, див. п. 5.3 експериментальної частини).

Підкреслимо, що синтезована сполука **3.1a** має найнижчу молекулярну масу серед 5-метил-ДТПМ, тому вона є модельною речовиною даного ряду.

Зазначимо, що умови синтезу сполук типу **3.1** з відповідних 6-ацетил-ДТПМ типу **2.1** є більш м'якими у порівнянні з умовами синтезу споріднених 5-незаміщених ДГПМ типу **1.118** з 5-ацетил-ДГПМ типу **1.117** (див. п. 1.4) [139]. Вірогідно, більша активність ДТПМ-похідних у даному

випадку пов'язана з відсутністю арильних замісників у дигідропіримідиновому фрагменті гетероциклу.

Можливим механізмом утворення сполук типу **3.1** є кетонне (або еквівалентне йому у даному випадку кислотне) розщеплення циклічного енаміну ацетилацетону у лужному середовищі. Зазначимо, що автори публікації [139] запропонували подібну схему, вірогідно, виходячи із загальних міркувань. Утім, факт виділення нами ацетату калію безперечно свідчить на користь запропонованого механізму (Схема 3.2):

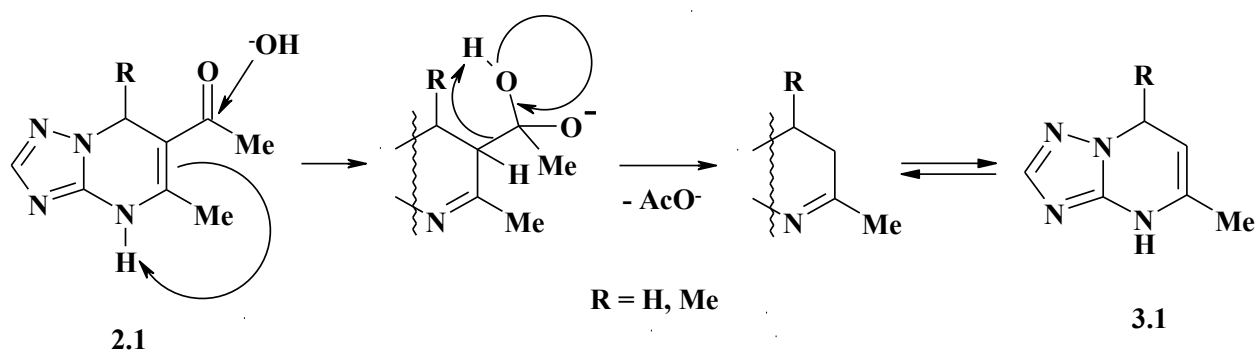


Схема 3.2

Зазначимо, що, на відміну від сполук **2.1a,e**, реакція сполуки **3.2** у середовищі KOH–MeOH призвела до утворення трициклічного похідного **3.3** [178, 200, 207] (Схема 3.3):

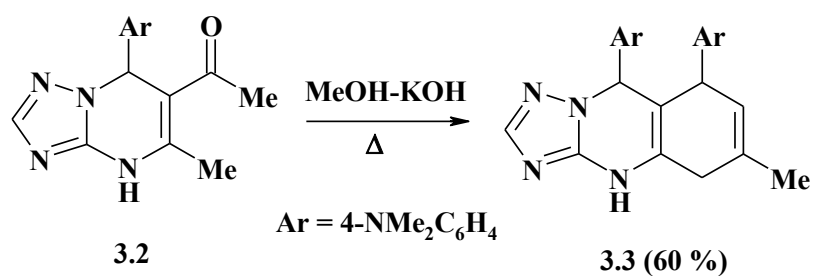


Схема 3.3

Структура сполуки **3.3** була підтверджена за допомогою РСД (рис. 3.1).

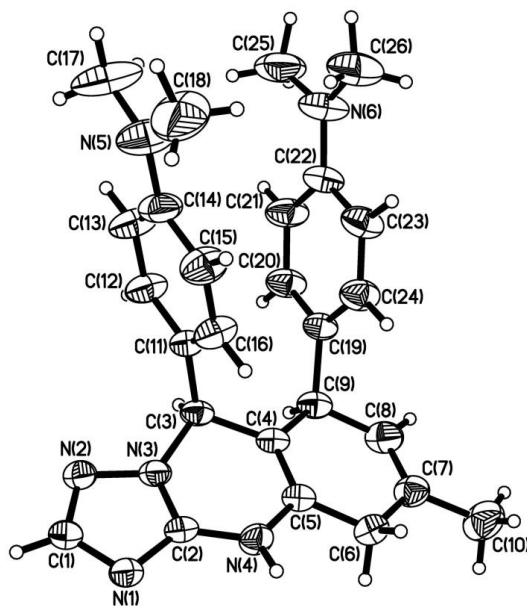


Рис. 3.1 Дані РСД 6-метил-8,9-біс-[4-(*N,N*-диметиламіно)феніл]-
4,5,8,9-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназоліну **3.3**

Цікаво, що, не дивлячись на стеричні утруднення, обидва ароматичні кільця у молекулі сполуки **3.3** знаходяться з одного боку тетрагідрохіназолінового фрагмента, що може бути обумовлене π -стекінгом. Зазначимо, що ^1H ЯМР-спектр отриманої сполуки містить лише один набір сигналів, що свідчить про утворення саме такої діастереомерної форми.

Формування сполуки **3.3** можна уявити як результат первинного деацилювання вихідної речовини **3.2** з подальшим гідролітичним розщепленням проміжної сполуки **3.4** та утворенням енону **3.5** (або його синтетичного еквіваленту) і подальшої конденсації останнього з інтермедіатом **3.4** (Схема 3.4):

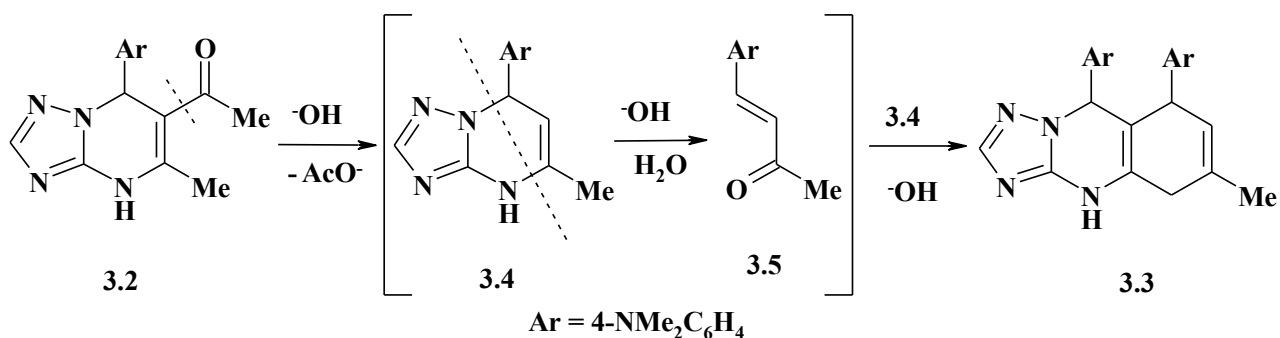


Схема 3.4

Вірогідно, легке гідролітичне розщеплення інтермедіату **3.4** може бути обумовлене наявністю стабілізованої за рахунок *N,N*-диметиламіногрупи ациклічної форми (Схема 3.5):

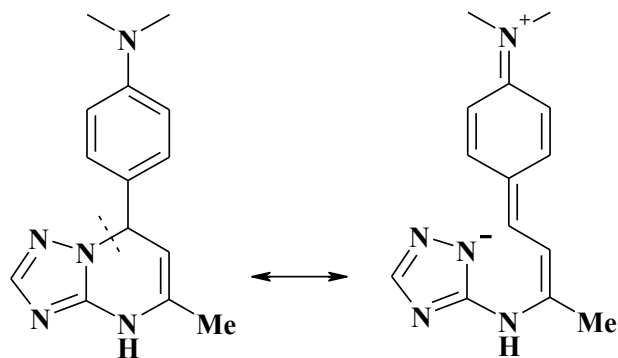
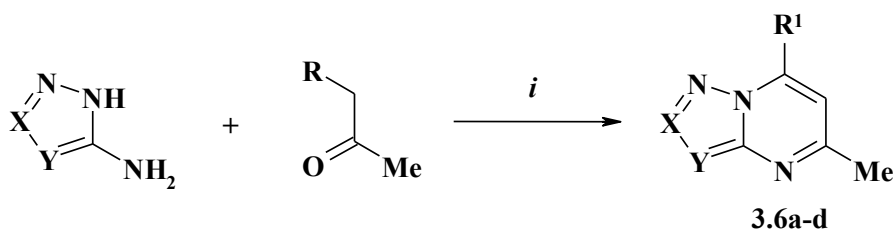


Схема 3.5

На нашу думку, саме це суттєво відрізняє реакційну здатність сполук **3.2** та **2.1** по відношенню до КОН.

Маючи на увазі результати відновлення 6-COOEt-ТПМ типу **2.5** до відповідних ДТПМ типу **2.1** (Розділ 1, Схема 2.8), нами також був розглянутий спосіб синтезу цільових 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ **3.1a,b** шляхом відновлення відповідних ТПМ **3.6a,b** за допомогою LiAlH₄.

Вихідні азолопіримідини типу **3.6** були отримані шляхом взаємодії аміноазолів (у тому числі, було синтезовано похідні на основі 3(5)-амінопіразолу (**3.6c**) та амінотетразолу (**3.6d**)) з 4,4-диметоксибутан-2-оном або ацетилацетоном [159]. Зазначимо, що опрацювання синтезу сполук **3.6a–d** проводилося у середовищах різної кислотності (MeOH/MeONa, ДМФА [178], EtOH, H₂O, HOAc, конц. HCl). Наприклад, вихід сполуки **3.6b** у середовищі конц. HCl склав 27 %, в EtOH/HCl – 7 %, а в HOAc – 100 %. Умови для отримання найкращих виходів кожної з сполук **3.6a–d** наведені на Схемі 3.6:



3a ($R^1 = H$): $R = CH(OMe)_2$; $X = CH$; $Y = N$; $i = MeOH/MeONa$ (47 %)

b ($R^1 = Me$): $R = COMe$; $X = CH$; $Y = N$; $i = HOAc$ (100 %)

c ($R^1 = Me$): $R = COMe$; $X = CH$; $Y = CH$; $i = H_2O$ (97 %)

d ($R^1 = Me$): $R = COMe$; $X = N$; $Y = N$; $i = H_2O$ (85 %)

Схема 3.6

Відновлення ТПМ **3.6a,b** за допомогою $LiAlH_4$ (мольне співвідношення субстрат/відновник 1:0.8) у ТГФ при $0\text{ }^\circ\text{C}$ з відмінними виходами призвело до утворення відповідних цільових ДТПМ **3.1a,b** [178, 198, 199, 207] (Схема 3.7):

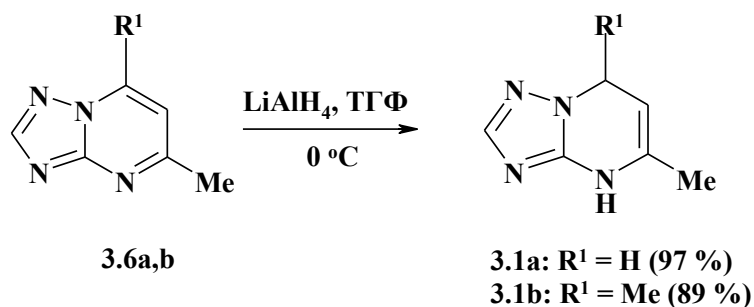


Схема 3.7

Зазначимо, що такий результат добре корелює з отриманими раніше даними щодо відновлення 6-COOEt-ТПМ $LiAlH_4$ у ТГФ (Розділ 2, Схема 2.8). Ми пов'язуємо цей факт з утворенням відповідного $N(4)$ -аніону (літієвої солі ДТПМ), подальша взаємодія якого з $LiAlH_4$ (що є одночасно як нуклеофілом, так і донором електронів) у наведених умовах не перебігає [178] (Схема 3.8):

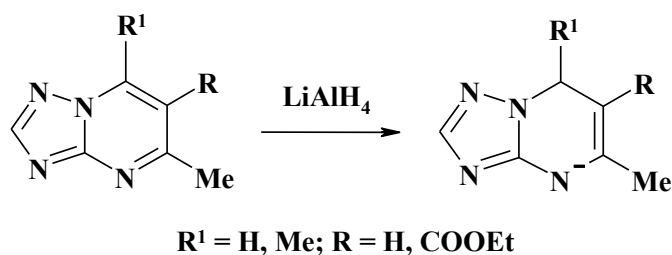


Схема 3.8

У той же час, реакція ТПМ **3.6a,b** з NaBH_4 (мольне співвідношення 1:1) в EtOH за кімнатної температури гладко призвела до повного відновлення піримідинового кільця та утворення відповідних ТТПМ **3.7a,b** (Схема 3.9). Споріднені 5- та/або 7-арил-ТПМ раніше отримували лише відновленням відповідних ДТПМ за допомогою NaBH_4 у спиртах (див. п. 1.5). Вірогідно, у даному випадку факт більш глибокого відновлення вихідних ТПМ пояснюється використанням системи NaBH_4 -EtOH (тобто, гідрид-донор протону), на відміну від попереднього випадку ([178], Схема 3.8), де LiAlH_4 було застосовано у середовищі апротонного розчинника (ТГФ).

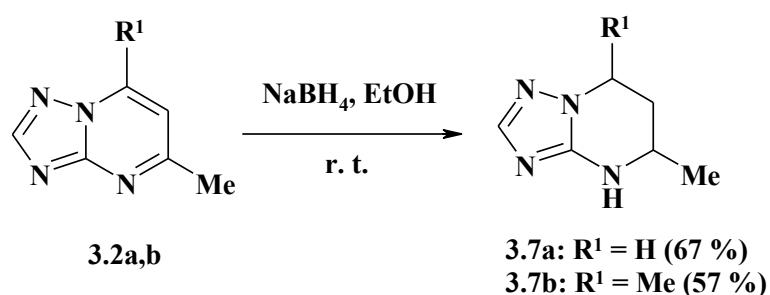


Схема 3.9

Зазначимо, що спроба синтезу сполуки **3.1b** шляхом десульфуризації 6- PhSO_2 -ДТПМ **3.8** нікелем Ренея до позитивного результату не призвела. Сполука **3.8**, у свою чергу, була отримана шляхом трикомпонентної конденсації типу Біджинеллі 3-АТ, оцтового альдегиду та фенілсульфонілацетону [178] (див. п. 5.3, Схема 3.10):

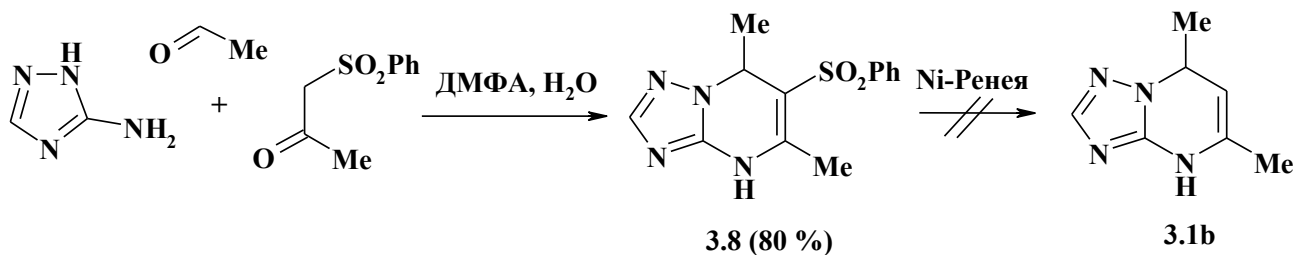


Схема 3.10

У подальшому ми досліджували взаємодію сполук **3.1a,b** з моно- та біелектрофілами, а саме: ацилювання, нітрузування та взаємодію з халконами [178, 198, 199, 207].

3.2 Дослідження взаємодії 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ з електрофільними реагентами

Модельним об'єктом для формілювання сполук **3.1a,b** було обрано 5-феніл-ДТПМ **3.9**, який, у свою чергу, отримували, виходячи з 3-АТ та відповідної основи Манніха [136]. Реакція сполуки **3.9** при кип'ятінні з ДМФА у присутності POCl_3 за Вільсмайером-Хааком (аналогічно методу [136, 137]) очікувано призвела до утворення відповідного 6-форміл-ДТПМ **3.10** з відмінним виходом (Схема 3.11):

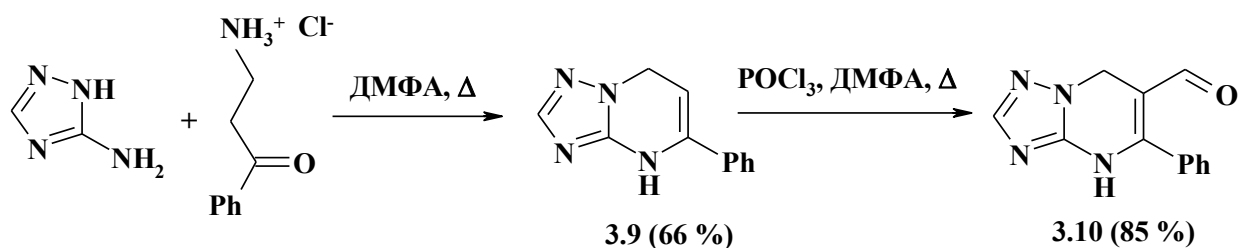


Схема 3.11

Цей же підхід був також застосований для формілювання досліджуваних сполук **3.1a,b**. Варто відзначити, що до найкращих результатів, на відміну від формілювання модельної сполуки **3.9**, привело проведення реакції при температурі $-15\text{ }^\circ\text{C}$ [178] (Схема 3.12). Як і раніше (див. Схему 3.1), ми пояснюємо цей факт більшою активністю сполук **3.1** внаслідок відсутності арильного замісника у дигідропіримідиновому фрагменті вихідних сполук, та, відповідно, більшою стеричною доступністю C(6)-атома.

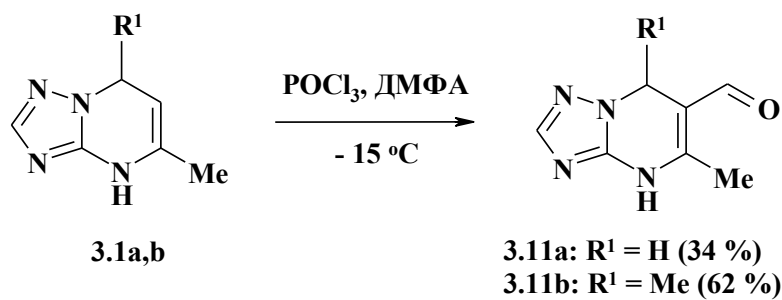


Схема 3.12

Натомість, кип'ятіння сполук **3.1a,b** в оцтовому ангідриді супроводжується утворенням *N*(4)-ацилпохідних **3.12a,b** [207, 208] (Схема 3.13). Зауважимо, що проведення процесу у присутності піридину не змінило напрямку реакції:

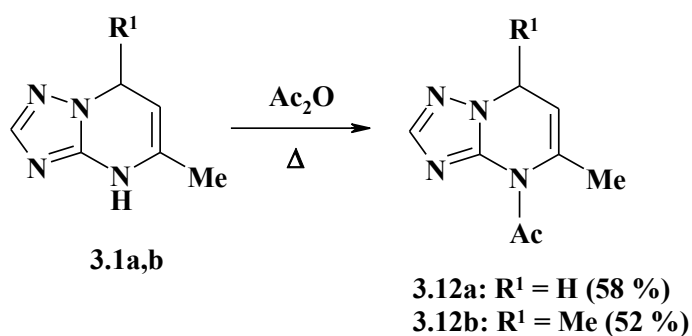


Схема 3.13

Підтвердженням перебігу реакції ацетилювання саме за *N*(4)-атомом (а не, наприклад, за *C*(6)-положенням) є, насамперед, відсутність у ¹H ЯМР-спектрах сполук **3.12** у слабкому полі відповідних сигналів кислотних атомів водню. На рис. 3.2 для порівняння наведені ¹H ЯМР-спектри (ДМСО-*d*₆) 6-незаміщеного ДТПМ **3.1b**, 6-ацетил-ДТПМ **2.1e** та 4-ацетил-ДТПМ **3.12b**.

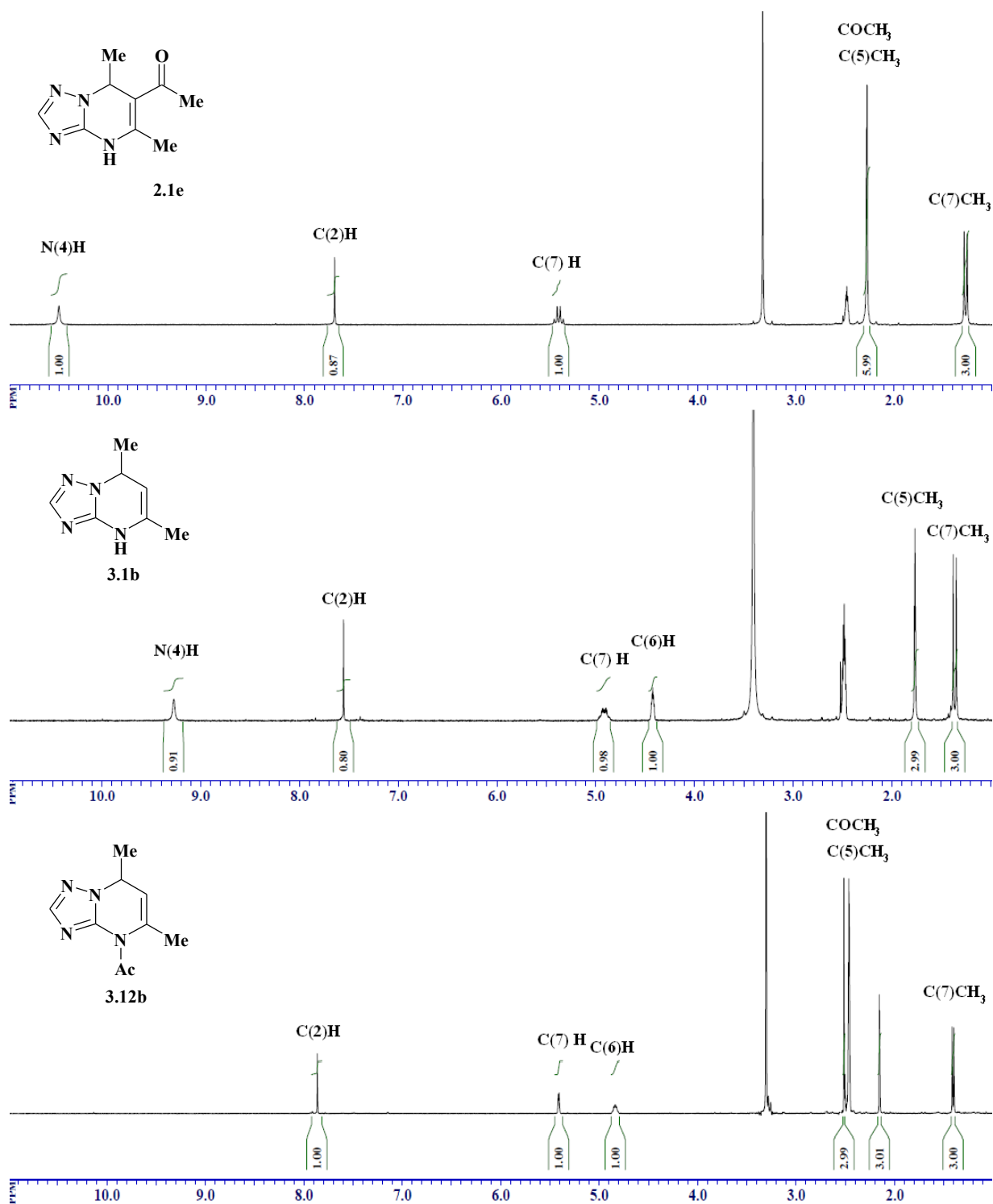


Рис. 3.2 Спектри ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) сполук **3.1b**, **2.1e** та **3.12b**

Взаємодія альдегідів **3.10** та **3.11b** з MeI у системі ДМФА–NaH [178] вела, подібно до синтезу сполук типу **2.2** ([177], Розділ 2), до отримання *N*(4)-алкілпохідних **3.13a,b** (Схема 3.14):

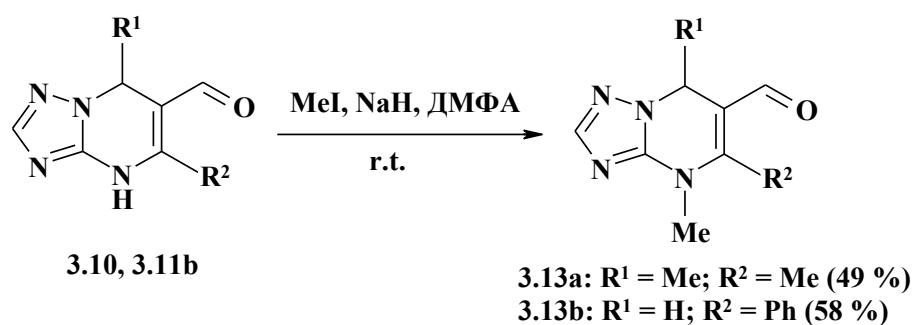


Схема 3.14

Реакція сполуки **3.1b** з NaNO_2 у суміші $\text{HOAc-H}_2\text{O}$ дозволила отримати похідні **3.14** [208] (Схема 3.15):

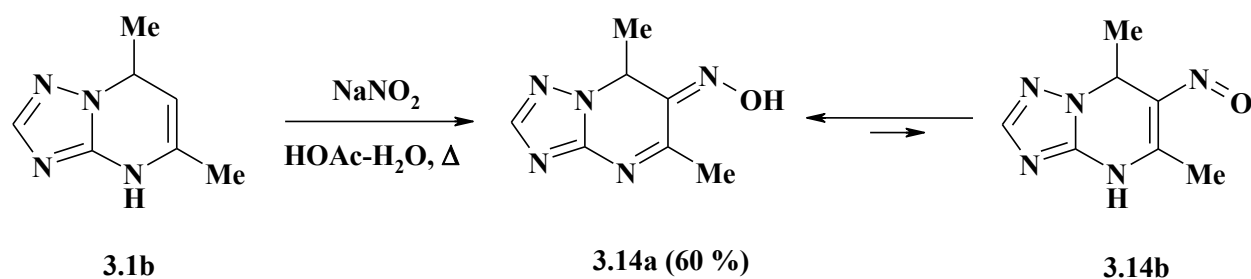


Схема 3.15

Сполука **3.14**, за даними ^1H ЯМР-спектроскопії, існує у формі оксиму **3.14a**: хімічний зсув найбільш дезекранованого протона складає 13.2 м. ч. у порівнянні з 9.3 м. ч. для вихідної сполуки **3.1b** та 10.5 м. ч. для спорідненого 6-ацетил-ДТПМ **2.1e** (рис. 3.3).

Взаємодія сполуки **3.14** з NaBH_4 у метанолі привела, за даними ^1H ЯМР-спектроскопії, до утворення оксиму **3.15**, тобто відбулося відновлення лише дигідропіримідинового циклу [199, 200, 207, 208] (Схема 3.16, рис. 3.3).

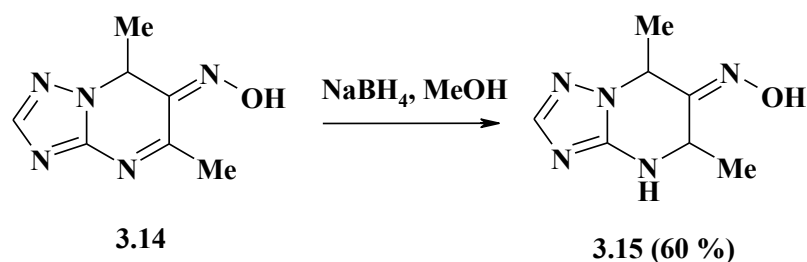


Схема 3.16

Додатковим аргументом на користь будови сполуки **3.15** стало вимірювання її ^1H ЯМР-спектру у ДМСО- d_6 у присутності надлишку D_2O [208]. У результаті дейтерообміну сигнали кислотних протонів зникли, що, утім, не відбилося на характері розщеплення сигналів метинових СН-протонів в положеннях 5 та 7 (квартети за рахунок сусідніх CH_3 -груп, рис. 3.3).

Порівняння ^1H ЯМР-спектрів (ДМСО- d_6) сполук **2.1e**, **3.1b**, **3.14**, **3.15** та сполуки **3.15** з додаванням надлишку D_2O подано на рис. 3.3.

Спроба нітрузування $N(4)$ -ацетил-ДТПМ **3.12b** у таких же умовах результату не дала.

Вірогідно, цей факт пояснюється відсутністю амін-енамінної таутомерії для $N(4)$ -заміщених ДТПМ, яка реалізується у випадку ДТПМ, які не містять замісника у положенні 4. Можливий механізм взаємодії ДТПМ типу **3.1** (а також споріднених $N(1)$ -незаміщених ДГПМ, див. п. 1.4) з електрофілами наведений на Схемі 3.17:

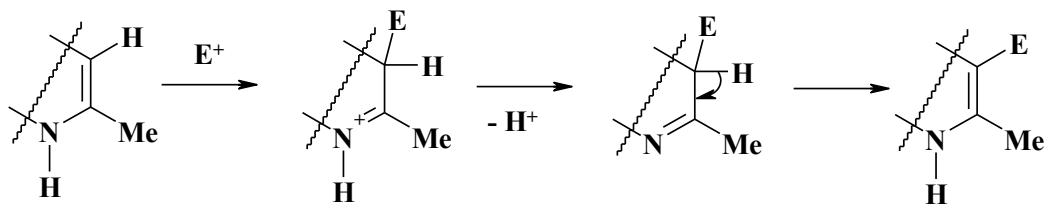


Схема 3.17

З наведеної схеми очевидно, що $N(4)$ -заміщені ДТПМ типу **3.12** не повинні реагувати з електрофільними реагентами за положенням 6. Це добре узгоджується з неможливістю зворотнього процесу: наприклад, 1-метил-5-ацетил-ДГПМ не піддаються деацилюванню у тих же умовах, у яких вказаний процес успішно перебігає для $N(1)$ -незаміщеного 5-ацетил-ДГПМ типу **1.117** [139] (п. 1.4, Схема 1.49).

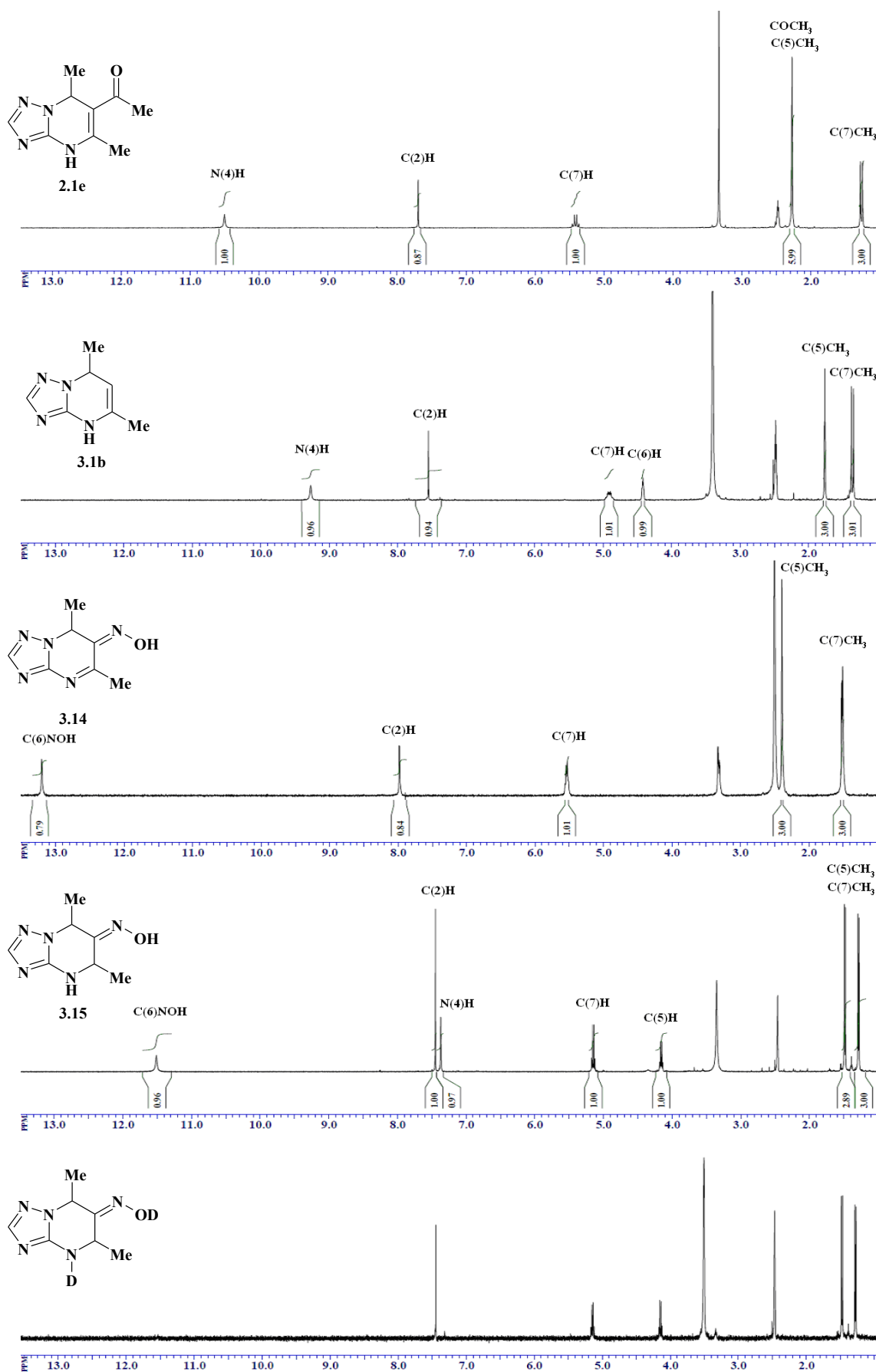


Рис. 3.3 ^1H ЯМР-спектри сполук ($\text{DMSO-}d_6$) **2.1e**, **3.1b**, **3.14**, **3.15** та сполуки **3.15** з додаванням надлишку D_2O

Конденсація сполуки **3.1b** з халконами **3.16** в основному середовищі очікувано привела до утворення похідних типу **3.17** [176, 193, 194, 200], що добре корелює з даними відносно реакцій подібних 7-арил-ДТПМ та споріднених 4-арил-ДГПМ з халконами [11, 135, 139] (Схема 3.18):

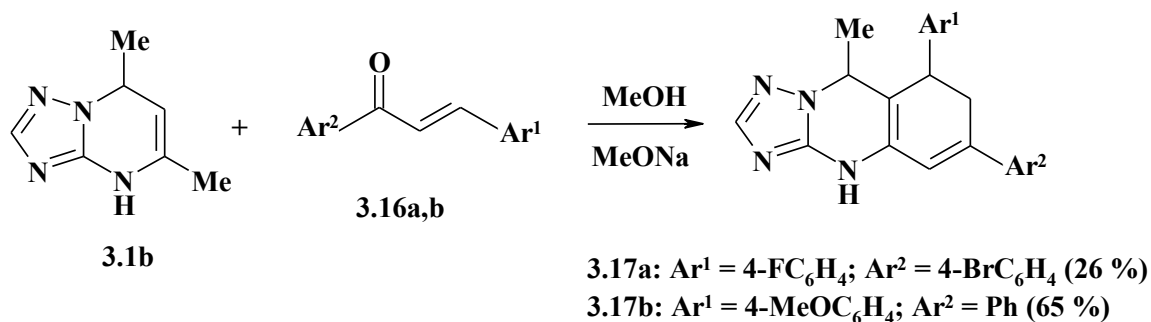


Схема 3.18

У цьому випадку умови реакції 7-метил-ДТПМ **3.1b** є також (див. п. 1.4) більш м'якими у порівнянні з подібною взаємодією їх 7-ариланалогів [11, 135], а також 5-незаміщених 4-арил-ДГПМ [139].

Висновки до розділу 3

Розроблено два незалежні підходи до синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ: а) деацильовання відповідних 6-ацетилпохідних та б) відновлення 6-незаміщених 5-метил-ТПМ у системі LiAlH₄-ТГФ. Відзначимо, що вперше отриманий нами 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.1a** – це 5-метил-ДТПМ з найменшою молекулярною масою. Показано, що отримані 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ є більш реакційноздатними у порівнянні з їх 7-ариланалогам та спорідненими 4-арил-ДГПМ.

Була продемонстрована властивість синтезованих 6-незаміщених 5-метил-ДТПМ до функціоналізації за положенням 6, зокрема, у реакціях формілювання, нітрузування та взаємодії з халконами, причому показано, що

наявність замісника у положенні 4 унеможлиблює подібні процеси з-за відсутності імін-енамінної таутомерії.

Результати розділу 3 опубліковано в наступних роботах автора [176, 178, 193, 194, 198–200, 207, 208].

РОЗДІЛ 4

***N,N*-ДІАЛКІЛ- β -КЕТОСУЛЬФОНАМІДИ – ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ 4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНУ**

Як зазначалось у п. 1.3 літературного огляду, про виділення 6-сульфонамідопохідних 5-метил-ДТПМ є лише одна стаття [100]. Шляхом проведення модифікованої реакції Біджинеллі – взаємодією 3-АТ, ароматичних альдегідів та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонаміду **4.1a** у ДМФА – авторам вказаної роботи вдалося синтезувати 6-(1-піперидинілсульфоніл)похідні **4.2a–d** лише з низькими виходами (18–42 %). Утім, у дисертаційній роботі [187] (одного зі співавторів тієї ж статті [100]) було висловлено припущення, що низькі виходи продуктів типу **4.2** у цій реакції обумовлені паралельним формуванням побічних сполук типу **4.3**. Цей висновок автор роботи зробив, спираючись на дані ¹H ЯМР- та мас-спектрів неочищених продуктів реакції. Зокрема, у мас-спектрах сумішей було зафіксовано сигнал з *m/z* 162, який, на думку автора роботи [187], відповідав (1-піперидиніл)сульфонілметильному уламку (C₅H₁₀NSO₂CH₂⁺) та, відповідно, сполукам типу **4.3** (Схема 4.1):

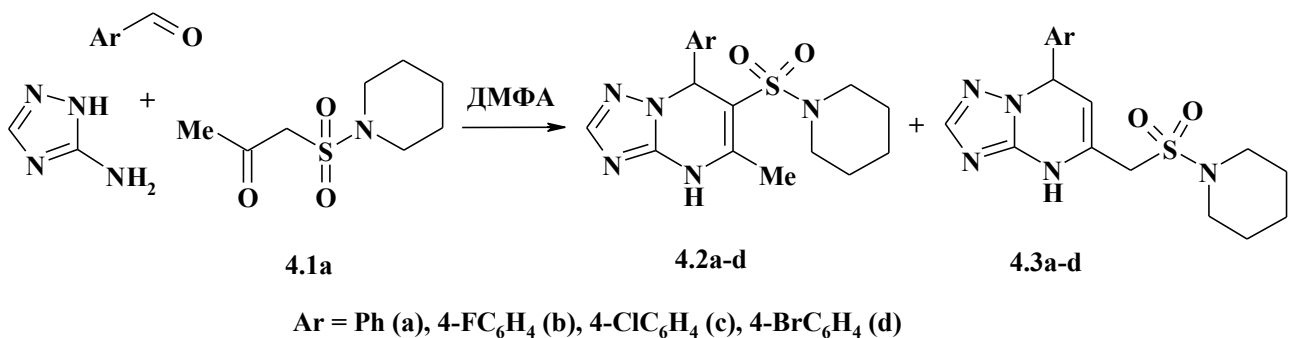


Схема 4.1

Формування продуктів типу **4.3** було пояснене стеричною навантаженістю CH₂-фрагмента β -кетосульфонаміду за рахунок присутності об'ємного R₂NSO₂-замісника. Внаслідок такого впливу стає можливим перебіг побічної альдольно-кетонової конденсації за CH₃CO-групою β -кетосульфонаміду (яка, по суті, за СН-кислотністю є звичайною кетонною) з утворенням проміжних

цинамоїлпохідних типу **4.4**, їх подальшою взаємодією з 3-АТ та формуванням сполук типу **4.3** (Схема 4.2):

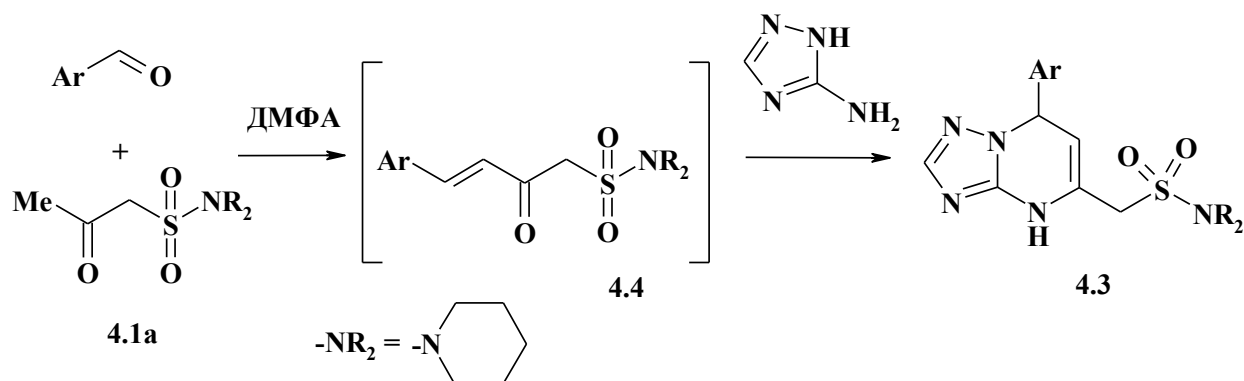


Схема 4.2

Проте, автори робіт [100, 187] виділили з сумішей продуктів реакції лише потрібні їм сполуки типу **4.2**, і, вирішуючи свої задачі, речовини типу **4.3** в індивідуальному вигляді не отримували.

Даний факт спонукав нас до вивчення цього питання та до спрямованого синтезу сполук типу **4.3**. Окрім того, маючи на увазі, що цільовими сполуками у нашому дослідженні були модельні ДТІМ з малою молекулярною масою та, відповідно, аналогічні проміжні речовини, додатковим завданням цієї частини роботи стала паралельна розробка та оптимізація синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (сполуки типу **4.1**), зокрема, *N,N*-диметил-2-оксопропансульфонамідів – *N,N*-дизаміщеного β -кетосульфонамідів з найменшою молекулярною масою серед сполук свого ряду.

4.1 Синтез *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів

Синтез цільових сполук типу **4.3** планувалося провести, виходячи з 3-АТ та цинамоїлметилсульфонамідів типу **4.4** (Схема 4.3):

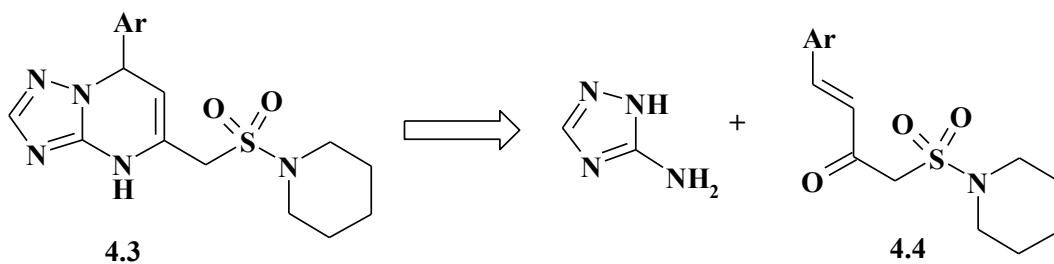


Схема 4.3

Перш за все, спираючись на дані літературного огляду (п. 1.3, Схема 1.26), ми вивчили можливість синтезу цинамоїлметилсульфонамідів типу **4.4** та споріднених низькомолекулярних *N,N*-діалкіл- β -кетосулфонамідів типу **4.1** шляхом літіювання вихідних *N,N*-діалкілметансульфонамідів, подальшої дії альдегідів на літійовані субстрати та наступного окиснення відповідних β -гідрокисулфонамідів [209, 210].

Вихідні *N,N*-діалкілметансульфонаміди **4.5a,b** були синтезовані, виходячи з MeSO₂Cl та відповідних вторинних амінів (див. п. 5.4 експериментальної частини).

Дійсно, виходячи з *N,N*-діалкілметансульфонамідів **4.5a,b**, без ускладнень з хорошими виходами були отримані відповідні β -гідрокисулфонаміди [209, 211] **4.6a–c** (Схема 4.4):

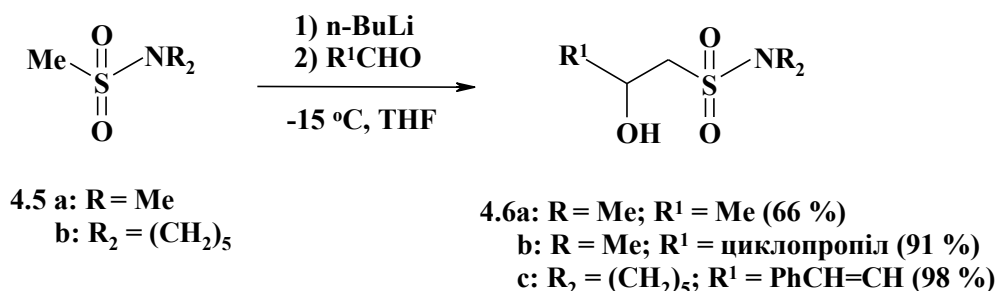


Схема 4.4

Зазначимо, що вторинний спирт **4.6a** був отриманий нами вперше, причому він є *N,N*-діалкіл- β -гідрокисулфонамідом з найменшою молекулярною масою серед сполук цього типу та, відповідно, може

розглядатися як модельна речовина для подальших перетворень (зокрема, для синтезу *N,N*-диметил-2-оксопропансульфонамід **4.1b** [209]).

Окиснення *N,N*-діалкіл- β -гідрокисульфонамідів **4.6a,b** реактивом Джонса (CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O , ацетон [212–214]) з відмінними виходами призвело до отримання відповідних β -кетосульфонамідів **4.1b,c** (Схема 4.5):

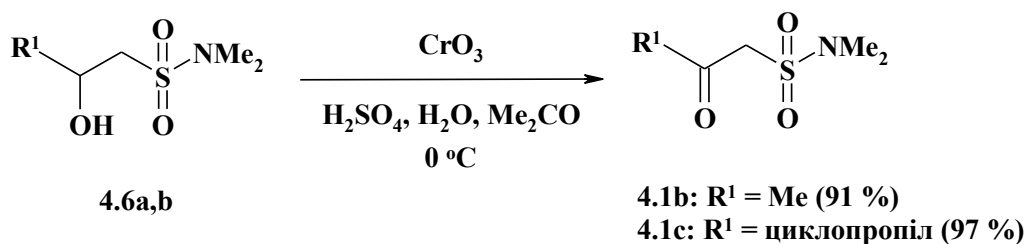


Схема 4.5

Проте, незважаючи на успішний синтез сполук **4.1b,c**, необхідний для синтезу цільових сполук типу **4.3** цинамоїлметилсульфонамід **4.4a** таким чином отримати не вдалося, оскільки спирт **4.6c** при окисненні реактивом Джонса [210] утворював складну суміш продуктів (за даними ТШХ та ^1H ЯМР-спектроскопії), що, на нашу думку, пояснюється наявністю алільного фрагмента у його молекулі, можливістю перегрупувань та, як наслідок, утворення декількох продуктів реакції.

Не заглиблюючись у подробиці та опрацювання окиснення алільного спирту **4.6c**, ми вивчили другий можливий шлях синтезу *N,N*-діалкіл-цинамоїлметилсульфонамідів типу **4.4** та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів типу **4.1**, а саме – реакцію сульфонамідів **4.5a,b** з естерами (див. п. 1.3, Схема 1.26) за Кляйzenом [209, 210, 215].

Опрацювання такого типу взаємодії почали з дослідження реакції сульфонамідів **4.5b** з етилбензоатом [126, 127, 197, 216], варіюючи час кип'ятіння, розчинник та надлишок NaN . Етилбензоат був обраний через його подібність до алкілцинамоатів (які за даною схемою планувалося використовувати для синтезу сполук типу **4.4**), а також із-за відсутності

кислотних α -атомів водню у його молекулі та, відповідно, неможливості самоконденсації за Кляйзенем.

Так, взаємодія сульфонаміду **4.5b** (1 екв.), етилбензоату (1.5 екв.) у присутності NaH (1.2 екв.) у циклогексані при кип'ятінні протягом 3-х годин призвела до виділення продукту реакції **4.7** з виходом 38 % у вигляді суміші з вихідними речовинами. Збільшення надлишку NaH (1.5 екв.), часу кип'ятіння до 13 годин та використання в якості розчинника суміші циклогексану з ТГФ (1:1) (ТГФ використовували для більшої розчинності вихідного сульфонаміду) призвели до утворення продукту **4.7** з виходом 48 %. Нарешті, при використанні 1.7 екв. NaH, суміші циклогексану з ТГФ (1:1) та кип'ятіння протягом 16 годин було досягнуто найкращого результату (див. експериментальну частину, п. 5.4) – виділення індивідуальної сполуки **4.7** з виходом 79 % [209] (Схема 4.6):

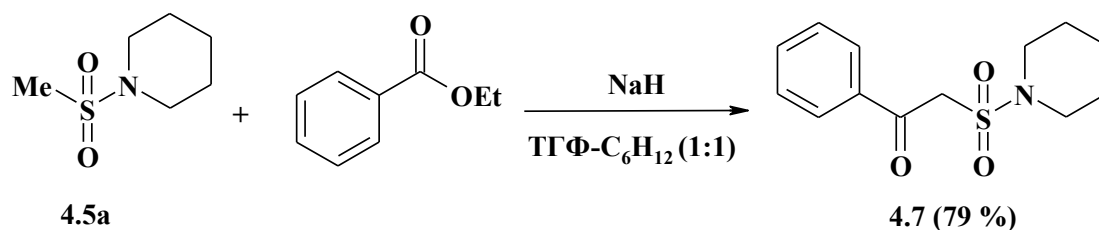


Схема 4.6

Після вдалого опрацювання синтезу сполуки **4.7** за конденсацією Кляйзена ми успішно одержали низку подібних β -кетосульфонамідів типу **4.1** та типу **4.4**. Зазначимо, що потрібні цинамоїлпохідні типу **4.4** були отримані при довшому кип'ятінні у порівнянні з синтезом сполуки **4.7** (**4.4a** – 21 год, вихід 61 %; **4.4b** – 23 год, вихід 58 %), що пояснюється меншою активністю цинамоатів у порівнянні з бензоатом (докладніше див. п. 5.4). З аналогічних причин (більша активність етилацетату у порівнянні з етилбензоатом, а також вища реакційна здатність сульфонаміду **4.5a** у порівнянні з сульфонамідом **4.5b**) синтез сполуки **4.1b** було проведено за кімнатної температури. Було помічено, що при використанні етилацетату можуть утворюватись незначні (до

Для прикладу на рис. 4.1 наведено співставлення спектрів ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) суміші сполук **4.2c** та **4.3c**, отриманої шляхом трикомпонентної конденсації 4-хлорбензальдегіду, β -кетосульфонаміду **4.1a** та 3-АТ, виділеної з суміші індивідуальної речовини **4.2c** та синтезованого нами цільового продукту **4.3c**.

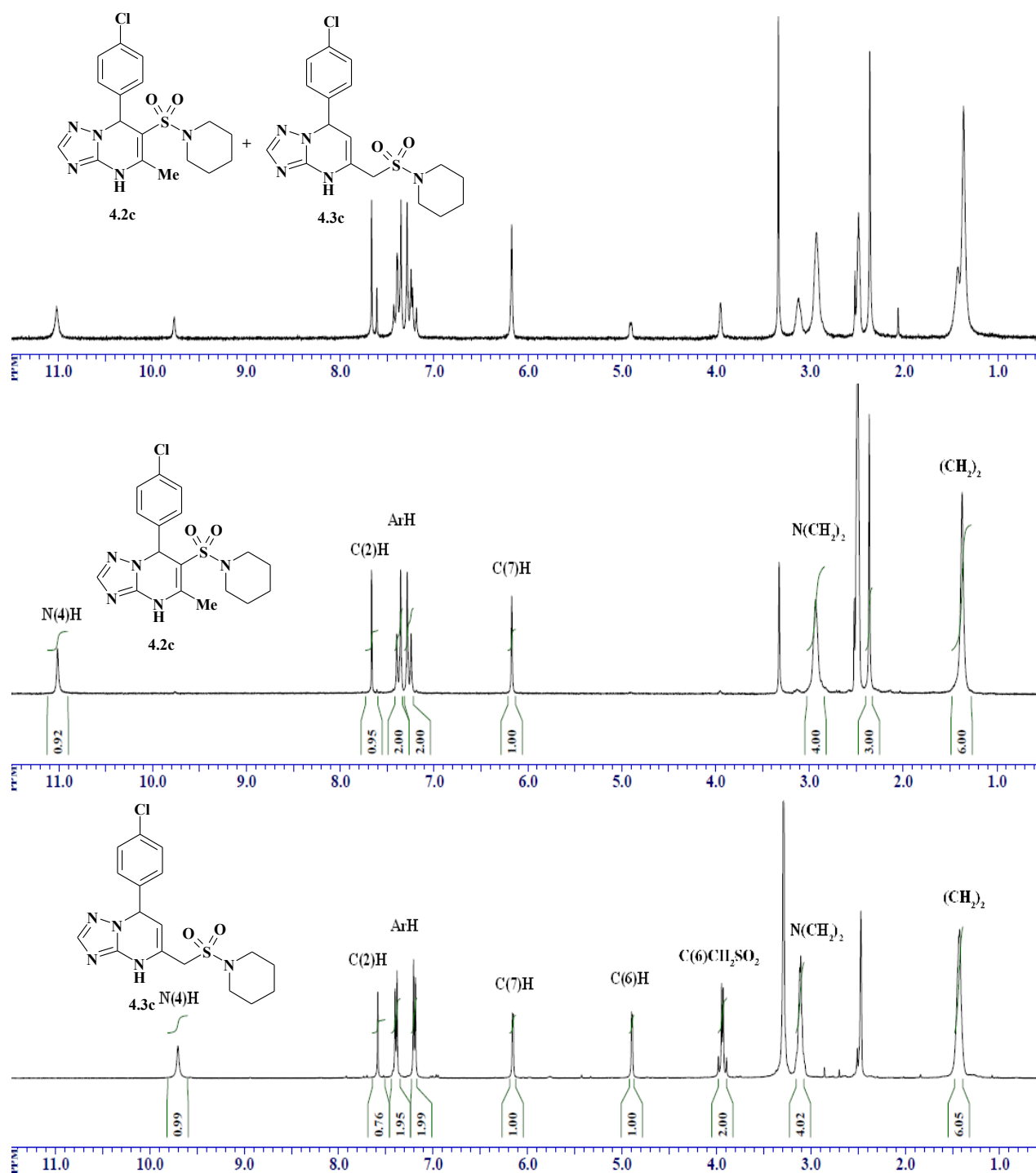


Рис. 4.1 ^1H ЯМР-спектри (ДМСО- d_6) сполук **4.2c**, **4.3c** та їх суміші

На відміну від спектру ^1H ЯМР сполуки **4.2c**, де синглет $N(4)\text{H}$ -протону знаходиться при 11.01 м. ч., синглет $N(4)\text{H}$ -протону в ^1H ЯМР-спектрі сполуки **4.3c** має хімічний зсув 9.76 м. ч. Це логічно, оскільки у разі сполуки **4.3c** пряме полярне спряження групи $N(4)\text{H}$ з акцептором (групою SO_2NR_2) відсутнє. Окрім того, характерною особливістю ^1H ЯМР-спектру продукту **4.3c** є наявність мультиплету $\text{C}(6)\text{H}$ (4.96–4.87 м. ч.), а також двох дублетів діастереотопних протонів $\text{C}(5)\text{CH}_2$ -групи при 3.99 м. ч. та при 3.95 м. ч. (рис. 4.1).

Очевидно, що попередньо висловлене припущення щодо паралельного утворення сполук типу **4.3** під час трикомпонентної конденсації 3-АТ, ароматичних альдегідів та N,N -діалкіл- β -кетосульфонамідів типу **4.1** виявилось вірним, а обраний шлях синтезу сполук типу **4.3** через цинамоїлметилсульфонаміди типу **4.4** – правильним. Тобто, β -кетосульфонаміди типу **4.1** можуть дійсно реагувати з альдегідами як за CH_2 -, так і за CH_3 -групою. Нагадаємо, що аналогічна подвійна реакційна здатність спостерігається при взаємодії сечовини з альдегідами та β -кетосульфоном в роботі [101] (див. Схема 1.30, п. 1.3), де CH_3 -група також виступає нуклеофільним центром поряд з метиленактивною групою, внаслідок чого утворюються похідні типу 3,4-дигідропіридину, причому молекули продуктів містять одночасно залишки як « CH_2 -нуклеофільного», так і « CH_3 -нуклеофільного» фрагментів вихідного β -кетосульфону.

Цікаво також, що результатом трикомпонентної конденсації 4-хлоробензальдегіду, сполуки **4.1b** та 3-АТ у ДМФА, дійсно, за даними ^1H ЯМР, є очікувана суміш продуктів **4.9** та **4.10**. Шляхом перекристалізації з EtOH нам вдалося виділити з суміші продукт **4.9** (Схема 4.9):

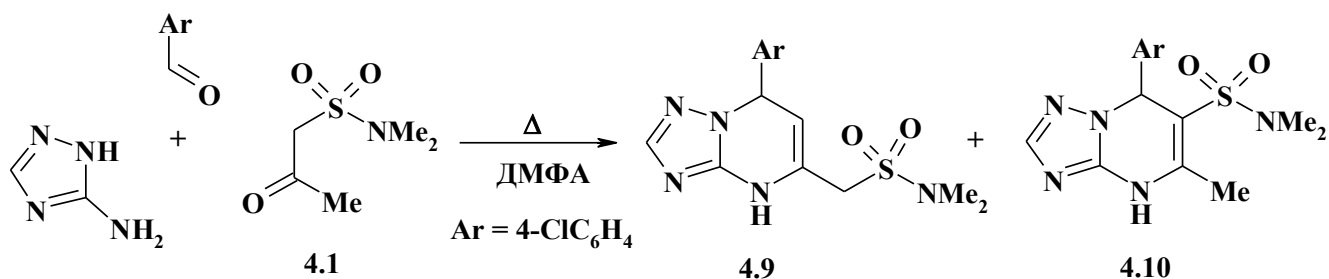


Схема 4.9

Висновки до розділу 4

Синтез 7-арил-5-(*N,N*-діалкілсульфонамідо)метил-ДТПМ був успішно реалізований шляхом взаємодії аміноазолів та *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів. Це підтверджує механізм утворення сполук даного типу в ході трикомпонентної конденсації 3-АТ, ароматичних альдегідів і *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, який пов'язаний зі стеричною навантаженістю метиленової групи β -кетосульфонаміду та перебігу альдольно-кетонової конденсації за CH_3CO -групою.

Був опрацьований метод синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (у тому числі – *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів), який полягає у взаємодії *N,N*-діалкілметансульфонамідів та відповідних естерів за конденсацією Кляйзена.

У ході роботи було отримано найбільш низькомолекулярні представники вторинних *N,N*-діалкіл- β -гідрокисульфонамідів (*N,N*-диметил-2-гідроксипропансульфонамід **4.6a**) та *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів (*N,N*-диметил-2-оксопропансульфонамід **4.1b**).

Результати розділу 4 опубліковано в наступних роботах автора [200, 209–211, 215].

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У даному розділі наведені умови визначення фізико-хімічних характеристик сполук та наведено методики їх синтезу [170, 171, 176–178, 191, 198–200, 207–210].

5.1 Умови визначення фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук та проведення спектральних досліджень

Сpektри ^1H ЯМР зареєстровані на приладах Varian Mercury VX-200 (200 МГц), Varian MR-400 (400 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц) та Bruker Avance 500 (500 МГц) у ДМСО- d_6 , хімічні зсуви наведені відносно сигналу ТМС (0 м. ч.) та виставлено відносно залишкового сигналу розчинника ДМСО- d_6 ($\delta_{\text{H}} = 2.50$ м. ч., $\delta_{\text{C}} = 39.52$ м. ч.). Сpektри ^{13}C ЯМР виміряні на приладі Bruker Avance 400 (100 МГц) та Bruker Avance 500 (126 МГц) у ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри зареєстровані на газовому хроматографі з мас-спектрометричним детектором Varian 1200L шляхом безпосереднього введення зразка в йонне джерело (іонізація ЕУ, 70 еВ) та на мас-спектрометрі MKh-1321 (іонізація ЕУ, 70 еВ; FAB, 8 кеВ з використанням матриці 3-нітробензилового спирту (характерні сигнали 153 $[\text{M}]^+$, 154 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 136 $[\text{MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 307 $[\text{2M} + \text{H}]^+$, 289 $[\text{2MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$) або 1-тіогліцерину (характерні сигнали 108 $[\text{M}]^+$, 109 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 91 $[\text{MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$). Елементний аналіз виконаний на елементному аналізаторі Eurovector EA-3000. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі Perkin Elmer Spectrum One FT-IR у таблетках KBr. Температури плавлення зразків, твердих за стандартних умов, визначали на столику Кофлера. Контроль індивідуальності сполук виконували методом ТШХ на пластинах Merck ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254, проявлення – УФ-опромінення та пара йоду.

Вихідні органічні, неорганічні реактиви та розчинники були комерційно доступними. ДМФА переганяли при зниженому тиску та зберігали над свіжопрожареними цеолітами. Цеоліти («Реахім», СаА та NaА) прожарювали при 400 °С впродовж 3 год, охолоджували у вакуум-ексикаторі над твердим КОН та зберігали герметично закритими. ДХМ висушували над свіжопрожареним K_2CO_3 . K_2CO_3 прожарювали при 350 °С впродовж 3 год та зберігали герметично закритим. EtOAc переганяли та зберігали над свіжопрожареним K_2CO_3 . ТГФ звільняли від пероксидів зберіганням над КОН або з Cu_2Cl_2 впродовж 24 год, після чого переганяли та зберігали над КОН, а безпосередньо перед використанням абсолютували перегонкою над розплавленим калієм в атмосфері аргону. Триетиламін висушували та зберігали над КОН. Диметиламін гідрохлорид безпосередньо перед використанням прожарювали при 100 °С до повного видалення води, та, у разі необхідності, зберігали в ексикаторі над КОН або герметично закритим. Реакції з легколетючими, водо-, кисненестійкими або вогнебезпечними сполуками (*n*-BuLi, $LiAlH_4$, NaN, MOMCl, металічним натрієм тощо), проводилися в атмосфері аргону (99.993 %).

Етиліденацетооцтовий естер був синтезований з оцтового альдегіду та ацетооцтового естеру у присутності піперидину [180]; MOMCl отримували, пропускаючи сухий HCl через суспензію параформу у MeOH [217]; гідрохлорид 3-диметиламіно-1-фенілпропан-1-ону був отриманий за Манніхом [218], 5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин **3.9** було отримано згідно публікації [133], 1-(фенілсульфоніл)ацетон синтезували, виходячи з хлорацетону та дигідрату фенілсульфінату натрію [219].

5.2 Опис експерименту до розділу 2

4-(Метоксибензил)-3-оксобутаноат. Розчин ацетооцтового естеру (22.5 г, 173 ммоль) і 4-метоксибензилового спирту (30.0 г, 217 ммоль) нагрівають при 150 °С зі зворотнім холодильником протягом 7 год. Суміш охолоджують та переганяють при 10 мм рт. ст., збираючи фракцію з

температурою кипіння 180–205 °С. Вихід 15.7 г (41 %). Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.31–7.22 (2H, м, Ar), 6.93–6.87 (2H, м, Ar) 5.03 (2H, с, CH_2O), 3.73 (3H, с, OCH_3), 3.61 (2H, с, CH_2CO), 2.14 (3H, с, CH_3).

6-EWG-5-метил-4,7-дигідроазоло[1,5- a]піримідини 2.1a–d,f,g,i,k
(загальна методика, *метод А*). Розчин відповідного аміноазолу (47.6 ммоль), формальдегіду (66.6 ммоль) або оцтового альдегіду (152 ммоль) та β -дикарбонільної сполуки (47.6 ммоль) у ДМФА (1.5 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджують, додають 4 мл EtOH та додатково кип'ятять 15 хв, після чого залишають на 12–18 год. Осад продукту фільтрують та промивають сумішшю EtOH– H_2O , 1:1 (3 \times 4 мл).

6-Ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5- a]піримідин 2.1a.
Вихід 4.83 г (57 %). Білий порошок; т. пл. 254–256 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.43 (1H, розш. с, NH), 7.71 (1H, с, C(2)H), 4.90 (2H, с, C(7)H $_2$), 2.28 (3H, с, CH_3), 2.20 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 194.6, 149.9, 147.0, 146.0, 102.5, 46.1, 30.3, 19.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 178 (M^+ , 43), 163 (100), 135 (22), 43 (23). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1552, 1597, 1626, 1647, 1755, 1797, 2875, 3108, 3137, 3445 (розш.). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Розраховано, %: С, 53.92; Н, 5.66; N, 31.44. Знайдено, %: С, 54.11; Н, 5.52; N, 31.40.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5- a]піримідин-6-етил-карбоксилат 2.1b. Вихід 5.75 г (58 %). Білий порошок; т. пл. 222–224 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.44 (1H, розш. с, NH), 7.69 (1H, с, C(2)H), 4.78 (2H, с, C(7)H $_2$), 4.07 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 2.28 (3H, с, C(5)CH $_3$), 1.19 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 186.6, 165.4, 149.8, 147.1, 92.1, 59.5, 45.5, 18.2, 14.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 208 (M^+ , 87), 178 (100), 163 (74), 161 (73), 135 (59), 109 (52), 93 (47), 67 (42), 52 (42), 42 (28). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1570, 1591, 1649, 1712, 1934, 2979, 3390, 3400 (розш.). $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 51.92; Н, 5.81; N, 26.91. Знайдено, %: С, 52.00; Н, 5.68; N, 27.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-(трет-бутил)-карбоксилат 2.1c. Вихід 2.70 г (24 %). Білий порошок; т. пл. 200–202 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.31 (1H, розш. с, NH), 7.67 (1H, с, C(2)H), 4.73 (2H, с, C(7)H₂), 2.25 (3H, с, C(5)CH₃), 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.2, 150.1, 147.7, 146.6, 93.9, 79.7, 46.1, 28.4, 18.6. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 236 (M^+ , 18), 179 (100), 165 (64), 135 (42), 109 (15), 93 (17), 67 (17), 57 (70). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1563, 1591, 1651, 1697, 1798, 2982, 3117, 3381, 3400 (розш.). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 55.92; Н, 6.83; N, 23.71. Знайдено, %: С, 56.11; Н, 6.87; N, 23.64.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-(4-метоксибензил)карбоксилат 2.1d. Вихід 6.90 г (51 %). Білий порошок; т. пл. 212–213 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.49 (1H, розш. с, NH), 7.70 (1H, с, C(2)H), 7.31 (2H, д, $J = 8.4$, Ar), 6.91 (2H, д, $J = 8.4$, Ar), 5.05 (2H, с, CH₂Ar), 4.81 (2H, с, C(7)H₂), 3.73 (3H, с, OCH₃), 2.29 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.2, 159.1, 149.8, 147.6, 147.1, 129.7, 128.5, 113.9, 91.9, 65.0, 55.2, 45.5, 18.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 300 (M^+ , 24), 179 (59), 163 (14), 136 (18), 121 (100), 109 (6), 78 (20). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 59.99; Н, 5.37; N, 18.66. Знайдено, %: С, 60.15; Н, 5.42; N, 18.80.

5,7-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-етил-карбоксилат 2.1f. Вихід 7.93 г (75 %). Білий порошок; т. пл. 164–167 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.50 (1H, розш. с, NH), 7.68 (1H, с, C(2)H), 5.30 (1H, кв, $J = 6.0$, C(7)H), 4.10 (2H, кв, $J = 7.0$, CH₂CH₃), 2.27 (3H, с, C(5)CH₃), 1.34 (3H, д, $J = 6.0$, C(7)CH₃), 1.20 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.3, 149.9, 146.8, 146.6, 97.6, 59.4, 51.9, 22.7, 18.5, 14.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 222 (M^+ , 32), 207 (100), 179 (91), 161 (37), 109 (53), 80 (17), 67 (26), 53 (14). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1556, 1590, 1667, 2911, 2990, 3095, 3390, 3400 (розш.). $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 54.04; Н, 6.35; N, 25.21. Знайдено, %: С, 54.17; Н, 6.24; N, 25.36.

5,7-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-(4-метоксибензил)карбоксилат 2.1g. Вихід 6.96 г (49 %). Білий порошок; т. пл. 175–178 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.54 (1H, розш. с, NH), 7.69 (1H, с, C(2)H), 7.32 (2H, д, *J* = 8.6, ArH), 6.91 (2H, д, *J* = 8.6, ArH), 5.29 (1H, кв, *J* = 6.0, C(7)H), 5.12 (1H, д, *J* = 12.2, CH₂Ar), 5.03 (1H, д, *J* = 12.2, CH₂Ar), 3.73 (3H, с, OCH₃), 2.28 (3H, с, C(5)CH₃), 1.32 (3H, д, *J* = 6.0, C(7)CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.7, 159.6, 150.4, 147.6, 147.3, 130.3, 128.9, 114.4, 97.9, 65.5, 55.6, 52.4, 23.3, 19.0. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 314 (M⁺, 25), 299 (61), 193 (22), 121 (100), 109 (9), 77 (22). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1518, 1551, 1648, 1692, 2913, 3400 (розш.). C₁₆H₁₈N₄O₃. Розраховано, %: С, 61.14; Н, 5.77; N, 17.82. Знайдено, %: С, 61.23; Н, 5.83; N, 18.00.

5-Метил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат

2.1i. Вихід 7.37 г (74 %). Білий порошок; т. пл. 199–202 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.88 (1H, розш. с, NH), 5.05 (2H, с, C(7)H₂), 4.09 (2H, кв, *J* = 7.0, CH₂CH₃), 2.30 (3H, с, C(5)CH₃), 1.21 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.2, 149.3, 147.1, 93.0, 60.2, 44.5, 18.5, 14.6. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 209 (M⁺, 61), 181 (59), 164 (67), 152 (21), 134 (56), 109 (50), 107 (100), 94 (16), 82 (20), 67 (65), 53 (49). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1590, 1657, 1717, 2978, 3103, 3183, 3396, 3400 (розш.). C₈H₁₁N₅O₂. Розраховано, %: С, 45.93; Н, 5.30; N, 33.48. Знайдено, %: С, 46.05; Н, 5.24; N, 33.62.

5,7-Диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат

2.1k. Вихід 7.97 г (75 %). Білий порошок; т. пл. 172–175 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.98 (1H, розш. с, NH), 5.65 (1H, кв, *J* = 6.2, C(7)H), 4.04–4.21 (2H, м, CH₂CH₃), 2.32 (3H, с, C(5)CH₃), 1.46 (3H, д, *J* = 6.4, C(7)CH₃), 1.23 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.3, 149.1, 146.9, 98.8, 60.3, 52.0, 23.5, 19.0, 14.6. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 223 (M⁺, 16), 208 (100), 180 (23), 134 (30), 110 (17), 67 (20). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1568, 1657, 1703, 2979, 3056, 3167, 3232, 3394. C₉H₁₃N₅O₂.

Розраховано, %: С, 48.42; Н, 5.87; N, 31.37. Знайдено, %: С, 48.24; Н, 5.88; N, 31.51.

6-Ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 2.1h.

Розчин 5-аміно-1*H*-тетразолу (6.80 г, 80.0 ммоль), параформальдегіду (2.12 г, 104 ммоль) та ацетилацетону (8.00 г, 80.0 ммоль) в НОАс (80 мл) кип'яють в колбі зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску, залишок перекристалізують з 20 мл ЕтОН. Вихід 7.16 г (50 %). Білий порошок; т. пл. 184–186 °С. Спектр ¹Н ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.86 (1Н, розш. с, NH), 5.17 (2Н, с, С(7)Н₂), 2.31 (3Н, с, СН₃), 2.24 (3Н, с, СН₃). Спектр ¹³С ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 194.5, 148.7, 145.5, 102.9, 44.6, 30.3, 19.1. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 179 (M⁺, 100), 151 (55), 136 (47), 124 (30), 111 (32), 108 (27), 94 (20), 83 (29), 67 (40), 53 (38). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1543, 1602, 1642, 2925, 3091, 3170, 3436 (розш.). С₇Н₉Н₅О. Розраховано, %: С, 46.92; Н, 5.06; N, 39.08. Знайдено, %: С, 47.02; Н, 5.10; N, 39.20.

6-Ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідини 2.1e,j. Розчин відповідного аміноазолу (0.125 моль), оцтового альдегіду (17.6 г, 0.400 моль) та ацетилацетону (12.5 г, 0.125 моль) у Н₂О (10 мл) кип'яють в колбі зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджують, осад продукту реакції фільтрують, промиваючи сумішшю ЕтОН–Н₂О, 1:1 (20 мл).

6-Ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 2.1e.

Вихід 14.4 г (60 %). Білий порошок; т. пл. 147–150 °С. Спектр ¹Н ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.50 (1Н, розш. с, NH), 7.69 (1Н, с, С(2)Н), 5.41 (1Н, кв, *J* = 6.4, С(7)Н), 2.28 (3Н, с, СН₃), 2.27 (3Н, с, СН₃), 1.27 (3Н, д, *J* = 6.4, С(7)СН₃). Спектр ¹³С ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 194.8, 150.0, 146.9, 145.6, 109.0, 52.0, 30.5, 22.9, 19.5. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 192 (M⁺, 28), 177 (100), 135 (9). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1650, 1595, 1622, 1643, 1768, 2860, 2910, 3071, 3131. С₉Н₁₂Н₄О. Розраховано, %: С, 56.24; Н, 6.29; N, 29.15. Знайдено, %: С, 56.06; Н, 6.25; N, 29.33.

6-Ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин 2.1j.

Вихід 18.1 г (75 %). Білий порошок; т. пл. 200–203 °С. Спектр ¹Н ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 10.93 (1Н, розш. с, NH), 5.78 (1Н, кв, *J* = 6.4, C(7)H), 2.31 (6Н, с, C(5)CH₃ + COCH₃), 1.37 (3Н, д, *J* = 6.4, C(7)CH₃). Спектр ¹³С ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 194.8, 148.6, 145.1, 109.3, 51.5, 30.4, 23.1, 19.3. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 193 (M⁺, 18), 178 (100), 150 (19), 108 (19), 81 (11), 66 (18), 53 (5). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1563, 1626, 1645, 2973, 3100. C₈H₁₁N₅O. Розраховано, %: С, 49.73; Н, 5.74; N, 36.25. Знайдено, %: С, 49.80; Н, 5.78; N, 36.36.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-етилкарбоксилат 2.1b,f (метод Б). Розчин відповідної сполуки **2.5a** або **2.5c** (10 ммоль) у ТГФ (35 мл) додають по краплях до суспензії LiAlH₄ 0.38 г (10 ммоль) у ТГФ (20 мл) при –10 °С в атмосфері аргону. Суміш перемішують протягом 2.5 год. По краплях додають воду (2.5 мл), після цього реакційну суміш перемішують впродовж 1 год, фільтрують, розчинник з фільтрата видаляють при зниженому тиску. Отриманий осад перекристалізують з EtOAc (5 мл). Отримують сполуки **2.1b** (вихід 1.71 г, 82 %), **2.1f** (вихід 1.98 г, 89 %). Фізико-хімічні дані сполук **2.1b,f** ідентичні даним зразків, отриманих за методом А.

5,7-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-етилкарбоксилат 2.1f (метод В). Розчин 3-АТ (1.68 г, 20.0 ммоль) та етиліденацетооцтового естеру (3.12 г, 20.0 ммоль) у ДМФА (2 мл) кип'ять зворотнім холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджують, додають EtOH (4 мл) та додатково кип'ять 15 хв, після чого залишають на 12–18 год. Осад продукту фільтрують та промивають сумішшю EtOH–H₂O (1:1, 3 × 4 мл). Вихід 2.75 г (62 %). Фізико-хімічні дані сполуки **2.1f** ідентичні даним зразка, отриманого за методом А.

N(4)-Алкіл-6-EWG-5-метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідини 2.2a,c-i (загальна методика, *метод А*). NaN (1.44 г, 36.0 ммоль, 60 % суспензія в мінеральному маслі) додають в атмосфері аргону до суспензії відповідної

сполуки **2.1** (33.0 ммоль) у сухому ДМФА (70 мл) при кімнатній температурі та перемішують протягом 1 год. Впродовж 5 хв по краплях додають відповідний галогеналкан (40.0 ммоль), після чого суміш додатково перемішують протягом 5 год. Суміш виливають у H₂O (600 мл) та екстрагують EtOAc (4 × 70 мл), екстракт промивають насиченим розчином NaCl (2 × 100 мл), висушують Na₂SO₄. Осушувач фільтрують, фільтрат випаровують при зниженому тиску, у результаті чого отримують відповідні сполуки **2.1a,c-i**, які за необхідності перекристалізують з EtOAc.

6-Ацетил-4,5-диметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин 2.2a. Вихід 4.31 г (68 %). Білий порошок; т. пл. 155–157 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 7.74 (1H, с, C(2)H), 4.96 (2H, с, C(7)H₂), 3.38 (3H, с, NCH₃), 2.42 (3H, с, COCH₃), 2.19 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 195.5, 149.6, 149.1, 147.4, 103.8, 45.9, 32.5, 30.4, 15.8. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 192 (M⁺, 33), 177 (100), 149 (11). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1538, 1607, 1659, 2924, 3104, 3435 (розш.). C₉H₁₂N₄O. Розраховано, %: С, 56.24; Н, 6.29; N, 29.15. Знайдено, %: С, 56.19; Н, 6.26; N, 25.30.

4,5-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.2b. Вихід 6.79 г (85 %). Білий порошок; т. пл. 75–77 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 7.71 (1H, с, C(2)H), 4.78 (2H, с, C(7)H₂), 4.08 (2H, кв, *J* = 7.0, CH₂CH₃), 3.36 (3H, с, NCH₃), 2.48 (3H, с, C(5)CH₃), 1.20 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.5, 149.5, 149.1, 149.0, 93.8, 59.8, 45.2, 32.5, 15.1, 14.2. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 222 (M⁺, 12), 193 (100), 177 (21), 149 (14), 142 (29), 127 (15), 56 (10). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1553, 1633, 1706, 2930, 2991, 3438 (розш.). C₁₀H₁₄N₄O₂. Розраховано, %: С, 54.04; Н, 6.35; N, 25.21. Знайдено, %: С, 54.10; Н, 6.28; N, 25.33.

4-Метоксиметил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.2c. Вихід 5.66 г (68 %). Білий порошок; т. пл. 122–125 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 7.76 (1H, с, C(2)H), 5.28 (2H, с, CH₂OCH₃), 4.84 (2H, с, C(7)H₂), 4.13 (2H, кв, *J* = 7.0, CH₂CH₃),

3.27 (3H, с, OCH₃), 2.53 (3H, с, C(5)CH₃), 1.23 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.3, 149.4, 148.9, 147.0, 96.4, 76.1, 60.0, 55.8, 45.1, 18.0, 14.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 266 (M⁺, 21), 251 (100), 221 (68), 206 (34), 194 (31), 178 (20), 161 (29), 67 (13). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1539, 1556, 1632, 1709, 1798, 2933, 2978, 3123, 3290, 3393, 3400 (розш.). C₁₁H₁₆N₄O₃. Розраховано, %: С, 49.73; Н, 5.74; N, 36.25. Знайдено, %: С, 52.53; Н, 6.33; N, 22.33.

6-Ацетил-4,5,7-триметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин

2.2d. Вихід 5.31 г (78 %). Білий порошок; т. пл. 88–90 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (J , Гц): 7.73 (1H, с, C(2)H), 5.45 (1H, кв, $J = 6.2$, C(7)H), 3.40 (3H, с, NCH₃), 2.36 (3H, с, СОСН₃), 2.29 (3H, с, C(5)CH₃), 1.28 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 196.7, 150.2, 149.5, 146.6, 111.0, 52.2, 33.1, 30.7, 23.5, 16.7. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 206 ([M – 1]⁺, 84), 191 (100), 149 (47), 56 (26). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1533, 1613, 1662, 2922, 2981, 3436 (розш.). C₁₀H₁₄N₄O. Розраховано, %: С, 58.24; Н, 6.84; N, 27.16. Знайдено, %: С, 58.31; Н, 6.76; N, 26.99.

4,5,7-Триметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-етилкарбоксилат 2.2e. Вихід 7.02 г (90 %). Масляна рідина. Спектр ¹H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (J , Гц): 7.75 (1H, с, C(2)H), 5.34 (1H, кв, $J = 6.2$, C(7)H), 4.09–4.22 (2H, м, CH₂CH₃), 3.42 (3H, с, NCH₃), 2.50 (3H, с, C(5)CH₃), 1.35 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃), 1.25 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 165.5, 149.6, 148.9, 148.2, 99.6, 59.7, 51.5, 32.5, 22.7, 15.4, 14.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 236 ([M – 1]⁺, 68), 220 (89), 207 (58), 192 (92), 175 (100), 163 (30), 147 (44), 67 (32), 56 (45), 41 (58). C₁₁H₁₆N₄O₂. Розраховано, %: С, 55.92; Н, 6.83; N, 23.71. Знайдено, %: С, 56.01; Н, 6.84; N, 23.64.

6-Ацетил-4,5-диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин 2.2f.

Вихід 7.64 г (79 %). Білий порошок; т. пл. 78–80 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (J , Гц): 5.24 (2H, с, C(7)H₂), 3.43 (3H, с, N(4)CH₃), 2.43 (3H, с, СОСН₃), 2.24 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц,

ДМСО- d_6), м. ч.: 195.4, 151.0, 146.9, 104.3, 44.4, 33.04, 30.3, 15.5. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 193 ($[M-1]^+$, 37), 150 (19), 147 (38), 138 (25), 109 (18), 99 (48), 82 (16), 71 (20), 67 (19), 56 (100). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1560, 1627, 1710, 2936, 3369 (розш.). $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С, 49.73; Н, 5.74; N, 36.25. Знайдено, %: С, 49.69; Н, 5.82; N, 36.11.

4,5-Диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5- a]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.2g. Вихід 6.70 г (91 %). Білий порошок; т. пл. 77–82 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 5.08 (2H, с, C(7)H₂), 4.12 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH₂), 3.43 (3H, с, NCH₃), 2.52 (3H, с, C(5)CH₃), 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, CH₂CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.5, 151.6, 149.2, 95.1, 60.5, 44.4, 33.6, 15.3, 14.6. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 223 (M^+ , 32), 178 (20), 168 (31), 56 (100). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1513, 1566, 1645, 1702, 2936, 2980, 3385, 3340 (розш.). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 48.42; Н, 5.87; N, 31.37. Знайдено, %: С, 48.60; Н, 5.88; N, 31.54.

6-Ацетил-4,5,7-триметил-4,7-дигідротетразоло[1,5- a]піримідин 2.2h. Вихід 6.32 г (92 %). Масляна рідина. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 5.84 (1H, кв, $J = 6.0$, C(7)H), 3.45 (3H, с, NCH₃), 2.36 (3H, с, COCH₃), 2.32 (3H, с, C(5)CH₃), 1.38 (3H, д, $J = 6.0$, C(7)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 196.8, 151.3, 146.1, 111.6, 51.7, 33.8, 30.7, 23.8, 16.4. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 207 (M^+ , 23), 192 (100), 164 (14), 122 (20), 93 (57), 80 (11), 56 (43). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1539, 1622, 1668, 2933, 2981, 2933, 3335 (розш.). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С, 52.16; Н, 6.32; N, 33.79. Знайдено, %: С, 52.20; Н, 6.34; N, 33.92.

4,5,7-Триметил-4,7-дигідротетразоло[1,5- a]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.2i. Вихід 5.17 г (66 %). Білий порошок; т. пл. 92–95 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 5.72 (1H, кв, $J = 6.5$, C(7)H), 4.22–4.48 (2H, м, CH₂CH₃), 3.48 (3H, с, NCH₃), 2.51 (3H, с, C(5)CH₃), 1.47 (3H, д, $J = 6.5$, C(7)CH₃), 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, CH₂CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.6, 151.3, 148.6, 100.9, 60.6, 51.6, 33.8, 23.5, 15.7, 14.6. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 237 (M^+ , 22), 222 (100), 192 (16),

166 (35), 148 (30), 56 (41). $C_{10}H_{15}N_5O_2$. Розраховано, %: С, 50.62; Н, 6.37; N, 29.52. Знайдено, %: С, 50.80; Н, 6.29; N, 29.70.

4,5-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.2b (метод Б). Суміш сполуки **2.1a** (3.56 г, 20.0 ммоль), MeI (7.47 мл, 120 ммоль) і КОН (насичений водний розчин, 9.6 мл) в ацетонітрилі (60 мл) кип'ятять протягом 1 год зі зворотнім холодильником. Охолоджену суміш виливають у воду (400 мл) та екстрагують EtOAc (4 × 50 мл), екстракт осушують Na_2SO_4 . Осушувач фільтрують, фільтрат випаровують при зниженому тиску та отримують сполуку **2.2b**. Вихід 3.91 г (88 %). Білий порошок; т. пл. 75–77 °С. Фізико-хімічні дані сполуки **2.2b** ідентичні даним зразка, отриманого за методом А.

6-Гідроксиметил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідини 2.3a–d (загальна методика). Розчин відповідної сполуки **2.2** (15.0 ммоль) в абсолютному ТГФ (50 мл) додають по краплях до суспензії $LiAlH_4$ (460 мг, 12.0 ммоль для синтезу сполук **2.3a,c**; 570 мг, 15.0 ммоль – для сполуки **2.3b**; 860 мг, 22.5 ммоль – для сполуки **2.3d**) в абсолютному ТГФ (25 мл) при –15 °С. Суміш перемішують протягом 2.5 год. По краплях додають воду (3 мл для синтезу сполук **2.3a,c**; 4 мл – для сполуки **2.3b**; 6 мл – для сполуки **2.3b**), суміш перемішують 20 хв, фільтрують, розчинник видаляють при зниженому тиску. Отриманий осад перекристалізують з EtOAc (5 мл) і отримують індивідуальні сполуки **2.3a–d**.

4,5-Диметил-6-гідроксиметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]-піримідин 2.3a. Вихід 2.43 г (90 %). Білий порошок; т. пл. 130–132 °С. Спектр 1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.61 (1H, с, C(2)H), 5.63–5.76 (3H, м, OH) + C(7)H₂, 4.00 (2H, д, $J = 4.6$, CH₂OH), 3.26 (3H, с, NCH₃), 1.98 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 150.6, 149.0, 130.9, 103.0, 59.5, 47.0, 32.2, 13.4. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 213 (M^+ , 11), 199 (12), 196 (12), 180 (18), 162 (100), 147 (72), 137 (43), 108 (21), 55 (18). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1521, 1582, 1709, 2926, 3372 (розш.). $C_8H_{12}N_4O$. Розраховано, %: С, 53.32; Н, 6.71; N, 31.09. Знайдено, %: С, 53.43; Н, 6.77; N, 30.96.

5-Метил-4-(метоксиметил)-6-гідроксиметил-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідин 2.3b. Вихід 1.45 г (46 %). Білий порошок. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.67 (1H, с, C(2)H), 5.13 (2H, с, CH_2OCH_3), 4.78 (2H, с, C(7)H₂), 4.68 (2H, м, CH_2CH_3), 4.03 (1H, м, OH), 3.20 (3H, с, OCH₃), 2.01 (3H, с, C(5)CH₃).

4,5,7-Триметил-6-гідроксиметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 2.3c. Вихід 1.86 г (64 %). Білий порошок. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.59 (1H, с, C(2)H), 5.10 (1H, кв, $J = 6.2$, C(7)H), 4.13 (1H, розш. с, OH), 4.02 (2H, м, CH_2OH), 3.26 (3H, с, NCH₃), 2.98 (3H, с, C(5)CH₃), 1.35 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃).

4,5-Диметил-6-гідроксиметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин 2.3d. Вихід 2.61 г (96 %). Білий порошок; т. пл. 144–147 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 4.95 (2H, с, C(7)H₂), 4.89 (1H, розш. с, OH), 4.04 (2H, с, CH_2OH), 3.33 (3H, с, NCH₃), 2.01 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 151.9, 130.6, 103.3, 59.1, 45.4, 32.6, 13.0. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 181 (M^+ , 69), 153 (10), 112 (28), 56 (100). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1505, 1598, 1675, 2931, 3368. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С, 46.40; Н, 6.12; N, 38.65. Знайдено, %: С, 46.54; Н, 6.09; N, 38.56.

***N*(4)-Алкіл-5-метил-4,7-дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонові кислоти 2.4а–е (загальна методика).** Суміш відповідної сполуки **2.2** (10.0 ммоль), NaOH (2.5 моль/л, 11 мл, 28 ммоль) і EtOH (23 мл) кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Суміш виливають у воду (45 мл), рН водної фази доводять до 6, додаючи при перемішуванні відповідну кислоту (H^+ , див. далі). Осад продукту реакції **2.4** фільтрують, промивають водою (12 мл).

4,5-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.4а. Вихід 1.63 г (84 %). H^+ : бурштинова кислота. Білий порошок; т. пл. 250–253 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.72 (1H, с, C(2)H), 4.79 (2H, с, C(7)H₂), 3.38 (3H, с, NCH₃), 2.51 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 167.3, 149.4, 149.3, 148.3, 94.6, 45.6, 32.4,

15.0. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 193 (100), 179 (92), 175 (32), 150 (44), 149 (81), 135 (17), 93 (24), 66 (19), 56 (37). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1534, 1555, 1635, 1691, 2924, 2964, 3444 (розш.). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 49.48; Н, 5.19; N, 28.85. Знайдено, %: С, 49.59; Н, 5.11; N, 29.01.

5-Метил-4-метоксиметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.4b. Вихід 1.46 г (65 %). H^+ : конц. HCl . Білий порошок; т. пл. 200–205 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч. (J , Гц): 7.76 (1H, с, C(2)H), 5.28 (2H, с, NCH_2), 4.81 (2H, с, C(7)H₂), 3.28 (3H, с, OCH_3), 2.54 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч.: 167.5, 149.9, 149.6, 146.7, 97.7, 76.5, 56.2, 45.9, 14.5. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 224 (M^+ , 87), 193 (100), 179 (18), 149 (20), 97 (10), 55 (11). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1539, 1563, 1638, 1700, 1874 (розш.), 2467, 2936, 3380 (розш.). $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 48.21; Н, 5.39; N, 24.99. Знайдено, %: С, 48.37; Н, 5.31; N, 25.06.

4,5-Диметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.4c. Вихід 1.62 г (73 %). H^+ : конц. HCl . Білий порошок; т. пл. 224–227 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч. (J , Гц): 5.06 (2H, с, C(7)H₂), 3.43 (3H, с, NCH_3), 2.52 (3H, с, C(5)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч.: 167.3, 151.8, 148.5, 95.9, 44.8, 33.6, 15.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 195 (M^+ , 43), 140 (14), 82 (13), 56 (100). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1513, 1559, 1643, 1708, 2750, 2963, 3300 (розш.). $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 43.08; Н, 4.65; N, 35.88. Знайдено, %: С, 42.93; Н, 4.72; N, 36.01.

4,5,7-Триметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.4d. Вихід 1.17 г (56 %). H^+ : HCOOH . Білий порошок; т. пл. 181–187 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч. (J , Гц): 12.27 (1H, с, OH), 7.70 (1H, с, C(2)H), 5.29 (1H, кв, $J = 6.2$, C(7)H), 3.38 (3H, с, NCH_3), 2.48 (3H, с, C(5)CH₃), 1.32 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч.: 167.8, 150.0, 149.6, 148.0, 100.8, 52.2, 33.0, 23.1, 15.8. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 193 (M^+ , 68), 175 (13), 147 (20), 93 (13), 84 (27), 67 (44), 56 (100), 49 (62), 42 (41). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1548, 1625, 1667,

1922, 2512, 2930, 2974, 3127. $C_9H_{12}N_4O_2$. Розраховано, %: С, 51.92; Н, 5.81; N, 26.91. Знайдено, %: С, 52.07; Н, 5.90; N, 27.02.

4,5,7-Триметил-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.4е. Вихід 1.36 г (65 %). H^+ : конц. HCl. Білий порошок; т. пл. 162–167 °С. Спектр 1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 12.75 (1H, розш. с, NH), 5.65 (1H, кв, $J = 6.2$, C(7)H), 3.46 (3H, с, NCH₃), 2.51 (3H, с, C(5)CH₃), 1.45 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 167.4, 151.5, 148.0, 101.7, 51.9, 33.8, 23.6, 15.7. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 209 (M^+ , 21), 194 (100), 148 (13), 56 (15). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1554, 1639, 1697, 1972, 2601, 2972, 3375. $C_9H_{12}N_4O_2$. Розраховано, %: С, 45.93; Н, 5.30; N, 33.48. Знайдено, %: С, 46.01; Н, 5.28; N, 3.59.

6-EWG-5-метилазоло[1,5-*a*]піримідини 2.5 (загальна методика). До розчину відповідної сполуки **2.1** (0.11 моль) в НОAc (30 мл) при кип'ятінні додають порціями CrO_3 (11.0 г, 0.11 моль) у суміші НОAc та води (4:1, 20 мл). Після цього кип'ятіння продовжують 1 год і виливають охолоджену суміш у воду (500 мл), суміш екстрагують EtOAc (4 × 70 мл), висушують Na_2SO_4 . Осушувач фільтрують, розчинник видаляють при зниженому тиску. Отримують відповідні сполуки **2.5a–c**, які за потреби перекристалізують з EtOAc.

5-Метил[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.5a. Вихід 15.2 г (67 %). Білий порошок; т. пл. 75–77 °С. Спектр 1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.70 (1H, с, C(7)H), 8.70 (1H, с, C(2)H), 4.32 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3), 2.80 (3H, с, C(5)CH₃), 1.34 (3H, д, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.1, 163.4, 157.8, 154.5, 140.0, 114.5, 61.7, 25.4, 14.0. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 206 (M^+ , 46), 178 (21), 161 (49), 134 (46), 79 (48), 67 (84), 53 (100), 45 (38). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1501, 1623, 1731, 1873, 2971, 3081, 3432 (розш.). $C_9H_{10}N_4O_2$. Розраховано, %: С, 52.42; Н, 4.89; N, 27.17. Знайдено, %: С, 52.42; Н, 4.89; N, 27.17.

6-Ацетил-5-метил[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин 2.5b. Вихід 6.98 г (36 %). Білий порошок; т. пл. 120–122 °С. Спектр 1H ЯМР, δ (200 МГц,

ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.96 (1H, с, C(7)H), 8.71 (1H, с, C(2)H), 2.72 (3H, с, CH₃), 2.65 (3H, с, CH₃).

5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-етилкарбоксилат 2.5с.

Вихід 14.3 г (59 %). Білий порошок; т. пл. 62–65 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 8.64 (1H, с, C(2)H), 4.41 (2H, кв, $J = 7.0$, CH₂CH₃), 2.80 (3H, с, CCH₃), 2.61 (3H, с, CCH₃), 1.34 (3H, д, $J = 7.0$, CH₂CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.5, 162.1, 156.8, 154.0, 148.0, 116.8, 62.7, 24.6, 15.8, 14.4. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 220 (M⁺, 44), 192 (10), 175 (47), 148 (30), 109 (100), 79 (27), 67 (73), 53 (39), 43 (29). C₁₀H₁₂N₄O₂. Розраховано, %: С, 54.54; Н, 5.49; N, 25.44. Знайдено, %: С, 54.60; Н, 5.48; N, 25.36.

6-Ацетил-5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 2.5d.

Вихід 10.0 г (48 %). Білий порошок; т. пл. 105–8 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.64 (1H, с, C(2)H), 2.71 (3H, с, CH₃), 2.64 (3H, с, CH₃), 2.53 (3H, с, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 202.4, 160.5, 156.4, 153.9, 144.6, 125.2, 32.9, 23.9, 15.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 190 ([M-1]⁺, 100), 175 (61), 109 (42), 67 (19). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1521, 1611, 1709, 1815, 2914, 3127, 3395 (розш.). C₉H₁₀N₄O. Розраховано, %: С, 56.83; Н, 5.30; N, 29.46. Знайдено, %: С, 56.99; Н, 5.37; N, 29.28.

6-Ацетил-5,7-диметилтетразоло[1,5-*a*]піримідин 2.5е.

Вихід 8.62 г (41 %). Білий порошок. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 2.82 (3H, с, CH₃), 2.66 (3H, с, CH₃), 2.60 (3H, с, CH₃).

5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонова кислота 2.6.

Суміш сполуки **2.5b** (18.0 г, 81.7 ммоль) у водному розчині NaOH (2.0 моль/л, 320 мл, 0.64 моль) перемішують протягом 2.5 год при 40 °С. Суміш охолоджують, водну фазу доводять до рН 6 додаванням конц. HCl. Осад продукту реакції фільтрують, промивають водою (3 × 20 мл), отримують сполуку **2.6**. Вихід (10.4 г, 66 %). Білий порошок; т. пл. 202–205 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 8.30 (1H, с, C(2)H), 2.52 (3H, с, CH₃), 2.44 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 198.8,

155.9, 155.7, 152.8, 149.7, 111.5, 32.3, 19.5. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 192 (M^+ , 39), 177 (65), 165 (25), 149 (16), 122 (41), 109 (96), 67 (100), 53 (26). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1509, 1543, 1628, 1672, 1697, 1820, 2787, 2923, 2986, 3257, 3228, 3385 (розш.). $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 50.00; Н, 4.20; N, 29.15. Знайдено, %: С, 41.88; Н, 4.18; N, 29.34.

5.3 Опис експерименту до розділу 3

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідини 3.1a,b
(деацилювання сполук **2.1a,e**, *метод А*). До суспензії відповідної сполуки **2.11a,e** (10 ммоль) у воді (53 мл) порціями додають КОН (0.90 г, 16 ммоль) за кімнатної температури. Після цього отриману суміш перемішують впродовж 10 год, після чого воду видаляють при зниженому тиску. Осад продуктів реакції суспендують в абсолютному ТГФ (10 мл) при нагріванні, суспензію фільтрують гарячою. Фільтрат концентрують при зниженому тиску. Додавання ТГФ та фільтрування повторюють. Отриманий залишок перекристалізують з EtOAc (3 мл), отримуючи індивідуальні сполуки **3.1a,b**.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин 3.1a. Вихід 1.31 г (96 %). Білий порошок; т. пл. 143–146 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.18 (1H, розш. с, NH), 7.55 (1H, с, C(2)H), 4.63 (2H, розш. с, C(7)H₂), 4.46 (1H, розш. с, C(6)H), 1.76 (3H, с, CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 149.7, 149.4, 133.2, 90.4, 45.9, 18.8. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 136 (M^+ , 90), 121 (100), 93 (81), 53 (53). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1564, 1610, 1693, 2907, 3124, 3172, 3217. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$. Розраховано, %: С, 52.93; Н, 5.92; N, 41.15. Знайдено, %: С, 53.07; Н, 6.01; N, 41.24.

5,7-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин 3.1b. Вихід 1.46 г (97 %). Білий порошок; т. пл. 115–120 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.26 (1H, розш. с, NH), 7.55 (1H, с, C(2)H), 4.92–4.96 (1H, м, C(7)H), 4.39–4.41 (1H, м, C(6)H), 1.77 (3H, с, CH₃), 1.37 (3H, д, $J = 6.2$, C(7)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 149.0, 148.8, 131.7, 96.3, 51.7, 23.5, 18.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 150 (M^+ , 46), 135 (100),

93 (28), 53 (36). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1547, 1608, 1687, 2933, 2988, 3044, 3103, 3217. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4$. Розраховано, %: С, 55.98; Н, 6.71; N, 37.31. Знайдено, %: С, 56.08; Н, 6.79; N, 37.16.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідини 3.1a,b
(відновлення сполук **3.6a,b**, *метод Б*). Розчин відповідної сполуки **3.6a** або **3.6b** (15.0 ммоль) в абсолютному ТГФ (50 мл) додають по краплях до суспензії LiAlH_4 (0.46 г, 12.0 ммоль) в абсолютному ТГФ (26 мл) при -10°C в атмосфері аргону. Після цього суміш перемішують протягом 2.5 год, додають по краплях воду (3 мл), після чого додатково перемішують 20 хв. Суміш фільтрують, фільтрат випаровують при зниженому тиску. Осад продукту реакції перекристалізують з EtOAc (2 мл) і отримують сполуки **3.1a** (1.98 г, 97 %) або **3.1b** (2.01 г, 89 %). Фізико-хімічні дані сполук **3.6a,b** ідентичні даним зразків, отриманих за методом А.

6-Ацетил-7-[4-(N,N-диметиламіно)феніл]-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин 3.2. Суміш 3-аміно-1,2,4-триазолу (10.5 г, 0.125 моль), 4-(N,N-диметиламіно)бензальдегіду (20.6 г, 0.138 моль) та ацетилацетону (12.5 г, 0.125 моль) у ДМФА (10 мл) кип'ятять у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджують, додають EtOH (30 мл) та додатково кип'ятять 15 хв, після чого залишають на 12–18 год. Осад продукту реакції фільтрують, промивають сумішшю $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 3×10 мл). Вихід 7.1 г (19 %). Безбарвні кристали; т. пл. $236-238^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м. ч. (J , Гц): 10.65 (1H, розш. с, N(4)H); 7.61 (1H, с, C(2)H); 7.09 (2H, д, $J = 7.7$, ArH); 6.62 (2H, д, $J = 7.7$, ArH); 6.36 (1H, с, C(7)H); 2.84 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.40 (3H, с, CH_3); 2.08 (3H, с, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м. ч.: 195.1; 150.2; 149.9; 146.6; 145.4; 129.1; 128.1; 112.2; 107.4; 59.1; 40.1; 30.2; 19.4. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 297 (M^+ , 100), 282 (36), 269 (13), 255 (70), 238 (14), 177 (25), 120 (91). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1537, 1572, 1619, 1669, 2925, 3075, 3109, 3429. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Розраховано, %: С, 64.63; Н, 6.44; N, 23.55. Знайдено, %: С, 64.59; Н, 6.56; N, 23.39.

8,9-Біс-[4-(*N,N*-диметиламіно)феніл]-6-метил-4,5,8,9-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[5,1-*b*]хіназоліну 3.3. Сполуку **3.2** (3.50 г, 11.8 ммоль) додають до розчину КОН (5.40 г, 96.4 ммоль) у MeOH (60 мл). Суміш кип'яють 1.5 год, охолоджують, додають конц. HCl до pH 6–7, після чого перемішують 1 год. Осад продукту реакції фільтрують, промивають водою (30 мл) та перекристалізують з EtOH (20 мл). Вихід 1.48 г (59 %). Жовтий порошок; т. пл. 280–285 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.48 (1H, розш. с, NH), 7.40 (1H, с, C(2)H), 6.51 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 6.45 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 6.14 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 6.13 (2H, д, $J = 8.8$, ArH), 5.53 (1H, с, C(9)H), 5.29 (1H, д, $J = 1.6$, C(7)H), 3.79 (1H, розш. с, C(8)H), 3.07 (1H, дд, $J = 22$, $J = 6$, C(5)H_A), 2.73–2.83 (1H, м, C(5)H_B), 2.68 (3H, с, NMe₂), 2.66 (3H, с, NMe₂), 1.70 (3H, с, C(6)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 149.6, 149.5, 149.1, 131.8, 130.3, 130.2, 129.2, 128.1, 128.0, 127.1, 125.8, 112.8, 112.1, 105.4, 63.0, 45.9, 40.9, 40.7, 32.4, 22.7. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 426 (M^+ , 50), 411 (34), 305 (49), 290 (95), 134 (100), 120 (30). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1522, 1556, 1610, 1704, 1865, 2794, 2856, 2922, 3095, 3214, 3423 (розш.). $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6$. Розраховано, %: С, 73.21; Н, 7.09; N, 19.70. Знайдено, %: С, 73.07; Н, 6.99; N, 19.53.

5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 3.6а. Суміш диметилацеталю ацетооцтового альдегіду (2.64 г, 20.0 ммоль) та MeOH (1.4 мл) при перемішуванні по краплях додають до суміші 3-АТ (1.68 г, 20.0 ммоль) та розчину MeONa у MeOH (14 мл), який одержано розчиненням металічного натрію (0.50 г, 21.7 ммоль) у MeOH (30 мл). Суміш перемішують протягом 24 год, після чого фільтрують осад продукту реакції і промивають його MeOH (2 мл). Вихід **3.6а** 1.26 г (47 %). Білий порошок; т. пл. 167–170 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6) 9.22 (1H, д, $J = 7.0$, C(7)H), 8.55 (1H, с, C(2)H), 7.23 (1H, д, $J = 7.0$, C(6)H), 2.60 (3H, с, CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 165.7, 155.6, 154.5, 136.3, 111.7, 24.7. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 134 (M^+ , 34), 84 (100), 49 (84). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1537, 1617, 1629, 1843, 2930, 3014, 3076, 3120. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4$. Розраховано, %: С, 53.72; Н, 4.51;

N, 41.77. Знайдено, %: C, 53.87; H, 4.53; N, 41.59.

Синтез 5-метилазоло[1,5-*a*]піримідинів 3.6b–d (загальна методика.)

Розчин відповідного аміноазолу (35 ммоль) і ацетилацетону (3.5 г, 35 ммоль) у 10 мл відповідного розчинника (НОАс або H₂O, див. п. 3.1) кип'яють протягом 3 год. Розчинник відганяють при зниженому тиску. Отримують відповідну сполуку **3.6b–d**, яку при необхідності перекристалізують з EtOH.

5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 3.6b. Вихід 5.18 г (100 %). Білий порошок; т. пл. 130–132 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 8.52 (1H, с, C(2)H), 7.13 (1H, с, C(6)H), 2.69 (3H, с, CH₃), 2.54 (3H, с, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 164.5, 155.1, 154.7, 147.0, 110.9, 24.5, 16.5. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 148 (M⁺, 20), 109 (100), 80 (8). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1547, 1639, 1780, 1860, 2923, 3044, 3013, 3419 (розш.). C₇H₈N₄. Розраховано, %: C, 56.74; H, 5.44; N, 37.81. Знайдено, %: C, 56.58; H, 5.51; N, 37.93.

5,7-Диметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин 3.6c. Вихід 5.00 г (97 %). Білий порошок. Спектр ¹H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 8.08 (1H, д, *J* = 2.4, C(2)H), 6.78 (1H, с, C(6)H), 6.50 (1H, д, *J* = 2.4, C(3)H), 2.61 (3H, с, CH₃), 2.43 (3H, с, CH₃).

5,7-Диметилтетразоло[1,5-*a*]піримідин 3.6d. Вихід 4.44 г (85 %). Білий порошок. Спектр ¹H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 7.32 (1H, с, C(6)H), 2.82 (3H, с, CH₃), 2.61 (3H, с, CH₃).

5-Метил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини 3.7a,b (загальна методика). NaBH₄ (0.46 г, 12 ммоль) додають порціями до розчину відповідного ТПМ **3.6a,b** (12 ммоль) в EtOH (25 мл). Суміш перемішують впродовж 3 год при кімнатній температурі, розчинник видаляють при зниженому тиску, залишок перемішують з водним розчином Na₂CO₃ (1 моль/л, 120 мл). Отриману суміш екстрагують EtOAc (3 × 40 мл). Органічний шар промивають водою (2 × 100 мл), сушать Na₂SO₄, осушувач фільтрують. Фільтрат випаровують при зниженому тиску. Отримують відповідні сполуки **3.7**.

5-Метил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 3.7а.

Вихід 1.11 г (67 %). Білий порошок; т. пл. 103–107 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.34 (1H, с, C(2)H), 6.95 (1H, розш. с, NH), 3.80–4.06 (2H, м, C(7)H₂), 3.36–3.52 (1H, м, C(5)H), 1.90–2.08 (1H, м, C(6)H₂), 1.52–1.77 (1H, м, C(6)H₂), 1.43 (3H, д, $J = 6.4$, CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 153.7, 148.4, 45.4, 42.9, 29.1, 20.9. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 138 (M^+ , 49), 123 (100), 69 (25), 55 (24). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1539, 1601, 1758, 1890, 2966, 3230 (розш.). $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4$. Розраховано, %: С, 52.16; Н, 7.29; N, 40.55. Знайдено, %: С, 52.21; Н, 7.36; N, 40.42.

5,7-Диметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 3.7б.

Вихід 1.04 г (57 %). Білий порошок; т. пл. 112–117 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.32 (1H, с, C(2)H), 6.87 (1H, розш. с, NH), 3.98–4.18 (1H, м, C(7)H), 3.30–3.52 (1H, м, C(5)H), 1.98–2.18 (1H, м, C(6)H₂), 1.21–1.46 (1H, м, C(6)H₂), 1.37 (3H, д, $J = 6.2$, CH₃), 1.13 (3H, д, $J = 6.0$, CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 153.9, 148.1, 50.1, 45.3, 39.2, 20.9, 19.8. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 152 (M^+ , 90), 137 (100), 111 (19), 69 (27), 54 (35), 42 (41). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1543, 1644, 1786, 1894, 2357, 2930, 2984, 3061, 3220. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4$. Розраховано, %: С, 55.24; Н, 7.95; N, 36.81. Знайдено, %: 55.19; Н, 8.01; N, 36.69.

5,7-Диметил-6-фенілсульфоніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідин 3.8. Розчин 3-АТ (0.50 г, 6.0 ммоль), оцтового альдегіду (0.84 г, 19 ммоль) та 1-(фенілсульфоніл)ацетону (1.2 г, 6.0 ммоль) у суміші ДМФА– H_2O 1:4 (6 мл) кип'яють зі зворотнім холодильником протягом 3 год. Суміш охолоджують, осад продукту реакції фільтрують та промивають ЕтОН (2 мл). Вихід 1.39 г (80 %). Білий порошок; т. пл. 200–203 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.90 (1H, розш. с, NH), 7.92 (2H, д, $J = 6.4$, *o*-Ph), 7.73 (1H, с, C(2)H), 7.55–7.72 (3H, м, ArH), 5.39 (1H, кв, $J = 6.0$, C(7)H), 2.19 (3H, с, C(5)CH₃), 1.45 (3H, д, $J = 6.0$, C(7)CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 150.4, 147.0, 146.6, 143.0, 133.2, 129.6, 126.3, 106.0, 52.6, 24.1, 17.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 290 (M^+ , 10), 275 (100),

149 (37), 134 (16), 77 (30). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1562, 1588, 1647, 1749, 2854, 3062, 3229, 3420. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С, 53.78; Н, 4.86; N, 19.30. Знайдено, %: С, 53.76; Н, 4.77; N, 19.43.

5-Феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбальдегід

3.10. Сполуку **3.9** (0.59 г, 3.0 ммоль) додають порціями до розчину POCl_3 (0.54 г, 3.5 ммоль) у сухому ДМФА (3 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Після цього розчин кип'ятять протягом 3 год при 90°C при перемішуванні. Після цього реакційну суміш охолоджують та виливають у воду (30 мл). Водну фазу нейтралізують до рН 5–6 за допомогою насиченого розчину КОН і залишають на 24 год. Осад продукту реакції фільтрують, промивають водою, висушують на повітрі та перекристалізують з MeOH (5 мл). Вихід 0.58 г (85 %). Рожевий порошок; т. пл. $318\text{--}320^\circ\text{C}$ (з розкладанням). Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (*J*, Гц): 11.20 (1H, розш. с, NH), 9.11 (1H, с, CHO), 7.81 (1H, с, C(2)H), 7.43–7.65 (5H, м, Ph), 4.89 (2H, с, C(7)H₂). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 188.0, 154.7, 150.5, 147.5, 131.3, 131.2, 130.3, 129.0, 106.4, 44.8. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 226 (M^+ , 61), 225 (100), 115 (14), 84 (37), 77 (27), 49 (81). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1554, 1586, 1625, 1645, 1768, 2877, 3076, 3410 (розш.). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Розраховано, %: С, 63.71; Н, 4.46; N, 24.76. Знайдено, %: С, 63.67; Н, 4.53; N, 24.93.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбальдегіди

3.11a,b. Відповідну сполуку **3.1a,b** (12.5 ммоль) при перемішуванні та охолодженні (-15°C) додають до суміші POCl_3 (2.30 г, 15.0 ммоль) та сухого ДМФА (1.64 г, 22.5 ммоль). Суміш перемішують 3 год, після чого виливають у воду (25 мл). Отриману суміш перемішують впродовж 1 год, екстрагують CHCl_3 (3 \times 30 мл). Водний шар упарюють до 5 мл при зниженому тиску, осад продукту реакції фільтрують, промивають холодною водою (2 мл) та висушують на повітрі.

5-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбальдегід

3.11a. Вихід 0.70 г (34 %). Жовтий порошок; т. пл. $252\text{--}256^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР,

δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.96 (1H, розш. с, NH), 9.75 (1H, с, СНО), 7.76 (1H, с, С(2)H), 4.70 (2H, с, С(7)H₂), 2.33 (3H, с, СН₃). Спектр ¹³С ЯМР, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 186.9, 152.0, 150.2, 147.2, 105.1, 44.4, 15.0. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 164 (M⁺, 100), 149 (20), 135 (19), 93 (31), 68 (64), 53 (31). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1553, 1589, 1658, 1788, 2921, 3118, 3435 (розш.). С₇H₈N₄O. Розраховано, %: С, 51.21; Н, 4.91; N, 34.13. Знайдено, %: С, 51.38; Н, 4.82; N, 34.29.

5,7-Диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбальдегід 3.11b. Вихід 1.38 г (62 %). Жовтий порошок; т. пл. 226–228 °С. Спектр ¹Н ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.96 (1H, розш. с, NH), 9.71 (1H, с, СНО), 7.73 (1H, с, С(2)H), 5.22 (1H, кв, $J = 6.0$, С(7)H), 2.33 (3H, с, С(5)СН₃), 1.34 (3H, д, $J = 6.0$, С(7)СН₃). Спектр ЯМР ¹³С, δ (100 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 186.9, 152.0, 150.4, 146.8, 109.9, 51.0, 22.0, 15.0. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 178 (M⁺, 19), 163 (100). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1543, 1586, 1645, 1822, 2853, 2920, 3111, 3445 (розш.). С₈H₁₀N₄O. Розраховано, %: С, 53.92; Н, 5.66; N, 31.44. Знайдено, %: С, 53.83; Н, 5.71; N, 31.59.

N(4)-Ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини 3.12a,b (загальна методика). Розчин відповідної сполуки **3.1a,b** (5.0 ммоль) кип'ятять у 7.1 мл (7.7 г, 75 ммоль) оцтового ангідриду протягом 3 год. Охолоджену реакційну суміш виливають у воду (50 мл) при перемішуванні та залишають на 12 год. До отриманої суміші при перемішуванні додають концентрований водний розчин Na₂CO₃ до рН 8–9, після чого водну фазу екстрагують СНCl₃ (3 × 30 мл). Органічний шар промивають водою (2 × 80 мл), висушують Na₂SO₄, осушувач фільтрують, фільтрат випаровують при зниженому тиску. Отримують відповідні сполуки **3.12**.

N(4)-Ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 3.12a. Вихід 0.52 г (58 %). Білий порошок. Спектр ¹Н ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.86 (1H, с, С(2)H), 5.47–5.50 (1H, м, С(6)H), 4.59–4.61 (2H, м, С(7)H₂), 2.47 (3H, с, СОСН₃), 2.17 (3H, с, С(5)СН₃).

***N*(4)-Ацетил-5,7-диметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин**

3.12b. Вихід 0.50 г (52 %). Білий порошок. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.86 (1H, с, C(2)H), 5.41 (1H, м, C(7)H), 4.83 (1H, м, C(6)H), 2.46 (3H, с, CH₃), 2.15 (3H, с, CH₃), 1.40 (3H, д, $J = 6.4$, C(7)CH₃).

4-Метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбальдегіди

3.13a,b (загальна методика). NaN (1.44 г, 36.0 ммоль, 60 % суспензія у мінеральному маслі) додають при перемішуванні до розчину відповідної сполуки **3.10** або **3.11b** (33.0 ммоль) у сухому ДМФА (70 мл) при кімнатній температурі та перемішують 1 год. По краплях додають MeI (5.68 г, 40 ммоль) при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Суміш перемішують протягом 5 год, виливають у H₂O (600 мл) та обробляють. Для сполуки **3.13a** – екстрагують EtOAc (4 × 70 мл), екстракт промивають насиченим водним розчином NaCl (2 × 100 мл), висушують Na₂SO₄, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Для сполуки **3.13b** – осад продукту реакції фільтрують і перекристалізують з MeOH (15 мл).

4,5,7-Триметил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-карбальдегід 3.13a. Вихід 3.1 г (49 %). Коричневий порошок. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 9.80 (1H, с, CHO), 7.78 (1H, с, C(2)H), 5.23 (1H, кв, $J = 6.0$, C(7)H), 3.47 (3H, с, NCH₃), 2.46 (3H, с, C(5)CH₃), 1.30 (3H, д, $J = 6.0$, C(7)CH₃).

4-Метил-5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-

6-карбальдегід 3.13b. Вихід 4.59 г (58 %). Жовтий порошок; т. пл. 178–180 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (200 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 8.81 (1H, с, CHO), 7.87 (1H, с, C(2)H), 7.45–7.60 (5H, м, Ar), 4.88 (2H, с, C(7)H₂), 3.02 (3H, с, CH₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 187.6, 156.1, 149.8, 148.9, 130.4, 129.9, 129.7, 128.9, 108.2, 44.2, 34.3. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 240 (M^+ , 51), 239 (100), 144 (15), 115 (49), 77 (52), 49 (71). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1537, 1596, 1614, 1633, 1779, 1904, 2875, 2942, 3036, 3116, 3250. C₁₃H₁₂N₄O. Розраховано, %: С, 64.99; Н, 5.03; N, 23.32. Знайдено, %: С, 65.16; Н, 4.95; N, 23.49.

5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6(7*H*)-ону оксим 3.14.

Сполуку **2.1b** 3.65 г (24.3 ммоль) розчиняють у воді (110 мл) при 90 °С. До нагрітого розчину додають NaNO₂ (1.88 г, 22.1 ммоль), потім – розчин HOAc (1.5 мл) у воді (4 мл). Суміш перемішують при 90 °С впродовж 10 хв, після чого охолоджують, витримують при –5 °С протягом 2 год. Утворений осад фільтрують, промивають крижаною водою (15 мл) і холодним EtOH (3 × 10 мл). Вихід 2.61 г (60 %). Жовтий порошок; т. пл. 174–176 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 13.21 (1H, розш. с, NH), 7.98 (1H, с, C(2)H), 5.54 (1H, кв, *J* = 6.4, C(7)H), 2.40 (3H, с, C(5)CH₃), 1.51 (3H, д, *J* = 6.4, C(7)CH₃).

5,7-Диметил-4,5-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6(7*H*)-ону

оксим 3.15. До суспензії сполуки **3.14** (0.48 г, 2.7 ммоль) у MeOH (6 мл) при кімнатній температурі в один прийом додають NaBH₄ (0.25 г, 6.7 ммоль). Суміш перемішують протягом 3 год і залишають на 12 год. Після видалення розчинника при зниженому тиску залишок при перемішуванні обробляють водним розчином Na₂CO₃ (30 мл, 1 моль/л), суміш екстрагують EtOAc (3 × 30 мл), екстракт промивають водою (2 × 30 мл) та висушують Na₂SO₄. Осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 0.27 г (60 %). Білий порошок; т. пл. 167–171 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 11.51 (1H, розш. с, OH), 7.45 (1H, с, C(2)H), 7.37 (1H, розш. с, NH), 5.15 (1H, кв, *J* = 6.4, C(7)H), 4.16 (1H, кв, *J* = 6.0, C(5)H), 1.48 (3H, д, *J* = 6.4, C(7)CH₃), 1.29 (3H, д, *J* = 6.0, C(5)CH₃). C₇H₁₁N₅O. Розраховано, %: С, 46.40; Н, 6.12; N, 38.65. Знайдено, %: С, 46.24; Н, 6.18; N, 38.61.

6-(4-Бромфеніл)-8-(4-фторфеніл)-9-метил-4,7,8,9-тетрагідро[1,2,4]-

триазоло[5,1-*b*]хіназолін 3.17a. Суміш сполуки **3.1b** (0.20 г, 1.3 ммоль), 1-(4-бромфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-пропен-1-ону (0.40 г, 1.3 ммоль) розчиняють у MeOH (3.3 мл) при нагріванні та додають 1.3 мл розчину MeONa у MeOH, який приготований розчиненням металічного натрію (0.20 г, 8.70 ммоль) у MeOH (20 мл). Утворений осад фільтрують, промивають охолодженим

MeOH (3 × 2 мл), висушують на повітрі та перекристалізують з EtOAc (1 мл). Вихід 0.50 г (52 %). Білий порошок; т. пл. 205–207 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 7.0–7.6 (9H, Ar, C(2)H), 6.44(1H, с, N(4)H), 5.14–5.19 (1H, кв, C(9)H), 3.65 (1H, д, *J* = 6.4 Гц, C(7)H), 3.27–3.23 (1H, м, C(8)H), 2.65 (1H, д, *J* = 6.4 Гц, C(7)H), 0.97 (3H, д, *J* = 6.4 Гц, C(9)CH₃).

9-Метил-8-(4-метоксифеніл)-6-феніл-4,7,8,9-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[5,1-*b*]хіназолін 3.17b. Синтез проводять в атмосфері аргону. Суміш сполуки **3.1b** (190 мг, 1.25 ммоль) та 1-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2-пропен-1-ону (300 мг, 1.25 ммоль) у MeOH (3.1 мл) охолоджують до 0 °С, до неї додають розчин MeONa у MeOH (1.25 мл), який приготований розчиненням металічного натрію (0.20 г, 8.70 ммоль) у MeOH (20 мл). Суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год. Утворений осад фільтрують, промивають охолодженим MeOH (3 × 2 мл). Вихід 0.30 г (65 %). Білий порошок; т. пл. 209–213 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 9.73 (1H, с, C(2)H), 7.61 (1H, с, N(4)H), 7.21 (2H, д, *J* = 6.4 Гц, ArH), 7.19–7.15 (5H, м, ArH), 6.78 (2H, д, *J* = 6.4 Гц, ArH), 5.15–5.20 (1H, кв, C(9)H), 3.65 (3H, с, OCH₃), 3.64 (1H, д, *J* = 6.4 Гц, C(7)H), 3.27–3.23 (1H, м, C(8)H), 2.62 (1H, д, *J* = 6.4 Гц, C(7)H), 0.97 (3H, д, *J* = 6.4 Гц, C(9)CH₃).

5.4 Опис експерименту до розділу 4

1-(Метилсульфоніл)піперидин 4.5a. До розчину MeSO₂Cl (50 г, 0.44 моль) у сухому ДХМ (500 мл) при охолодженні (0 °С) та перемішуванні по краплях додають суміш піперидину (41 г, 0.48 моль) і триетиламіну (58 г, 0.57 моль) впродовж 30 хв. Після цього реакційну суміш перемішують впродовж 8 год від 0 °С, після чого промивають 7 %-ним розчином HCl (2 × 200 мл), водою (3 × 100 мл), органічну фазу висушують Na₂SO₄. Осушувач фільтрують, екстракт випаровують при зниженому тиску. Отриманий продукт очищають перемішуванням у гексані (150 мл), після чого фільтрують, промивають гексаном (3 × 50 мл) і висушують на повітрі.

Вихід 61 г (85 %). Білі кристали; т. пл. 45–46 °С. Фізико-хімічні дані сполуки **4.5a** ідентичні даним зразка, отриманого за публікацією [220].

***N,N*-Диметилметансульфонамід 4.5b.** До суміші MeSO_2Cl (75.0 г, 0.69 моль) та диметиламіну гідрохлориду (58.7 г, 0.72 моль) у сухому CHCl_3 (700 мл) при охолодженні (0 °С) та перемішуванні додають по краплях триетиламін (166 г, 1.64 моль) протягом 1 год. Після цього реакційну суміш перемішують впродовж 3 діб при кімнатній температурі. Суміш промивають 7 %-ним розчином HCl (5 × 75 мл), водою (3 × 100 мл), висушують K_2CO_3 . Осушувач фільтрують, фільтрат концентрують при зниженому тиску. Вихід 65.5 г (82 %). Безбарвні кристали; т. пл. 48–50 °С. Фізико-хімічні дані сполуки **4.5b** ідентичні даним зразка, отриманого за публікацією [220].

Метил 4-хлороцинамоат. а) *4-Хлорокорична кислота.* Розчин малонової кислоти (25.0 г, 240 ммоль) та 4-хлоробензальдегіду (33.7, 240 ммоль) у піперидині (40 мл) доводять до кипіння на масляній бані, після чого додають піридин (2.04 г, 24.0 ммоль) та кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 4 год. Суміш охолоджують, виливають у воду (500 мл) та додають конц. HCl (60 мл), після цього осад продукту реакції фільтрують, промивають водою (7 × 20 мл), сушать на повітрі. Вихід 38.0 г (87 %). Білий порошок; т. пл. 238–243 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м. ч. (J , Гц): 7.67 (2H, д, $J = 8.4$ Гц, ArH), 7.54 (2H, д, $J = 8.4$ Гц, ArH), 7.42 (1H, д, $J = 14.8$ Гц, ArCH=C), 6.50 (1H, д, $J = 14.8$ Гц, CHCO), 3.80–3.30 (1H, розш. с, OH).

б) *Метил-4-хлороцинамоат.* Розчин 4-хлорокоричної кислоти (54.8 г, 0.300 моль) та MeOH (34.5 г, 0.860 моль) у толуолі (180 мл) та конц. H_2SO_4 (3.67 г, 2.0 мл, 37.4 ммоль) кип'ятять протягом 18 год. Після цього розчин охолоджують та фільтрують залишок вихідної кислоти. Фільтрат послідовно промивають H_2O (150 мл), розчином Na_2CO_3 (0.2 моль/л, 3 × 120 мл) та водою (150 мл), висушують Na_2SO_4 , осушувач фільтрують, фільтрат випаровують при зниженому тиску. Залишок переганяють при 10 мм рт. ст., збираючи фракцію 150–170 °С. Вихід 31.8 г (54 %). Білий порошок;

т. пл. 238–243 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.66 (2H, д, $J = 6.4$ Гц, ArH), 7.58 (1H, д, $J = 14.4$ Гц, ArCH=C), 7.39 (2H, д, $J = 6.4$ Гц, ArH), 6.56 (1H, д, $J = 14.4$ Гц, CHCO), 3.68 (3H, с, CH₃).

***N,N*-Діалкіл- β -сульфонаміди 4.1a, 4.4a,b, 4.7 (загальна методика, метод А).** Синтез проводять в атмосфері аргону. До NaN (60 % суспензія у мінеральному маслі, 1.70 г, 42.5 ммоль) у суміші абсолютного ТГФ–циклогексан (1:1, 30 мл) при перемішуванні та охолодженні (0 °С) по краплях додають розчин 1-(метилсульфоніл)піперидину **4.5a** (4.10 г, 25.1 ммоль) і відповідного естеру (37.7 ммоль) в абсолютному ТГФ (5 мл). Після цього реакційну суміш кип'яють протягом 13–23 год (див. п. 4.1). Після охолодження до кімнатної температури утворений осад фільтрують, промивають розчином абсолютного ТГФ–циклогексан (1:1, 3 \times 10 мл) і розчиняють у воді (100 мл). До розчину додають НОAc до рН 7. Виділення продуктів реакції проводять, як вказано нижче. Для сполук **4.1a**, **4.4b**, **4.7**: водний шар екстрагують ДХМ (3 \times 40 мл), екстракт висушують Na₂SO₄, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Сполука **4.4a** випадає в осад, який фільтрують, промивають водою, висушують на повітрі, після чого перекристалізують із MeOH.

1-(1-Піперидинілсульфоніл)ацетон 4.1a. Вихід 2.47 г (48 %). Білий порошок; т. пл. 57–59 °С (літ. 57–59 °С [100]).

4-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-фенилбут-1-ен-3-он 4.4a. Вихід 4.50 г (61 %). Білий порошок; т. пл. 87–90 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.75 (1H, д, $J = 16.0$ Гц, ArCH=C), 7.74–7.69 (2H, м, ArH), 7.53–7.41 (3H, м, ArH), 7.03 (1H, д, $J = 16.0$ Гц, COCH), 4.53 (2H, с, SCH₂), 3.25–3.15 (4H, м, N(CH₂)₂), 1.62–1.44 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 189.0, 145.1, 134.0, 131.1, 129.1, 128.7, 126.1, 57.7, 46.3, 25.1, 23.2. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 146 (38), 131 (32), 103 (15), 84 (100), 77 (9); m/z (FAB, 8 кеВ): 294 ([M + H]⁺, 100), 131 (20), 103 (15), 84 (32), 77 (16). C₁₅H₁₉NO₃S. Розраховано, %: С, 61.41; Н, 6.53; N, 4.77; S, 10.93. Знайдено, %: С, 61.27; Н, 6.45; N, 4.94; S, 10.99.

4-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-(4-хлорфенил)бут-1-ен-3-он 4.4b. Вихід 4.77 г (58 %). Білий порошок; т. пл. 107–110 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 7.76 (2H, д, $J = 7.8$ Гц, ArH), 7.73 (1H, д, $J = 16.2$ Гц, ArCH=C), 7.53 (2H, д, $J = 7.8$ Гц, ArH), 7.04 (1H, д, $J = 16.2$ Гц, COCH), 4.53 (2H, с, SCH₂), 3.23–3.13 (с, 2H), 1.61–1.43 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 188.9, 143.6, 135.6, 133.0, 130.4, 129.2, 126.7, 57.7, 46.3, 25.1, 23.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 180 (10), 165 (27), 145 (58), 137 (8), 115 (9), 84 (100); m/z (FAB, 8 кеВ): 330 ([M(^{37}Cl) + H]⁺, 24), 328 ([M(^{35}Cl) + H]⁺, 73), 165 (22), 107 (15), 89 (21), 84 (28), 77 (16). C₁₅H₁₈ClNO₃S. Розраховано, %: С, 54.96; Н, 5.53; N, 4.27; S, 9.78. Знайдено, %: С, 55.05; Н, 5.40; N, 4.44; S, 9.81.

1-(1-Піперидинілсульфоніл)-2-фенілетаналь 4.4d. Вихід 5.30 г (79 %). Білий порошок; т. пл. 104–106 °С (літ. 106.4–107.9 °С [221]). Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 8.04 (2H, д, $J = 7.6$ Гц, ArH), 7.70 (1H, т, $J = 7.6$ Гц, ArH), 7.57 (2H, т, $J = 7.6$ Гц, ArH), 4.87 (2H, с, SCH₂), 3.25–3.14 (4H, м, N(CH₂)₂), 1.64–1.45 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 189.8, 135.9, 134.1, 129.2, 128.7, 55.9, 46.3, 25.1, 23.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 120 (32), 105 (32), 84 (100), 77 (12); m/z (FAB, 8 кеВ): 268 ([M + H]⁺, 100), 120 (7), 105 (15), 84 (24), 77 (10). C₁₃H₁₇NO₃S. Розраховано, %: С, 58.40; Н, 6.41; N, 5.24; S, 11.99. Знайдено, %: С, 58.39; Н, 6.58; N, 5.21; S, 12.03.

N,N-Диметил-2-оксопропансульфонамід 4.1b. Синтез проводять в атмосфері аргону. До NaN (60 % суспензія у мінеральному маслі, 2.52 г, 63.0 ммоль) у суміші абсолютного ТГФ–циклогексан (1:1, 30 мл) при перемішуванні та охолодженні (0 °С) по краплях додають розчин сполуки **4.5b** (3.10 г, 25.2 ммоль) в абсолютному ТГФ (15 мл). Суміш перемішують впродовж 1 год. Після цього по краплях протягом 30 хв при кімнатній температурі додають розчин EtOAc (4.44 г, 50.4 ммоль) в абсолютному ТГФ (15 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 17 год, фільтрують, осад промивають сумішшю абсолютного

ТГФ–циклогексан (3×10 мл). Після цього осад розчиняють у 100 мл води і при охолодженні нейтралізують конц. H_2SO_4 до рН 7, водну фазу екстрагують ДХМ (3×40 мл), екстракт висушують Na_2SO_4 , осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 2.45 г (59 %). Білі кристали; т. пл. 40–42 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 4.27 (2H, s, SCH_2), 2.79 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (3H, s, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 198.1, 58.4, 37.3, 31.0. Мас-спектр, m/z (FAB, 8 кеВ): 166 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 56(17). $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С, 36.35; Н, 6.71; N, 8.48; S, 19.41. Знайдено, %: С, 36.27; Н, 6.74; N, 8.62; S, 19.59.

***N,N*-Диметил-2-оксосульфонаміди 4.1b,c** (загальна методика, *метод Б*). До розчину відповідної сполуки **4.6a,b** (0.32 моль) в ацетоні (250 мл) при перемішуванні та охолодженні (0 °С) додають по краплях розчин CrO_3 (72.0 г, 0.72 моль – для синтезу сполуки **4.1b**; 35.0 г, 0.35 моль – для синтезу сполуки **4.1c**), конц. H_2SO_4 (42 мл, 0.79 моль) і води (100 мл), після чого суміш перемішують впродовж 40 хв. Додають *i*-PrOH (100 мл), суміш перемішують додатково 1 год та додають воду (500 мл). Водну фазу екстрагують CHCl_3 (5×100 мл), екстракт промивають насиченим розчином NaCl (2×100 мл), органічну фазу висушують Na_2SO_4 , осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску, отримуючи сполуки **4.1b,c**.

***N,N*-Диметил-2-оксопропансульфонамід 4.1b**. Вихід 48.1 г (91 %). Білий порошок; т. пл. 40–42 °С. Фізико-хімічні дані сполуки **4.1b** ідентичні даним зразка, отриманого за методом А.

***N,N*-Диметил-2-оксо-2-циклопропілпропансульфонамід 4.1c**. Вихід 59.4 г (97 %). Білий порошок. Спектр ^1H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 4.39 (2H, c, SCH_2), 2.35–2.23 (1H, м, CH), 1.03–0.96 (2H, м, CH_2 (циклопропіл)), 0.95–0.90 (2H, м, CH_2 (циклопропіл)).

7-Арил-5-(піперидинілсульфонамідо)метил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]-піримідини 4.3a,c, 4.8 (загальна методика). Розчин відповідного аміноазолу (2.3 ммоль) та сполуки **4.4a,b** (2.3 ммоль) у ДМФА (2.5 мл)

кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджують, додають EtOH (5 мл) та додатково кип'ятять впродовж 15 хв, після чого залишають на 12–18 год. Осад продукту реакції фільтрують, промивають EtOH (3 × 2 мл).

5-(Піперидинілсульфонамідо)метил-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідин 4.3а. Вихід 0.42 г (51 %). Білий порошок; т. пл. 230–234 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 9.70 (1H, с, NH), 7.61 (1H, с, C(2)H), 7.35 (2H, т, *J* = 7.3 Гц, ArH), 7.28 (1H, т, *J* = 7.3 Гц, ArH), 7.21 (2H, d, *J* = 7.3 Гц, ArH), 6.15 (1H, д, *J* = 3.0 Гц, C(7)H), 4.94 (1H, д, *J* = 1.5 Гц, C(6)H), 4.00 (1H, д, *J* = 14.3 Гц, CH₂), 3.95 (1H, д, *J* = 14.3 Гц, CH₂), 3.23–3.06 (4H, м, N(CH₂)₂), 1.56–1.35 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 149.6, 148.9, 141.6, 128.5, 127.9, 126.6, 125.8, 101.1, 59.4, 51.6, 46.2, 25.2, 23.1. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 359 (M⁺, 27), 282 (53), 212 (71), 133 (19), 84 (100), 77 (15). C₁₇H₂₁N₅O₂S. Розраховано, %: С, 56.80; Н, 5.89; N, 19.48; S, 8.92. Знайдено, %: С, 56.91; Н, 5.73; N, 19.61; S, 9.11.

5-(Піперидинілсульфонамідо)метил-7-(4-хлорфеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідин 4.3с. Вихід 0.38 г (42 %). Білий порошок; т. пл. 262–267 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 9.76 (1H, с, NH), 7.62 (1H, с, C(2)H), 7.43 (2H, д, *J* = 8.3 Гц, ArH), 7.23 (2H, д, *J* = 8.3 Гц, ArH), 6.19 (1H, д, *J* = 3.0 Гц, C(7)H), 4.96–4.87 (1H, м, C(6)H), 3.99 (1H, д, *J* = 14.5 Гц, CH₂), 3.95 (1H, д, *J* = 14.5 Гц, CH₂), 3.21–3.05 (4H, м, N(CH₂)₂), 1.56–1.36 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 149.7, 148.8, 140.5, 132.6, 128.5, 126.2, 100.5, 58.7, 51.6, 46.2, 25.2, 23.1. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 395 (M(³⁷Cl)⁺, 17), 393 (M(³⁵Cl)⁺, 45), 329 (10), 282 (55), 246 (73), 209 (32), 134 (15), 84 (100). C₁₇H₂₀ClN₅O₂S. Розраховано, %: С, 51.84; Н, 5.12; N, 17.78; S, 8.14. Знайдено, %: С, 51.91; Н, 5.20; N, 17.61; S, 8.27.

5-(Піперидинілсульфонамідо)метил-7-феніл-4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин 4.8. Вихід 0.4 г (48 %). Білий порошок; т. пл. 205–9 °С.

Спектр ^1H ЯМР, δ (500 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 10.28 (1H, с, NH), 7.40 (2H, т, $J = 7.3$ Гц, ArH), 7.35 (1H, т, $J = 7.3$ Гц, ArH), 7.29 (2H, д, $J = 7.3$ Гц, ArH), 6.56 (1H, д, $J = 3.0$ Гц, C(7)H), 5.05 (1H, д, $J = 3.5$ Гц, C(6)H), 4.06 (1H, д, $J = 14.3$ Гц, CH₂), 4.01 (1H, д, $J = 14.3$ Гц, CH₂), 3.23–3.09 (4H, м, N(CH₂)₂), 1.56–1.37 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ^{13}C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 150.0, 140.2, 128.8, 128.6, 126.9, 126.0, 101.2, 58.6, 51.5, 46.2, 25.2, 23.1. Мас-спектр, m/z (ЕУ, 70 еВ): 360 (M^+ , 33), 283 (59), 211 (11), 185 (40), 84 (100), 77 (14). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С, 53.32; Н, 5.59; N, 23.32; S, 8.90. Знайдено, %: С, 53.44; Н, 5.67; N, 23.49; S, 9.01.

2-Гідрокси-*N,N*-диметилпропансульфонаміди 4.6a,b (загальна методика). До розчину *N,N*-диметилметансульфонаміду **4.5a** (24.6 г, 0.200 моль) в абсолютному ТГФ (130 мл) при температурі -15°C та перемішуванні протягом 1 год по краплях додають розчин *n*-BuLi у гексані (96 мл, 2.5 моль/л, 0.240 моль), після чого випадає безбарвна літієва сіль. Суміш перемішують впродовж 2 год, після чого при температурі -15°C протягом 25 хв додають по краплях розчин відповідного альдегіду (16.3 г, 0.370 моль) в абсолютному ТГФ (70 мл). Суміш перемішують додатково протягом 3.5 год і залишають на ніч. Осад літієвої солі, що утворився, фільтрують і промивають абсолютним ТГФ (3×10 мл), після чого розчиняють у суміші насиченого водного розчину NH_4Cl (60 мл) і насиченого водного розчину NaCl (60 мл). Після гомогенізації водний шар екстрагують EtOAc (4×40 мл), екстракт висушують Na_2SO_4 , осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску.

2-Гідрокси-*N,N*-диметилпропансульфонамід 4.6a. Вихід 22.1 г (66 %). Жовта рідина. Спектр ЯМР ^1H , δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (J , Гц): 4.95 (1H, д, $J = 5.2$ Гц, OH), 4.13–3.99 (1H, м, CH), 3.10 (1H, дд, $J = 14.0, 6.0$ Гц, CH₂), 2.99 (1H, дд, $J = 14.0, 6.0$ Гц, CH₂), 2.75 (6H, с, N(CH₃)₂), 1.20 (3H, д, $J = 6.4$ Гц, CHCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 62.0, 54.9, 37.1, 23.6. Мас-спектр, m/z (FAB, 8 кеВ): 168 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), 150 (8), 108 (8), 92 (5).

$C_5H_{13}NO_3S$. Розраховано, %: С, 35.91; Н, 7.84; N, 8.38; S, 19.17. Знайдено, %: С, 36.03; Н, 7.89; N, 8.30; S, 19.25.

2-Гідрокси-2-циклопропіл-*N,N*-диметилетансульфонамід 4.6b. Вихід 34.8 г (91 %). Безбарвна рідина. Спектр ЯМР 1H , δ (400 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (*J*, Гц): 4.97 (1H, д, *J* = 5.2, С(2)ОН), 3.34–3.31 (1H, м, СНОН), 3.15–3.08 (2H, м, SCH₂), 2.72 (6H, с, N(CH₃)₂), 0.96–0.92 (1H, м, СН(циклопропіл)), 0.38–0.34 (4H, м, 2CH₂(циклопропіл)).

1-(1-Піперидинілсульфоніл)-4-фенілбут-3-ен-2-ол 4.6c. До розчину сульфонаміду **4.5b** (10.0 г, 61.3 ммоль) в абсолютному ТГФ (50 мл) при температурі $-15^\circ C$ та перемішуванні протягом 30 хв по краплях додають розчин *n*-BuLi у гексані (25.2 мл, 2.5 моль/л, 63 ммоль), після чого випадає безбарвна літієва сіль. Після 1 год перемішування при температурі $-15^\circ C$ до суміші додають по краплях впродовж 30 хв розчин коричневого альдегіду (8.50 г, 64.3 ммоль) в абсолютному ТГФ (40 мл). Суміш перемішують протягом 3.5 год, додають насичений водний розчин NH₄Cl (20 мл). Органічні розчинники відганяють при зниженому тиску, до залишку додають воду (200 мл) та проводять екстракцію водної фази EtOAc (4 × 70 мл). Екстракт висушують Na₂SO₄, осушувач фільтрують, розчинник відганяють при зниженому тиску. Вихід 17.7 г (98 %). Білі кристали; т. пл. 66–68 °С. Спектр ЯМР 1H , δ (500 МГц, ДМСО- d_6), м. ч. (*J*, Гц): 7.42 (2H, д, *J* = 7.5 Гц, ArH), 7.34 (2H, т, *J* = 7.5 Гц, ArH), 7.24 (2H, т, *J* = 7.5 Гц, ArH), 6.62 (1H, д, *J* = 16.0 Гц, С(Ph)H), 6.35 (1H, дд, *J* = 16.0, 5.5 Гц, PhC=CH), 5.49 (1H, д, *J* = 5.5 Гц, ОН), 4.65–4.54 (1H, м, СН), 3.24–3.10 (6H, м, SCH₂, N(CH₂)₂), 1.61–1.42 (6H, м, (CH₂)₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ (126 МГц, ДМСО- d_6), м. ч.: 136.4, 131.6, 129.1, 128.6, 127.5, 126.3, 66.4, 54.7, 45.8, 25.2, 23.3. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 295 (M⁺, 4), 146 (100), 133 (34), 104 (69), 91 (28), 84 (87), 77 (21), 55 (29). Мас-спектр, *m/z* (FAB, 8 кеВ): 296 ([M + H]⁺, 16), 278 (70), 146 (21), 131 (63), 129 (100), 104 (9), 91 (25), 84 (70), 77 (19). $C_{15}H_{21}NO_3S$. Розраховано, %: С, 60.99; Н, 7.17; N, 4.74; S, 10.85. Знайдено, %: С, 61.10; Н, 7.27; N, 4.61; S, 10.94.

5-(Диметиламіносульфонамідо)метил-7-(4-хлорфеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин 4.9. Розчин 3-АТ (0.29 г, 3.5 ммоль), 4-хлорбензальдегіду (0.52 г, 3.7 ммоль) та сполуки **4.4b** (0.58 г, 3.5 ммоль) у ДМФА (1 мл) кип'яють зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Суміш охолоджують, додають 1 мл MeOH та додатково кип'яють впродовж 15 хв, після чого залишають на 12 год. Осад продукту реакції фільтрують, промиваючи MeOH (3 × 2 мл), додатково кип'яють у 2 мл MeOH, охолоджують та фільтрують. Вихід 0.72 г (58 %). Білий порошок; т. пл. 246–249 °С. Спектр ¹H ЯМР, δ (400 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч. (*J*, Гц): 9.56 (1H, розш. с, NH), 7.61 (1H, с, C(2)H), 7.42 (2H, д, *J* = 6.4 Hz, ArH), 7.25 (2H, д, *J* = 6.4 Hz, ArH), 6.22–6.14 (1H, м, C(7)H), 4.98–4.89 (1H, м, C(6)H), 4.04–3.94 (2H, м, CH₂), 2.79 (6H, с, N(CH₃)₂). Спектр ¹³C ЯМР, δ (126 МГц, ДМСО-*d*₆), м. ч.: 149.7, 148.8, 140.5, 132.6, 128.7, 128.6, 126.2, 100.6, 58.8, 50.3, 37.4. Мас-спектр, *m/z* (ЕУ, 70 еВ): 355 (M(³⁷Cl)⁺, 36), 353 (M(³⁵Cl)⁺, 92), 245 (95), 242 (100), 209 (58), 133 (46), 92 (15), 44 (30). C₁₄H₁₆ClN₅O₂S. Розраховано, %: С, 47.52; Н, 4.56; N, 19.79; S, 9.06. Знайдено, %: С, 47.34; Н, 4.69; N, 19.65; S, 9.12.

5.5 Рентгеноструктурне дослідження

8,9-Біс-[4-(*N,N*-диметиламіно)феніл]-6-метил-4,5,8,9-тетрагідро[1,2,4]-триазоло[5,1-*b*]хіназоліну 3.3. Кристали сполуки **3.3** (C₂₆H₃₀N₆, M_r = 426.56) були отримані перекристалізацією з суміші MeOH–ДМФА (1:1). Кристали моноклінні, P2₁/n, *a* = 6.4181(3) Å, *b* = 14.7311(9) Å, *c* = 25.0260(13) Å, β = 96.268(5)°, *V* = 2352.0(2) Å³, *Z* = 4, *d*_{calc} = 1.205 г × см⁻³, μ = 0.074 мм⁻¹, F(000) = 912. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 19105 відбиттів (6171 незалежних, R_{int} = 0.076) були виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoKα випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ_{max} = 52°). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXT [222, 223]. Всі атоми гідрогену були розміщені в ідеальних положеннях (C–H = 0.93 – 0.98 Å, N–H = 0.82 Å) та уточнені за моделлю “наїзника”, з U_{iso} = 1.2U_{eq} (1.5U_{eq} для метильних груп).

Структура була уточнена уточнено у наближенні до $wR_2 = 0.166$ по всім 6166 відбиттям ($R_1 = 0.079$ по 2132 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.97$.) Кінцеві атоми та кристалографічна інформація щодо молекули **3.3** зберігаються у у Кембріджському банку структурних даних (**CCDC 1501959**). Ці дані можна безкоштовно отримати в Кембріджському центрі кристалографічних даних через www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Висновки до розділу 5

Опрацьовано синтез та отримання низькомолекулярних функціональних похідних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ТПМ, 5-метил-ДТПМ та їх тетразольних аналогів шляхом трикомпонентної конденсації аміноазолів, формальдегіду (або ацетальдегіду) та похідних ацетооцтового естеру (або ацетилацетону). Оптимізовано умови одержання *N*(4)-алкіл-6-EWG-5-метил-ДТПМ і споріднених тетразольних похідних у системі ДМФА–NaN та отримано на їх основі відповідні 6-CH₂OH-5-метил-ДТПМ та 6-карбонові кислоти. 7-Метил- та 7-незаміщені 6-EWG-5-метил-ТПМ з легкістю окиснюються CrO₃ до їх 4,7-дигідроаналогів. Розроблено альтернативний метод синтезу 6-EWG-5-метил-ДТПМ – відновлення 6-EWG-5-метил-ТПМ у системі LiAlH₄/ТГФ.

Розроблено два незалежні шляхи до синтезу нових низькомолекулярних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6 – деацилювання 7-метил- та 7-незаміщених 6-ацетил-5-метил-ДТПМ (KOH/H₂O) і відновлення 6-незаміщених 5-метил-ТПМ (LiAlH₄/ТГФ). Оптимізовано та опрацьовано умови введення функціональних груп для 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ через те, що вказані сполуки є більш реакційноздатними у порівнянні з їх 7-ариланалогами та спорідненими 4-арил-ДТПМ.

Отримано 7-арил-5-(*N,N*-діалкілсульфонамідо)метил-ДТПМ взаємодією аміноазолів з *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідами, останні (в тому числі й *N,N*-діалкіл- β -кетосулфонаміди) синтезовано шляхом конденсації естерів та

N,N-діалкілсульфонамідів за Кляйзенем. Інший підхід – літіювання *N,N*-діалкілсульфонамідів, реакція з альдегідами та подальше окиснення спиртів – придатний до синтезу *N,N*-діалкіл- β -кетосульфонамідів, що не містять цинамоїльного залишку.

Результати розділу 5 опубліковано в наступних роботах автора [170, 171, 176–178, 191, 198–200, 207–210].

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 деацильовання 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-нітрузопохідних, 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-оксопропансульфонамід (найбільш низькомолекулярну сполуку цього ряду), який також, поряд з іншими аналогами, був синтезований шляхом літїювання *N,N*-диметилметансульфонамідів і подальшою реакцією з відповідними альдегідами та окисненням отриманих спиртів.

6. 5-Сульфонамідометил-4,7-дигідроазоло[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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sandhu J. S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective / J. S. Sandhu, S. S. Sandhu // *Arkivoc.* – 2012. – Vol. 12, Is. 1. – P. 66–133.
2. Synthesis and Anticancer Evaluation of Some Novel 5-Amino[1,2,4]Triazole Derivatives / Aisha Y. Hassan, Marwa T. Sarg, Ashraf H. Bayoumi, Moshira A. El-Deeb // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – Vol. 55, Is. 6. – P. 1450–1478.
3. Discovery and SAR of novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as inhibitors of CDK9 / L. J. Phillipson, T. L. Segal, T. L. Nero [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, Is. 19. – P. 6280–6296.
4. Battaglia U. A Short Synthesis of the Triazolopyrimidine Antibiotic Essramycin / U. Battaglia, C. J. Moody // *J. Nat. Prod.* – 2010. – Vol. 73, Is. 11. – P. 1938–1939.
5. Synthesis of Essramycin and Comparison of Its Antibacterial Activity / E. H. L. Tee, T. Karoli, S. Ramu [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2010. – Vol. 73, Is. 11. – P. 1940–1942.
6. Synthesis and SAR of azolopyrimidines as potent and selective dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors for type 2 diabetes / R. P. Brigance, W. Meng, A. Fura [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Is. 15. – P. 4395–4398.
7. Improvement of the synthesis and pharmacokinetic properties of chromenotriazolopyrimidine MDM2-p53 protein-protein inhibitors / H. P. Beck, M. DeGraffenreid, B. Fox [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Is. 9. – P. 2752–2755.
8. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Triazolo-pyrimidine Derivatives as Novel Inhibitors of Hepatitis B Virus Surface Antigen (HBsAg) Secretion / W. Yu, C. Goddard, E. Clearfield [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, Is. 16. – P. 5660–5670.
9. Cyclocondensation of α,β -unsaturated ketones with

3-amino-1,2,4-triazole / V. D. Orlov, S. M. Desenko, K. A. Potekhin, Yu. T. Struchkov // Chem. Heterocycl. Comp. – 1988. – Vol. 24, Is. 2. – P. 192–196.

10. Imine-enamine tautomerism of dihydroazolopyrimidines. 5-aryl-substituted 4,7(6,7)-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / S. M. Desenko, V. D. Orlov, V. V. Lipson [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 1991. – Vol. 27, Is. 11. – P. 1242–1246.

11. Synthesis and chemical transformations of partially hydrogenated [1,2,4]triazolo[5,1-*b*]quinazolines / V. V. Lipson, S. M. Desenko, I. V. Ignatenko [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 2006. – Vol. 55, Is. 2. – P. 345–350.

12. Синтез и химические свойства 5,7-дизамещенных 2-метилтио-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина [и др.] // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, вип. 1. – С. 51–56.

13. Chemical Reactions of 2-Methyl-5,7-diphenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine / V. V. Lipson, S. M. Desenko, M. G. Shirobokova [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2005. – Vol. 41, Is. 4. – P. 492–495.

14. Построение пиримиинового цикла на 5-метил-6-карбокситриазолопиримидинах / А. Ю. Потапов, Е. Л. Полухин, Х. С. Шихалиев, В. Н. Вережников // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. – 2011. – № 2. – С. 41–45.

15. Chernyshev V. M. A New Approach to Synthesis of 2-Sulfonylamino-1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, V. A. Taranushich // Russ. J. Appl. Chem. – 2007. – Vol. 80, Is. 10. – P. 1691–1694.

16. Petrov A. A. Convenient Synthesis of 6,7-Dihydroazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(5*H*)-one Derivatives / A. A. Petrov, A. N. Kasatochkin // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50, Is. 10. – P. 1485–1495.

17. Partially hydrogenated 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines as synthons for the preparation of polycondensed heterocycles: reaction with chlorocarboxylic acid chlorides / V. M. Chernyshev, D. A. Pyatakov, A. N. Sokolov [et al.] // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70, Is. 3. – P. 684–701.

18. Synthesis, SAR, and atropisomerism of imidazolopyrimidine DPP4 inhibitors / S. P. O'Connor, Y. Wang, L. M. Simpkins [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Is. 21. – P. 6273–6276.

19. A Broad Anti-influenza Hybrid Small Molecule That Potently Disrupts the Interaction of Polymerase Acidic Protein–Basic Protein 1 (PA-PB1) Subunits / S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, Is. 9. – P. 3830–3842.

20. Chernyshev V. M. Improved Synthesis of 2-Amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidines // V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, V. A. Taranushich // *Russ. J. Appl. Chem.* – 2006. – Vol. 79, Is. 7. – P. 1134–1137.

21. Synthesis and structure of 3,7-dihydro-2H-1,2,4-triazolo[1',5'-a']pyrimido-[4,5-d]benzo[b]pyran derivatives / S. M. Desenko, V. D. Orlov, N. V. Getmanskii [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1996. – Vol. 32, Is. 2. – P. 215–220.

22. Hassaneen H. M. E. A Simple, Convenient, One-Pot Synthesis of Dihydro-azolopyrimidines, DFT Calculation, and NMR Determination by Using H-Ferrierite Zeolite as Catalyst / H. M. E. Hassaneen, T. A. Farghaly // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – Vol. 52, Is. 4. – P. 1154–1161.

23. Microwave assisted synthesis of triazoloquinazolinones and benzimidazoquinazolinones / A.-F. E. Mourad, A. A. Aly, H. H. Farag, E. A. Beshr // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 3, Is. 11. – P. 1–5.

24. 7-(2-Ethoxyphenyl)dihydroazolopyrimidines in oxidation reactions with bromine / I. G. Ovchinnikova, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, V. N. Charushin // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2018. – Vol. 54, Is. 9. – P. 892–901.

25. 4-(Het)aryl-4,7-dihydroazolopyrimidines and Their Tuberculostatic Activity / Yu. A. Titova, E. S. Filatova, O. V. Fedorova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 55, Is. 6. – P. 775–781.

26. Kappe C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis / C. O. Kappe // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, Is. 32. – P. 6937–6963.

27. Kappe C. O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog / C. O. Kappe // *Acc. Chem. Res.* – 2000. –

Vol. 33, Is. 12. – P. 879–888.

28. Chebanov V. A. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclization / V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko // Topics in Heterocycl. Chem. – 2010. – Vol. 23. – P. 41–84.

29. Biginelli P. Ueber aldehyduramide des Acetassigathers / P. Biginelli // Ber. – 1891. – Vol. 24. – P. 1317–1319.

30. Biginelli P. Ueber aldehyduramide des Acetassigathers / P. Biginelli // Gazz. Chim. Ital. – 1893. – Vol. 23, Is. 1. – P. 360.

31. Folkers K. Researches on pyrimidines. CXXXIII. Some reactions and derivatives of 2-Keto-4-phenyl-5-carbethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine / K. Folkers, T. B. Johnson // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – Vol. 55, Is. 7. – P. 2886–2893.

32. Singh K. Chapter 3 – Biginelli Condensation: Synthesis and Structure Diversification of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one Derivatives / K. Singh, K. Singh // Adv. Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 105. – P. 224–308.

33. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as 1,3-binucleophile / Yu. Sedash, N. Gorobets, V. Chebanov [et al.] // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2, Is. 17. – P. 6719–6728.

34. Aminoazoles in the three component synthesis of 7-substituted 6-ethoxycarbonyl-5-methyl-4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines / O. V. Fedorova, M. S. Zhidovinova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova // Russ. Chem. Bull. – 2003. – Vol. 52, Is. 8. – P. 1768–1769.

35. Трехкомпонентная конденсация aminoазолов с ароматическими альдегидами и β -кетозэфирами / С. М. Десенко, Е. С. Гладков, С. Н. Сирко, Б. Б. Ханецкий // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія». – 2003. – Вип. 10 (33). – С. 56–59.

36. Liu J. Thiamine hydrochloride (VB₁): an efficient promoter for the one-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives in water medium / J. Liu, M. Lei, L. Hu // Green Chem. – 2012. – Vol. 14, Is. 3. – P. 840–846.

37. Этилирование 6-ацетил-5-метил-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиримидина / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, Л. В. Чепелева, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету, серія «Хімія». – 2013. – Вип. 22 (45). – С. 39–44.

38. Aminoheterocycles as synthons for combinatorial Biginelli reactions / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, S. Yu. Boron [et al.] // Mol. Divers. – 2011. – Vol. 15, Is. 1. – P. 189–195.

39. Microwave-assisted Efficient Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine Derivatives in Water under Catalyst-free Conditions / S. Tu, Q. Shao, D. Zhou [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2007. – Vol. 44, Is. 6. – P. 1401–1406.

40. El Rady E. A. Three-Component Uncatalyzed Eco-Friendly Reactions for One-Pot Synthesis of 4,7-Dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives / E. A. El Rady // J. Heterocycl. Chem. – 2014. – Vol. 51, Is. 3. – P. 869–875.

41. Clean Synthesis in Water: Uncatalyzed Three-Component Condensation Reaction of 3-Amino-1,2,4-triazole or 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde in the Presence of Activated CH-Acid / A. Shaabani, A. Rahmati, A. H. Rezayan [et al.] // QSAR Comb. Sci. – 2007. – Vol. 26, Is. 9. – P. 973–979.

42. Koryakova O. V. IR-Spectroscopic Study of Adsorption of Aminoazoles on Oxide Catalysts of Biginelli Reaction / O. V. Koryakova, Yu. A. Titova, A. N. Murashkevich, O. V. Fedorova // Kinet. Catal. – 2018. – Vol. 59, Is. 2. – P. 188–195.

43. In water multicomponent synthesis of low-molecular-mass 4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov [et al.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 15. – P. 2390–2397.

44. Synthesis of 7-Alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40, Is. 6. – P. 902–907.

45. CF₃-substituted 1,3-dicarbonylcompounds in the Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk [et al.] // J. Fluor. Chem. – 2008. – Vol. 129, Is. 7. – P. 625–631.

46. Biginelli condensations of fluorinated 3-oxo esters and 1,3-diketones / V. I. Saloutin, Ya. V. Burgart, O. G. Kuzueva [et al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2000. – Vol. 103, Is. 1. – P. 17–23.

47. Isolation, Conformational Analysis and X-Ray Structure Determination of a Trifluoromethyl-stabilized Hexahydropyrimidine – An Intermediate in the Biginelli Reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone, W. M. F. Fabian, F. Belay // *Heterocycles.* – 1999. – Vol. 51, Is. 1. – P. 77–84.

48. An Efficient One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Samarium Diiodide Catalyzed Biginelli Reaction Under Solvent-Free Conditions / X. Han, F. Xu, Y. Luo, Q. Shen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 2005, Is. 8. – P. 1500–1503.

49. Multicomponent synthesis in water of 7-unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their antimicrobial and antifungal activity / S. A. Komykhov, I. G. Tkachenko, V. I. Musatov [et al.] // *Arkivoc.* – 2016. – Vol. 2016, Is. 4. – P. 277–287.

50. Acetic aldehyde in multicomponent synthesis of azolopyrimidine derivatives in water / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, E. S. Gladkov [et al.] // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2019. – Vol. 55, Is. 4–5. – P. 392–396.

51. Kumari K. An expeditious synthesis of tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]-quinazolin-8(4*H*)-ones and dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / K. Kumari, D. Raghuvanshi, K. Singh // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2013. – Vol. 44, Is. 5. – P. 460–466.

52. Haghghat M. Efficiency of NaHSO₄ modified periodic mesoporous organosilica magnetic nanoparticles as a new magnetically separable nanocatalyst in the synthesis of [1,2,4]triazolo quinazolinone/pyrimidine derivatives / M. Haghghat, F. Shirini, M. Golshekan // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol. 1171. – P. 168–178.

53. A simple and convenient synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinone and [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives catalyzed by DABCO-based ionic liquids / N. Seyyedi, F. Shirini, M. S. N. Langarudi1, S. Jashnani // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 14, Is. 9. – P. 1–9.

54. Synthesis of partially hydrogenated 1,2,4-triazoloquinazolines by condensation of 3,5-diamino-1,2,4-triazole with aromatic aldehydes and dimedone / V. V. Lipson, S. M. Desenko, V. V. Borodina [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 41, Is. 1. – P. 114–119.

55. Synthesis of 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]-quinazolin-8(4H)ones / V. V. Lipson, S. M. Desenko, M. G. Shirobokova, V. V. Borodina // Chem. Heterocycl. Comp. – 2003. – Vol. 39, Is. 9. – P. 1213–1217.

56. An efficient, one-pot three components synthesis of [1,2,4]triazoloquinazolinone derivatives using anthranilic acid as green catalyst / S. S. Vibhute, D. K. Jamale, S. S. Undare [et al.] // Res. Chem. Intermed. – 2017. – Vol. 45, Is. 8. – P. 4561–4574.

57. Sompalle R. Conventional spectroscopic identification of N-alkylated triazoloquinazolinones and its antioxidant, solvatochromism studies / R. Sompalle, P. Arunachalam, S. M. Roopan // J. Mol. Liq. – 2016. – Vol. 224, Part B. – P. 1348–1357.

58. Synthesis of functionalized triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives / N. V. Chechina, N. N. Kolos, I. V. Omelchenko, V. I. Musatov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2018. – Vol. 54, Is. 1. – P. 58–62.

59. Bose D. S. Remarkable Rate Acceleration of the One-Pot Three-Component Cyclo-condensation Reaction at Room Temperature: An Expedient Synthesis of Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol / D. S. Bose, R. K. Kumar, L. A. Fatima // Synlett. – 2004. – Vol. 35, Is. 2. – P. 279–282.

60. Ketmann V. Methyl 12-Acetyl-9-methyl-11-thioxo-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-triene-13-carboxylate / V. Ketmann, J. Svetlik // Acta Cryst. – 1997. – Vol. 53. – P. 1493–1495.

61. Bronsted Acidic Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / R. Zheng, X. Wang, H. Xu, J. Du // Synth. Commun. – 2006. – Vol. 36, Is. 11. – P. 1503–1513.

62. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component / N. Gorobets,

Yu. Sedash, K.S. Ostras [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, Is. 16. – P. 2095–2098.

63. Svetlik J. The chameleon-like behaviour of 3-amino-1,2,4-triazole in the Biginelli reaction: unexpected formation of a novel spiroheterocyclic system / J. Svetlik, V. Kettmann // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, Is. 10. – P. 1062–1066.

64. Switchable selectivity in multicomponent heterocyclizations of acetoacetamides, aldehydes, and 3-amino-1,2,4-triazoles/5-aminopyrazoles / E. A. Muravyova, S. M. Desenko, R. V. Rudenko [et al.] // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, Is. 48. – P. 9389–9400.

65. Discovery of ((S)-5-(Methoxymethyl)-7-(1-methyl-1*H*-indol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-6-yl)((S)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl)methanone As a Potent and Selective I_{Kur} Inhibitor / H. J. Finlay, J. Lloyd, W. Vaccaro [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, Is. 7. – P. 3036–3048.

66. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as $K_v1.5$ potassium channel antagonists / J. Lloyd, H. J. Finlay, K. Atwal [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 5469–5473.

67. Dihydropyrazolopyrimidine Inhibitors of $K_v1.5$ (I_{Kur}) / W. Vaccaro, T. Huynh, J. Lloyd [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, Is. 24. – P. 6381–6385.

68. Tuning of Chemo- and Regioselectivities in Multicomponent Condensations of 5-Aminopyrazoles, Dimedone, and Aldehydes / V. A. Chebanov, V. E. Saraev, S. M. Desenko [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, Is. 13. – P. 5110–5118.

69. Unusual in water multicomponent reaction of 3-amino-5-methylpyrazole, acetylacetone and aldehyde / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov [et al.] // *Fr.-Ukr. J. Chem.* – 2019. – Vol. 7, Is. 1. – P. 90–95.

70. Cyclocondensation of 6-acetyl-4,7-dihydro-5-methyl-7-phenyl[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine with hydroxylamine and hydrazine / S. M. Desenko,

S. A. Komykhov, V. D. Orlov, H. Meier // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35, Is. 4. – P. 989–990.

71. Trifluoromethyl-substituted Di- and Tetrahydroazolopyrimidines / S. M. Desenko, E. S. Gladkov, V. G. Nenaïdenko [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2004. – Vol. 40, Is. 1. – P. 65–69.

72. Орлов В. Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов / В. Д. Орлов, С. М. Десенко. – Харьков : Фолио, 1998. – 148 с.

73. V. A. Chebanov Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls / Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurley T. W. – Springer. – 2008. – 212 p.

74. Chebanov V. A. Dihydroazines Based on α,β -Unsaturated Ketones Reactions / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Curr. Org. Chem. – 2006. – Vol. 10, Is. 3. – P. 297–317.

75. Desenko S. M. Dihydroazolopyrimidines with a nodal nitrogen atom: synthesis, reactions, tautomerism (review) / S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Comp. – 1994. – Vol. 31, Is. 2. – P. 125–136.

76. Mamaev V. P. Pyrimidines XLVII. New method for the synthesis of 2-aminopyrimidines / V. P. Mamaev, A. L. Vais // Chem. Heterocycl. Comp. – 1975. – Vol. 11. – P. 1322–1326.

77. Vais A. L. Pyrimidines LIX. Hydroxytetrahydropyrimidines – intermediates in the synthesis of pyrimidines from α,β -unsaturated carbonyl compounds and amidines / A. L. Vais, V. P. Mamaev // Chem. Heterocycl. Comp. – 1977. – Vol. 13. – P. 547–551.

78. Al-Hajjary F. H. Synthesis and spectroscopic studies of the pyrimidine-2(1H)thione derivatives / F. H. Al-Hajjary, U. A. Al-Farkh, H. S. Hamoud // Can. J. Chem. – 1979. – Vol. 57, Is. 20. – P. 2734–2742.

79. Weis A. L. Dihydropyrimidines. 5-Acetyldihydropyrimidines via Condensation of Olefinic Acetylacetones with Amidines. Reinvestigation of Ruhemann's Reaction / A. L. Weis, F. Frolow // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. – 1986. – Is. 0. – P. 83–90.

80. Desenko S. M. Tautomeric forms of 5-(2-hydroxyphenyl)-

7-phenyldihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / S. M. Desenko, V. D. Orlov // Chem. Heterocycl. Comp. – 1989. – Vol. 25, Is. 7. – P. 840.

81. New dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines based on arylidene derivatives of 5-acetylbarbituric and dehydroacetic acids / R. V. Rudenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. M. Desenko // J. Heterocycl. Chem. – 2009. – Vol. 46, Is. 2. – P. 285–288.

82. Reactions of 4,7-Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds / V. V. Lipson, I. V. Ignatenko, S. M. Desenko [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2003. – Vol. 40, Is. 6. – P. 1081–1086.

83. Three component condensation of 3-amino-1,2,4-triazole with carbonyl compounds. A new synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / S. M. Desenko, V. D. Orlov, N. V. Getmanskii [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 1993. – Vol. 29, Is. 4. – P. 406–410.

84. Doebner-type pyrazolopyridine carboxylic acids in an Ugi four-component reaction / M. V. Murlykina, O. V. Kolomiets, M. M. Kornet [et al.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 15. – P. 1281–1288.

85. Heterocyclization Reactions of Pyruvic Acids and Aminoazoles with Controlled Chemoselectivity / Y. I. Sakhno, M. V. Murlykina, A. D. Morozova [et al.] // Fr.-Ukr. J. Chem. – 2015. – Vol. 3, Is. 2. – P. 90–95.

86. Henry R. J. The mode of action of sulfonamides / R. J. Henry // Bacteriol. Rev. – 1943. – Vol. 7, Is. 4. – P. 175–262.

87. Vandi A. Syntheses and properties of some *N*-substituted sulfamides / A. Vandi, Th. Moeller, L. F. Audrieth // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, Is. 4. – P. 1136-1138.

88. Kappe C. O. 4-Aryldihydropyrimidines via the Biginelli Condensation: Aza-Analogs of Nifedipine-Type Calcium Channel Modulators / C. O. Kappe // Molecules. – 1998. – Vol. 3, Is. 1. – P. 1–9.

89. Kappe C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C. O. Kappe // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 35,

Is. 12. – P. 1043–1052.

90. Pellissier H. Stereocontrolled domino reactions / H. Pellissier // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113, Is. 1. – P. 442–524.

91. The L-type calcium channel blockers, Hantzsch 1,4-dihydropyridines, are not peroxy radical-trapping, chain-breaking antioxidants / P. Mulder, G. Litwinienko, S. Lin [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19, Is. 1. – P. 79–85.

92. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective / D. Schade, M. Lanier, E. Willems [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, Is. 22. – P. 9946–9957.

93. Gilpin R. K. Pharmaceuticals and related drugs / R. K. Gilpin, C. S. Gilpin // Anal. Chem. – 2009. – Vol. 81, Is. 12. – P. 4679–4694.

94. Le Bras J. Recent Uses of *N,N*-Dimethylformamide and *N,N*-Dimethylacetamide as Reagents / J. Le Bras, J. Muzart // Molecules. – 2018. – Vol. 23, Is. 8. – P. 1939–1970.

95. β -Keto sulfones: preparation and application in organic synthesis / Y. M. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich // J. Sulf. Chem. – 2013. – Vol. 35, Is. 2. – P. 188–236.

96. Fischer G. Recent advances in 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine chemistry / G. Fischer // Adv. Heterocycl. Chem. – 2005. – Vol. 128. – P. 1–101.

97. Novel 4-Heteroaryl-Antipyrines as DPP-IV Inhibitors / S. M. Gomha, T. M. A. Eldebss, M. G. Badrey [et al.] // Chem. Biol. Drug. Des. – 2015. – Vol. 86, Is. 5. – P. 1292–1303.

98. Chebanov V. A. Multicomponent Heterocyclization Reactions with Controlled Selectivity / V. A. Chebanov, S. M. Desenko // Chem. Heterocycl. Comp. – 2012. – Vol. 48, Is. 4. – P. 566–583.

99. Wan J.-P. Synthesis of Dihydropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction / J.-P. Wan, Y. Liu // Synthesis. – 2010. – Vol. 23. – P. 3943–3953.

100. 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. – Vol. 51, Is. 7. – P. 691–694.

101. Multicomponent cyclocondensations of β -ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks / E. Gladkov, V. Chebanov, S. Desenko [et al.] // Heterocycles. – 2007. – Vol. 73, Is. 1. – P. 469–480.

102. Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Three-Component Heterocyclization of 4-Amino-5-carboxamido-1,2,3-triazole, Thiopyran-3-one-1,1-dioxide, and Aromatic Aldehydes / E. S. Gladkov, S. M. Desenko, I. S. Konovalova [et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – Vol. 50, Is. 1. – P. 189–192.

103. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors / M. R. Shaaban, T. S. Saleh, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46, Is. 9. – P. 3690–3695.

104. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. : пер. с англ. / Т. Джилкрист. – Москва : Мир, 1996. – 464 с.

105. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of 2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(4*H*)-one 1,1-dioxide K_{ATP} channel openers: discovery of (–)-(9*S*)-9-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-*b*]quinolin-8(4*H*)-one 1,1-dioxide (A-278637), a potent K_{ATP} opener that selectively inhibits spontaneous bladder contractions / W. A. Carroll, R. J. Altenbach, H. Bai [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47, Is. 12. – P. 3163–3179.

106. Dodd J. H. Synthesis of novel cyclic sulfone dihydropyridines facilitated by a selective ethyldiazoacetate ring expansion / J. H. Dodd, Ch. F. Schwender, Y Gray-Nunez // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, Is. 5. – P. 1453–1456.

107. Benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-one 1,1-dioxide – a versatile reagent in the synthesis of spiroheterocycles / B. Cekavicus, B. Vigante, E. Liepinsh [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, Is. 42. – P. 9947–9952.

108. Synthesis and reactivity of *N*-alkyl-2-oxoalkanesulfonamides / J. A. Vega, R. Alajarin, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54, Is. 14. – P. 3589–3606.

109. Application № WO2007027454A1 US. Heterocyclic dihydropyrimidine compounds / Han W. (US), Hu Z. (US); applicant Bristol-Myers Squibb Company; pat. agent Rodney B. – NJ 08543–4000; application 18.08.2006; publication 08.03.2007, № WO2007027454A1, 2007.

110. A rare case of dual emission in a neutral heteroleptic iridium(III) complex / S. Ladouceur, L. Donato, M. Romain [et al.] // Dalton Trans. – 2013. – Vol. 42, Is. 24. – P. 8838–8847.

111. Deasy R. E. Baker's Yeast Mediated Reduction of 2-Acetyl-3-methyl Sulfolane / R. E. Deasy, N. O'Riordan, A. R. Maguire // Catalysts. – 2014. – Vol. 4, Is. 2. – P. 186–195.

112. Substrate and Catalyst Effects in the Enantioselective Copper-Catalysed C–H Insertion Reactions of α -Diazo- β -oxo Sulfones / A. E. Shiely, L.-A. Clarke, Ch. J. Flynn [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 2018, Is. 19. – P. 2277–2289.

113. A Short Synthesis of Dihydrojasmane, *cis*- and *trans*-Jasmones / F. Ogura, T. Otsubo, T. Sakamoto, H. Yamaguchi // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1984. – Vol. 57, Is. 6. – P. 1691–1692.

114. Huang P. Specific intramolecular aromatic C–H insertion of diazosulfonamides / P. Huang, Zh. Yang, J. Xu // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73, Is. 23. – P. 3255–3265.

115. Corey E. J. Methylsulfinyl carbanion ($\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2^-$). Formation and application to organic synthesis / E. J. Corey, M. Chaykovsky // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – Vol. 87, Is. 6. – P. 1345–1353.

116. New access to 1,3-diketones from aldehydes / V. Fargeas, M. Baalouch, E. Metay [et al.] // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60, Is. 45. – P. 10359–10364.

117. β -Keto sulfones as inhibitors of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type I and the mechanism of action / J. Xiang, M. Ipek, M. Tam [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, Is. 13. – P. 4396–4405.

118. Enantioselective copper catalysed intramolecular C–H insertion reactions of α -diazo- β -keto sulfones, α -diazo- β -keto phosphine oxides and 2-diazo-1,3-diketones; the influence of the carbene substituent / A. E. Shiely, C. N. Slattery,

A. Ford [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15, Is. 12. – P. 2609–2628.

119. Correction: Enantioselective copper catalysed intramolecular C–H insertion reactions of α -diazo- β -keto sulfones, α -diazo- β -keto phosphine oxides and 2-diazo-1,3-diketones; the influence of the carbene substituent / A. E. Shiely, C. N. Slattery, A. Ford [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17, Is. 5. – P. 1284–1285.

120. Substrate and Catalyst Effects in the Enantioselective Copper-Catalysed C–H Insertion Reactions of α -Diazo- β -oxo Sulfones / A. E. Shiely, L.-A. Clarke, C. J. Flynn [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018, Is. 19. – P. 2277–2289.

121. Huang P. Specific intramolecular aromatic C–H insertion of diazosulfonamides / P. Huang, Zh. Yang, J. Xu // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73, Is. 23. – P. 3255–3265.

122. One-Pot Synthesis of β -Keto Sulfones and β -Keto Sulfoxides from Carboxylic Acids / C. Alvarez Ibarra, R. Cuervo Rodriguez, M. C. Fernandez Monregl [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, Is. 23. – P. 5620–5623.

123. Böhme H. Über die Spaltung von Aminen und α -Dialkylamino-äthern mit einfachen und gemischten Säureanhydriden / H. Böhme, K.-H. Mever-Dulheuer // *Eur. J. Org. Chem.* – 1965. – Vol. 688, Is. 1. – P. 78–93.

124. Phenoxyphenyl Sulfone N-Formylhydroxylamines (Retrohydroxamates) as Potent, Selective, Orally Bioavailable Matrix Metalloproteinase Inhibitors / C. K. Wada, J. H. Holms, M. L. Curtin [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, Is. 1. – P. 219–232.

125. Leclercq M. A simple and versatile synthesis of substituted ethynesulfonamides / M. Leclercq, M.-J. Brienne // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31, Is. 27. – P. 3875–3878.

126. Hepatoselectivity of statins: Design and synthesis of 4-sulfamoyl pyrroles as HMG-CoA reductase inhibitors / W. K. C. Park, R. M. Kennedy, S. D. Larsen [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, Is. 3. – P. 1151–1156.

127. Mladenova M. Regioselectivity of the addition of α -metallated *N,N*-dimethyl sulfonamides to α,β -unsaturated carbonyl compounds / M. Mladenova,

M. Biserkova, J. Kaneti // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1995. – Vol. 104, Is. 1–4. – P. – 151–159.

128. Kastron V. V. Synthesis and pharmacological activity of 1,4-dihydropyridines (review) / V. V. Kastron, R. O. Vitolin', G. Ya. Dubur // Pharm. Chem. J. – 1990. – Vol. 24, Is. 6. – P. 394–403.

129. Wan J.-P. Recent advances in new multicomponent synthesis of structurally diversified 1,4-dihydropyridines / J.-P. Wan, Y. Liu // RSC Adv. – 2012. – Vol. 2, Is. 26. – P. 9763–9777.

130. Vdovina S. V. New potential of the classical Biginelli reaction / S. V. Vdovina, V. A. Mamedov // Russ. Chem. Rev. – 2008. – Vol. 77, Is. 12. – P. 1017–1053.

131. Allen J. Discovery and optimization of Chromenotriazolopyrimidines as potent inhibitors of the mouse double minute 2-tumor protein 53 protein-protein interaction / Allen J., Bourbeau M., Wohlhieter G. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, Is. 22. – P. 7044–7053.

132. Reiter J. On triazoles XVIII. An unexpected rearrangement observed during the reaction of 5-amino-1,2,4-triazoles with N-heterocyclic β -oxoesters / J. Reiter, E. Rivo // Chem. Heterocycl. Comp. – 1989. – Vol. 26, Is. 4. – P. 971–980.

133. Desenko S. M. Chemical conversions of 5,7-disubstituted dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / S. M. Desenko, V. D. Orlov, V. V. Lipson // Chem. Heterocycl. Comp. – 1990. – Vol. 26, Is. 12 – P. 1362–1366.

134. Reactivity of 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with various saturation of the pyrimidine ring towards electrophiles [et al.] / A. V. Astakhov, A. N. Sokolov, D. A. Pyatakov // Chem. Heterocycl. Comp. – 2015. – Vol. 51, Is. 11–12 – P. 1039–1047.

135. Синтез и химические свойства 5,7-дизамещенных 2-метилтио-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина / В. В. Липсон, С. М. Десенко, В. В. Бородина [и др.] // Журн. орг. фарм. хим. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 51–56.

136. Formylation of 4,7-Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines Using Vilsmeier–Haack Conditions / V. V. Lipson, N. V Svetlichnaya, V. V. Borodina

[et al.] // J. Heterocycl. Chem. – 2012. – Vol. 49, Is. 5. – P. 1019–1025.

137. Синтез та хімічні властивості 5-арил-4,7-дигідро-1,2,4-триазоло [1,5-*a*]піримідинів / В. В. Ліпсон, І. В. Ігнатенко, Н. В. Світлична [et al.] // Журн. орг. фарм. хім. – 2011. – Т. 9, № 2(34). – С. 26–32.

138. Lipson V. V. Heterocyclization of 6-hydroxyimino-6,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines into 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimido[5,4-*b*]- and - [5,6-*b*]indoles / V. V. Lipson, S. M. Desenko, O.V. Shishkin // Mendeleev Commun. – 2006. – Vol. 16, Is. 5. – P. 280–282.

139. Образование производных 3,4,5,6-тетрагидрохиназолин-2(1*H*)-онов в реакции 4-арил-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов с халконами / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, О. И. Старченко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – Т. 49, № 8. – С. 1253–1258.

140. In vitro and in vivo evaluation of dihydropyrimidinone C-5 amides as potent and selective α_{1A} receptor antagonists for the treatment of Benign prostatic hyperplasia / J. C. Barrow, P. G. Nanternet, H. G. Selnick [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, Is. 14. – P. 2703–2718.

141. Колосов М. А. Производные 4-арил-5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-2-онов: получение, алкилирование и ацилирование / М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Журн. орг. фарм. хім. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 17–22.

142. Алкилирование и восстановительное дитионирование производных 2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты / Р. М. Золотоябко, Д. Х. Муцениеце, Г. Я. Дубур // Химия гетероцикл. соединений. – 1989. – Т. 25, № 8. – С. 1076–1082.

143. Kappe C. O. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of Ab Initio, semiempirical and X-Ray crystallographic studies / C. O. Kappe, W. M. F. Fabian // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, Is. 8. – P. 2803–2816.

144. Kappe C. O. Synthesis and reactions of «Biginelli-compounds». Part I / C. O. Kappe, P. Roschger // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – Vol. 26, Is. 1. – P. 55–64.

145. A simple one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxopyrimidine

derivatives / E. Akbas, F. Aslanoglu, B. Anil, A. Sener // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45, Is. 5. – P. 1457–1460.

146. Kolosov M. A. 3-N-acylation of 5-ethoxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one / M. A. Kolosov, V. D. Orlov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2005. – Vol. 41, Is. 2. – P. 260–261.

147. Synthesis and reactions of Biginelli-compounds. Part 23. Chemoenzymatic syntheses of enantiomerically pure 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / B. Schnell, W. Krenn, K. Faber, C. O. Kappe // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – 2000. – Is. 24. – P. 4382–4389.

148. Regioselective Synthesis of N-Substituted Dihydropyrimidin-2(1*H*) or (3*H*)-one / H. Cho, Yu. Takeuchi, M. Ueda, A. Mizuno // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29, Is. 42. – P. 5405–5408.

149. Dallinger D. Microwave-assisted scavenging of electrophiles utilizing polymer-supported sequestration reagents. Application to the synthesis of *N*3-acylated dihydropyrimidine libraries / D. Dallinger, N. Yu. Gorobets, C. O. Kappe // *Mol. Divers.* – 2003. – Vol. 7, Is. 2–4. – P. 229–245.

150. Microwave-enhanced and metal-catalyzed functionalizations of the 4-aryl-dihydropyrimidone template / J. Wannberg, D. Dallinger, C. O. Kappe, M. Larhed // *J. Comb. Chem.* – 2005. – Vol. 7, Is. 4. – P. 574–583.

151. Singh K. A mild and practical method for the regioselective synthesis of N-acylated 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. New acyl transfer reagents / K. Singh, S. Singh // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, Is. 46. – P. 8143–8146.

152. Wu L. Regioselective synthesis of 6-aryl-benzo[*h*][1,2,4]triazolo[5,1-*b*]-quinazoline-7,8-diones as potent antitumoral agents / L. Wu, C. Zhang, W. Li // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 13, Is. 23. – P. 5002–5005.

153. Danagulyan G. G. Recyclization of condensed carbethoxypyrimidines accompanied by substitution of a carbon atom into the heterocycle / G. G. Danagulyan, A. D. Mkrtychyan, and G. A. Panosyan // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2005. – Vol. 41, Is. 4. – P. 485–491.

154. Synthesis of fluoroalkylated dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines and their

ring-chair isomers / M. V. Goryaeva, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin [et al.] // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 78, Is. 2. – P. 435–447.

155. Ring-chain isomerism of ethyl 7-polyfluoroalkyl-7-hydroxy-4,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylates / M. V. Pryadeina, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Commun.* – 2008. – Vol. 18, Is. 5. – P. 276–277.

156. 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Synthesis and Reactions with Electrophilic Reagents / V. M. Chernyshev, A. N. Sokolov, D. A. Khoroshkin, and V. A. Taranushich // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 44, Is. 5. – P. 715–722.

157. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-pyrimidine-6-carboxamides and their selective reduction / V. A. Chebanov, E. A. Muravyova, S. M. Desenko [et al.] // *J. Comb. Chem.* – 2006. – Vol. 8, Is. 3. – P. 427–434.

158. Coordination chemistry of substituted [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with first-row transition-metal ions: Synthesis, spectroscopy and single-crystal structure analysis / J. M. Balkaran, S. C. P. van Bezouw, J. Bruchem [et al.] // *Inorganica Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 362, Is. 3. – P. 861–868.

159. NMR properties of 5,7-disubstituted derivatives of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / A. Grodzicki, E. Szlyk, L. Pazderski [et al.] // *Magn. Reson. Chem.* – 1996. – Vol. 34, Is. 9. – P. 725–737.

160. Red and Blue Compounds Formed from Copper(II) Bromide and the Ligand 7-Isobutyl-5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine: Synthesis, Spectroscopy and Single-Crystal Structures / E. Günay, I. Mutikainen, U. Turpeinen [et al.] // *J. Chem. Crystallogr.* – 2010. – Vol. 40, Is. 11. – P. 1006–1010.

161. Design and Synthesis of Novel and Selective Phosphodiesterase 2 (PDE2a) Inhibitors for the Treatment of Memory Disorders / L. Gomez, M. E. Massari, T. Vickers [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60, Is. 5. – P. 2037–2051.

162. BTS 72664 – a Novel CNS Drug with Potential Anticonvulsant,

Neuroprotective, and Antimigraine Properties / S. L. Smith, K. S. J. Thompson, B. J. Sargent, D. J. Heal // *CNS Drug Reviews*. – 2001. – Vol. 7, Is. 2. – P. 146–171.

163. Differentiation between [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine regioisomers by 1H–15NHMBC experiments / A. Salgado, C. Varela, A.-M. G. Collazo, P. Pevarello // *Magn. Reson. Chem.* – 2010. Vol. 48, Is. 8. – P. 614–622.

164. Synthetic Versatility of β -Alkoxyvinyl Trichloromethyl Ketones for Obtaining [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / L. A. Souza, J. M. Santos, M. Mittersteiner [et al.] // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, Is. 18. – P. 3686–3695.

165. Fluoroalkyl-containing lithium β -diketonates in the synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / O. A. Kuznetsova, V. I. Filyakova, K. I. Pashkevich [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – Vol. 52, Is. 5. – P. 1190–1194.

166. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 7-(Heteroaryl)-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives / R. J. Rama Rao, A. K. S. Bhujanga Rao, K. Swapna [et al.] // *Asian. J. Chem.* – 2012. – Vol. 24, Is. 11. – P. 1837–1843.

167. Abdel-Rahman H. M. Fluorinated 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives as antimycobacterial agents / H. M. Abdel-Rahman, N. A. El-Koussi, H. Y. Hassan // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2009. Vol. 342, Is. 2. – P. 94–99.

168. Reiter J. On triazoles. VIII. The reaction of 5-amino-1,2,4-triazoles with ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate and 2-cyano-3-ethoxyacrylonitrile / J. Reiter, L. Pongo, P. Dvortsak // *J. Heterocycl. Chem.* – 1987. – Vol. 24, Is. 4. – P. 1149–1154.

169. Reactions of α -aminoazoles with diethyl benzylidenemalonate / V. V. Lipson, T. M. Karnozhitskaya, S. M. Desenko [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43, Is. 2. – P. 249–255.

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

171. Synthesis of 5-cinnamoyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones /

M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, E. G. Shvets, V. D. Orlov // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44, Is. 11. – P. 1649–1657.

172. Синтез и алкилирование диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов / М. А. Колосов, М. Д. К. Ал-Огаили, В. С. Пархоменко, В. Д. Орлов // *Химия гетероцикл. соединений* – 2013. – Т. 49, № 10. – С. 1599–1605.

173. Синтез производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1*H*,6*H*)-хиназолиндиона / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, М. Д. К. Ал-Огаили, В. Д. Орлов // *Вісник Харківського національного університету, серія «Хімія».* – 2014. – Вип. 24 (47), № 1136. – С. 82–88.

174. Synthesis and N-alkylation of diethyl 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5,6-dicarboxylates / M. A. Kolosov, M. J. K. Al-Ogaili, O. G. Kulyk, V. D. Orlov // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2015. – Т. 13, вип. 2 (50). – С. 47–51.

175. 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.

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

177. 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 [et al.] // *Synth. Commun.* – 2019. – Vol. 49, Is. 4. – P. 611–615.

178. 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 [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, Is. 12. – P. 1207–1210.

179. Jones G. The Knoevenagel Condensation / G. Jones // *Org. Reac.* – 2011. – Vol. 15 – P. 204–599.

180. Kretchmer R. A. A New Furan Synthesis / R. A. Kretchmer,

R. A. Laitar // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43, Is. 24. – P. 4596–4598.

181. Knoevenagel E. Über eine Darstellungsweise des Benzylidenacetessigesters / E. Knoevenagel // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1896. – Vol. 29. – P. 172–174.

182. Knoevenagel E. Über den Chemismus der condensierenden Wirkung des Ammoniaks und organischer Amine bei Reactionen zwischen Aldehyden und Acetessigester / E. Knoevenagel // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1898. – Vol. 31. – P. 738–748.

183. Synthesis and Reactions of Biginelli Compounds–5. Facile Preparation and Resolution of a Stable 5-Dihydropyrimidinecarboxylic Acid / Kappe C.O., Uray G., Roschger P. [et al.] // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48, Is.26. – P. 5473–5480.

184. Schnell B. Synthesis and reactions of Biginelli-compounds. Part 23. Chemoenzymatic syntheses of enantiomerically pure 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / Schnell B., Krenn W., Faber K., Kappe C.O. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. – 2000. – Is. 24. – P. 4382–4389.

185. Колосов М. А. 4-Арил-5-ацетил-3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-оны: реакционная способность и методы получения : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Колосов Максим Александрович; Харьков. нац. ун-т имени В. Н. Каразина. – Харьков, 2007. – 133 с.

186. Кулык О. Г. Функционализация дигидропроизводных пиримидин-2(1*H*)-она и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Кулык Олеся Геннадьевна; Харьков. нац. ун-т имени В. Н. Каразина. – Харьков, 2014. – 149 с.

187. Ал-Огаили М. Д. К. Функционализированные производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-а]-пиримидинов : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Ал-Огаили Муатаз Джавад Кадхим; Харьков. нац. ун-т имени В. Н. Каразина. – Харьков, 2015. – 124 с.

188. Кулык О. Г. Метоксиметилирование 5-ацетил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она / О. Г. Кулык, М. А. Колосов, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету. Серія «Хімія». – 2011. –

Вип. 20 (43). – С. 59–63.

189. A simple and efficient one-pot synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, D. A. Beloborodov, V. D. Orlov // *J. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 37, Is. 1. – P. 115–118.

190. Колосов М. А. Алкилирование производных 5-ацетил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-тиона / Колосов М. А., Орлов В. Д., Васильева Ю. М. // *Вісник Харківського національного університету. Серія «Хімія».* – 2006. – Вып. 14 (37). – С. 69–73.

191. Функционализованные производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидина и их тетразольных аналогов / Е. Г. Швець, Д. А. Мануенков, 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.

192. 4,7-Дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідини: синтез та функціоналізація / О. Г. Швець, Д. О. Мануєнков, О. Г. Кулик [et al.] // *Львівські хімічні читання – 2015 : XV наукова конференція, 24–27 травня 2015 р. : тези доп.* – Львів, 2015. – У53. – С. 63.

193. 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.

194. Швець О. Г. 6-Функціоналізовані похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-а]-піримідинів / О. Г. Швець, 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.

195. Пешекерова М. С. Практические работы по органической химии с уклоном в химию терпенов / М. С. Пешекерова – Ленинград : ГХТИ. – 1932. – 80 с.

196. Юрьев Ю.К. Практические работы по органической химии. Выпуск I–II / Ю.К. Юрьев. – Москва : МГУ. – 1964 – 420 с.

197. Органикум. В 2 т.: пер. с нем. / Х. Беккер, Р. Беккерт, В. Бергер, К. Гевальд и др. – Москва : Мир, 2008. – Т. 2 – 488 с.

198. Швець Е. Г. Синтез низкомолекулярних билдинг-блоков на основе азолопиримидинов / Е. Г. Швець, 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

199. «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 [et al.] // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles in memoriam of Prof. Valeriy Orlov : 8th International conference, 12–16 November, 2018 : abstr. – Kharkiv, 2018. – P. 49.

200. 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.

201. Olah G. A. Carbanions. 5. Preparation and 1H and 13C NMR Spectroscopic Structural Study of the 4-Hydridopyridyl Anion and 4,4'-Bis(hydrido-pyridyl) Dianion. Absence of Homoazacyclopentadienyl Ion Character / G. A. Olah, R. J. Hunadi // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46, Is. 4. – P. 715–718.

202. Doebner, O. Ueber die der Sorbinsäure homologen, ungesättigten Säuren mit zwei Doppelbindungen / O. Doebner // Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1902. – Vol. 31, Is. 1. – P. 1136–1147.

203. Серрей А. Справочник по органическим реакциям / пер. с англ. М. Н. Ефимова, О. Н. Камышан и Э. М. Бамдас; под редакцией и с дополнениями докт. хим. наук Н. С. Вульфсона. – 2-е издание, уточнённое и дополненное. – Москва : Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1962. – 300 с.

204. 1-N-Acylamino-1,3-dienes from 2,4-pentadienoic acids by the curtius rearrangement: benzyl trans-1,3-butadiene-1-carbamate / P. J. Jessup, C. B. Petty,

J. Roos, L. E. Overman // *Org. Synth.* – 1988. – Coll. Vol. 6. – P. 95.

205. Методы получения химических реактивов и препаратов. – Москва: ИРЕА, 1971. – Вып. 23. – 179 с.

206. Успехи органической химии. В 2 т. – Москва : Мир, 1964. – Том 2. – 475 с.

207. 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.

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

209. Синтез ацилметансульфамидов по реакции Кляйзена / Е. Г. Швец, 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.

210. 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.

211. 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.

212. 13. Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols / K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon // *J. Chem. Soc.* – 1946. – P. 39–45.

213. The chemistry of the triterpenes. Part XIII. The further characterisation of

polyporenic acid A / R. G. Curtis, S. Heilbron, E. R. H. Jones, G. F. Woods // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 457–464.

214. The chemistry of the triterpenes and related compounds. Part XVIII. Elucidation of the structure of polyporenic acid C / A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemin // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 2548–2560.

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

216. Титце Л. Препаративная органическая химия : пер. с нем. / Л. Титце, Т. Айхер. – Москва : Мир, 1999. – 704 с.

217. Либ Г. Синтез органических препаратов из малых количеств веществ. Лабораторный практикум / Г. Либ, В. Шенигер. – Ленинград : Госхимиздат, 1957. – 163 с.

218. Платэ А. Ф. Синтез органических препаратов. Сборник 3. / А. Ф. Платэ, Б. А. Казанский. – Москва : Иностранная литература, 1952. – 581 с.

219. Structure and nucleophilic behaviour of secondary and tertiary linear enamino sulfones / Cristina Forzato, Fulvia Felluga, Valentina Gombac [et al.] // *ARKIVOC.* – 2003. – Vol. 2003, Is. 14. – P. 210–214.

220. A Useful Pd-Catalyzed Negishi Coupling Approach to Benzylic Sulfonamide Derivatives / G. Zhou, P. Ting, R. Aslanian, J. J. Piwinski // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, Is. 12. – P. 2517–2520.

221. Photoredox-Catalyzed Generation of Sulfamyl Radicals: Sulfonamidation of Enol Silyl Ether with Chlorosulfonamide / Q. Luo, R. Mao, Y. Zhu, Y. Wang // *J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 84, Is. 21. – P. 13897–13907.

222. Sheldrick G. M. A Short History of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect.* – 2008. – A64. – P. 112–122.

223. Sheldrick G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect.* – 2015. – A71. – P. 3–8.

**ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Синтез ацилметансульфамидов 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-а]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(1H)-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(О)R-7-арил-5-метил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-а]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. Мануенков, 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. Функционализованные производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидина и их тетразольных аналогов / **Е. Г. Шве́ц**, Д. А. Мануенков, 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-а]піримідини: синтез та функціоналізація / **О. Г. Шве́ць**, 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 / **Е. Н. 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. **Шве́ць О. Г.** 6-Функціоналізовані похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]-піримідинів / О. Г. Шве́ць, 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. Шве́ц**, 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 // Проблемы 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 -кетосульфов / 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, А. 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. Подворотня // 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.