

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

УДК 541.35



До захисту допускаю

Завідувач кафедри

«18» грудня 2023 р. д.х.н., проф. А. О. Дорошенко

**ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 5-МЕТИЛ-6-АЦЕТИЛ-7-АРОЇЛПОХІДНИХ
1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-a] ПІРИМІДИНУ**

Кваліфікаційна робота магістра

II курсу хімічного факультету



МАКСИМА В'ЯЧЕСЛАВОВИЧА

МИХАЙЛЕНКА

Науковий керівник



д.х.н., проф. Н. М. Колос

ХАРКІВ 2023

РЕФЕРАТ

Обсяг роботи становить 22 сторінки. Робота містить 7 схем, 1 таблицю та 20 літературних джерел.

Об'єкт дослідження: Багатокомпонентні синтези азотовмісних гетероциклів; вплив умов проведення реакції на структуру кінцевого продукту

Мета роботи: вивчити вплив різних методів активації реакції на структуру продуктів реакції.

Результати роботи та їх новизна: Проведені багатокомпонентні реакції 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну з ароматичними альдегідами і піровиноградною кислотою із застосуванням термічного нагріву та використанням ультразвукової активації за кімнатної температури у тому ж розчиннику. Показано перспективність синтезу нових гетероциклічних сполук цього класу, які прогнозовано мають широкий спектр біологічної активності.

Ключові слова: 3-(МЕТИЛТІО)-1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-АМІН; БАГАТОКОМПОНЕНТНА РЕАКЦІЯ; УЛЬТРАЗВУКОВА АКТИВАЦІЯ; ПІРОВИНОГРАДНА КИСЛОТА; ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ.

ABSTRACT

This work is 24 pages. It contains 7 schemes, 1 table and 20 different literature sources.

Object of research: Multicomponent synthesis of nitrogen-containing heterocycles; the dependence of the final product on the conditions of the reaction.

Purpose: Studying selectivity of multicomponent reactions including 5-amino-3-methylthio-1,2,4-triazole, aromatic aldehydes and pyruvic acid using different reaction activation routes.

Results and novelty: The multicomponent reactions of 5-amino-3-methylthio-1,2,4-triazole with aromatic aldehydes and pyruvic acid were studied using conventional thermal heating and ultrasonic activation at room temperature. Under conventional heating, dihydrotriazolopyrimidine derivatives form in both two- and three-component treatments. In the case of ultrasonic activation, the multicomponent reaction led to the formation of 7-hydroxytetrahydrotriazolopyrimidines.

KEY WORDS: 5-AMINO-3-(METHYLTHIO)-1,2,4-TRIAZOLE; MULTICOMPONENT REACTION; ULTRASONICATION; PYRUVIC ACID; HETEROCYCLIZATION.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
1.1 Багатокомпонентні реакції	7
1.2 Історична довідка та деякі приклади БКР	7
1.3 Природа БКР	8
1.4 Використання та перспективи застосування БКР	10
2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	12
2.1 Вступ	12
2.2 Результати та огляд.....	13
2.1 Обладнання, що використовувалось.....	15
2.2 Загальні методики синтезу	16
2.4.1 Метод А	16
2.4.2 Метод С.....	16
2.4.3 Метод В.....	16
2.5 Властивості отриманих речовин та їх аналіз.....	17
3. ВИСНОВКИ	Error! Bookmark not defined.
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	21

ВСТУП

Швидкий розвиток спеціалізованих областей органічної хімії, таких як комбінаторна та медична хімія, які спрямовані головним чином на відкриття нових потенційно активних сполук, призвів до потреби в орієнтованому на хімічну різноманітність в синтезі та створенні різноманітних бібліотек сполук. Багатокомпонентні реакції, які з'єднують принаймні три відносно простих будівельних блоки в реакції в одну цільову молекулу, є одним із найпотужніших способів досягнення різноманітності та складності органічних сполук за обмежену кількість етапів реакції. Через їх тандемний характер, а в деяких випадках, із застосуванням поліфункціональних вихідних матеріалів, БКР часто можуть проходити в кількох напрямках. В результаті неоптимізовані з точки зору селективності БКР можуть давати суміші продуктів.

З іншого боку, налаштування селективності БКР (шляхом активації однієї з можливих послідовностей тандемних реакцій або конкретного реакційного центру поліфункціонального реагенту) є потужним методом перемикання таких реакцій між кількома шляхами з метою отримання великої кількості кінцевих сполук (продуктів) з обмеженої кількості структурних класів вихідних речовин.

Виходячи з усіх цих фактів, вирішено було провести БКР за участю 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-триазол-5-аміну, піровиноградної кислоти та ароматичних альдегідів.

Похідні піримідину та їх аналоги, що містять атом сульфуру, привертають велику увагу через широкий спектр біологічної активності, що включає антибактеріальну, протизапальну, знеболювальну, протипухлинну, протимікробну, протиінфекційну та протигрибкову дії.

У нашій попередній роботі багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-тріазолу з ароматичними альдегідами та пірвіноградною кислотою (арилпірвіноградними кислотами) розглядалися з точки зору їх селективності та молекулярної різноманітності. В залежності від структури реагентів, розчинника, температурного режиму та методу активації були утворені різні типи гетероциклів. Зокрема, було описано різноманітні підходи, засновані на реакції 3-аміно-1,2,4-тріазолу, ароматичних альдегідів і пірвіноградної кислоти для синтезу дигідротріазолопіримідин-5-карбонових (**I**), 7-гідрокситетрагідропіримідин-7-карбонових (**II**), бензотриазолоксадіазоцин-5-карбонових кислот (**III**); 3-гідрокситріазолілдигідропіролонів **IV** (Схема 1).

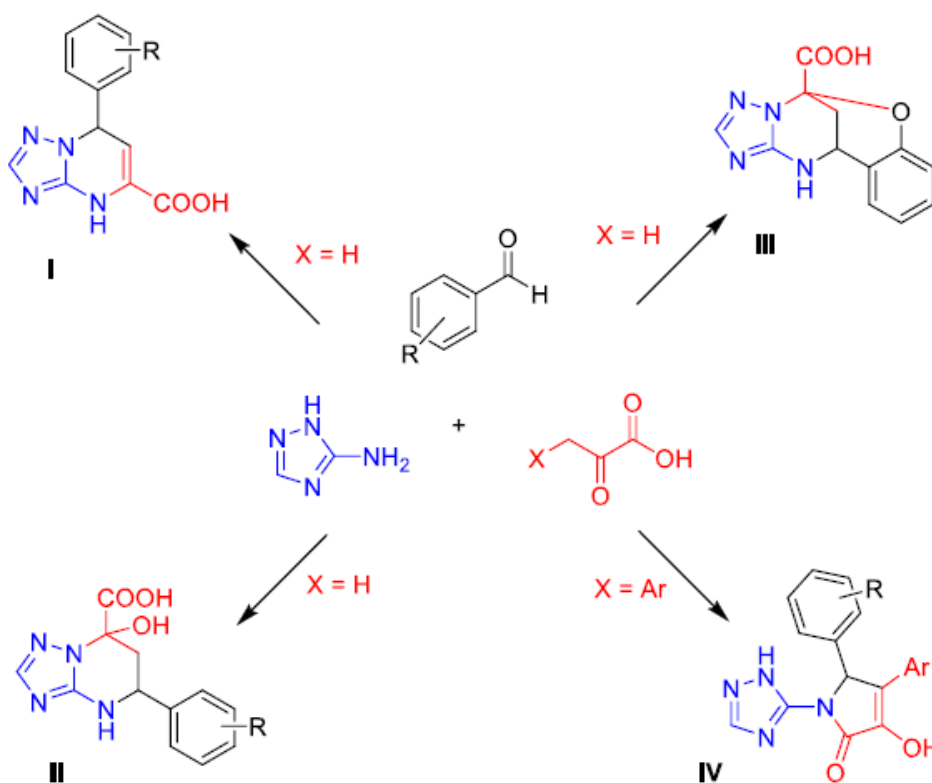


Схема 1. Різноманітність реакцій гетероциклізації 3-аміно-1,2,4-тріазолу з альдегідами та пірвіноградними кислотами.

Таким чином, застосування неklasичних методів активації, таких як ультразвукова обробка та мікрохвильове опромінення, виявилось зручним інструментом для проведення контрольованих багатокомпонентних реакцій.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Багатокомпонентні реакції

В органічній хімії багатокомпонентні реакції (БКР) — це реакції сполучення, в яких три або більше комерційно доступних вихідних речовин реагують з утворенням продукту, де, в основному, всі або більшість атомів беруть участь у новоутвореному продукті.

У БКР продукт збирається відповідно з каскадом елементарних хімічних реакцій. Таким чином, існує мережа реакційних рівноваг, які, нарешті, перетікають у незворотний етап, що веде до синтезу продукту. Завдання полягає у проведенні БКР таким чином, щоб мережа попередньо врівноважених реакцій сприяла синтезу основного продукту і не давала побічних. Результат, звісно, залежить від умов реакції: розчинника, температури, каталізатора, концентрації, агрегатного стану вихідних речовин і наявних функціональних груп. Такі міркування мають важливе значення у зв'язку з розробкою та відкриттям нових БКР.

1.2 Історична довідка та деякі приклади БКР

Багатокомпонентні реакції відомі понад 150 років. Першою документальною багатокомпонентною реакцією був синтез α -аміноціанідів Штрекером у 1850 році, з яких можна було отримати α -амінокислоти. (Схема 3)

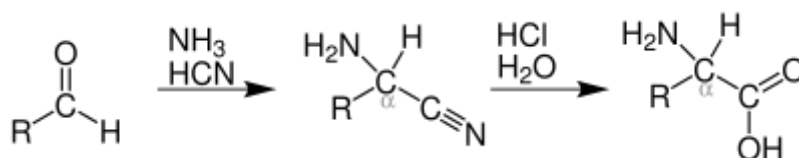


Схема 3. Синтез амінокислот за Штрекером

Однак з часом, з розробкою нових БКР, з'явилася можливість синтезувати і більш складні природні продукти. Наприклад, реакція Пассеріні – за участю ізоціаніду, альдегіду (або кетону) і карбонової кислоти з утворенням α -ацилоксиаміду (Схема 4). Ця реакція була опробована в синтезі азиноміцину – антибіотика.

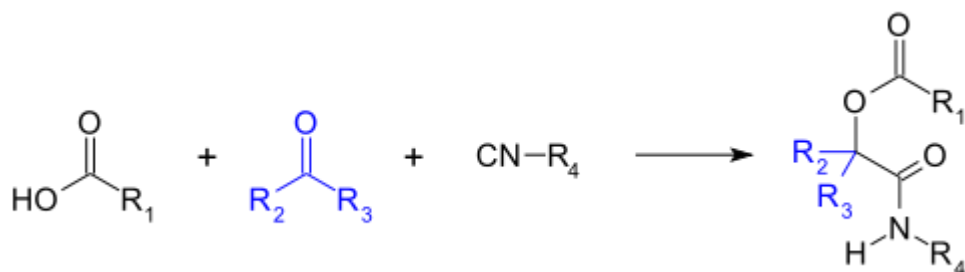


Схема 4. Реакція Пассеріні

Реакція Угі – багатокомпонентна реакція утворення N-ацил-амінокислоти у результаті взаємодії аміну, карбонової кислоти, альдегіду та ізонітрилу. (Схема 5) Вона знайшла застосування в синтезі антибіотика біцикломіцину та синтезі токсину дизиденіну, а також була використана для синтезу 2-оксазолінів - важливих фармакофорів у біологічно активних молекулах.

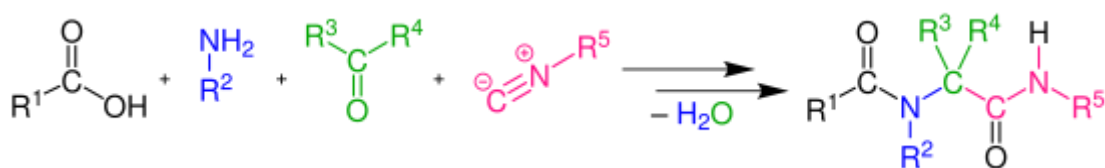


Схема 5. Реакція Угі

1.3 Природа БКР

Точну природу цього типу реакції досить часто важко оцінити. Так, у теорії зіткнень одночасна взаємодія трьох або більше різних молекул має низьку

вірогідність, тому ці реакції, швидше за все, включають серію бімолекулярних реакцій.

Сьогодні існує безліч БКР, однак реакції з використанням ізоціанідів використовуються найчастіше. Вважається, що вони демонструють резонанс між чотиривалентними та двовалентними формами карбону у функціональній групі. Це спонукає ізоціанідну групу зазнавати як електрофільних, так і нуклеофільних реакцій, який потім перетворюється на форму C^{IV} у результаті екзотермічної реакції.

Таким чином, ми бачимо що в залежності від умов проведення трикомпонентних конденсацій можна синтезувати похідні триазоло[1.5-а]дигідропіримидину, що вміщують карбоксильну групу в положенні 5 біциклу (сполуки типу 4) або похідні триазоло[1.5-а]тетрагідропіримидину з карбоксильною групою в положенні 7. (Сполуки типу 5), які не зазнають дегідратації в ході реакції. Втім, нездатність до дегідратації таких похідних відома в літературі.

Вірогідним шляхом синтезу сполук(повна назва) є утворення в ході реакції ариліденпіровиноградних кислот - типова реакція Кляйзена за участю ароматичних альдегідів та метильної групи піровиноградної кислоти внаслідок підвищеної кислотності цих протонів. Наступним кроком є нуклеофільне приєднання 3-аміно 5-метилтіотріазолу за активованим подвійним зв'язком. Нуклеофільне приєднання проходить за участю іміногрупи амінотіола. Зауважимо, що аміногрупа, яка є амідною за своєю природою, не приймає участі в цій стадії. В свій час такий хід реакції був підтверджено в реакції 3-амінотріазолу з бензоїлакриловими кислотами. Подальша ендо-тригональна циклізація супроводжується елімінуванням молекули води і приводить до виділення сполук типу 4.

Утворення сполук 5 проходить дещо іншим шляхом. Можна уявити як мінімум 2 можливих механізми.

Шлях А - це нуклеофільне приєднання 3-аміногрупи за активованим подвійним зв'язком ариліденпіровиноградних кислот та наступна циклізація..

Першою стадією **варіанту В** є синтез проміжного азометину за участю ароматичних альдегідів та 3-аміотріазолу. Подальші перетворення включають утворення єнольної форми піровиноградної кислоти, її електрофільне приєднання за азометиновим зв'язком та конденсація з утворенням термодинамічно стабільного шестичленного циклу.

Менш вірогідним є шлях нуклеофільного приєднання за карбонільною групою ариліденпіровиноградних кислот з формуванням тетрагідропіримідинового фрагмента.

Тобто, на сьогоднішній день шляхи синтезу сполук типу 5 потребують додаткових досліджень.

1.4 Використання та перспективи застосування БКР

У зв'язку із зростаючим інтересом до біологічно активних молекул застосування багатокомпонентних реакцій (БКР) для створення бібліотек невеликих за молекулярною масою лікоподібних молекул розвивається дуже інтенсивно.

Важливо враховувати, що комбінації БКР в одній колбі, наприклад, якщо один або кілька реагентів додають через деякий час без виділення проміжних продуктів, теж відносяться до БКР і тільки збільшують різноманітність та потенційну користь реакції. Порівняно з традиційними багатостадійними синтезами БКР мають низку очевидних переваг. «Ідеальний синтез» повинен приводити до бажаного продукту через мінімальну кількість стадій, мати високі виходи і не вимагати реагентів, шкідливих для навколишнього середовища.

У реальному житті на ефективність хімічної реакції впливають багато параметрів: час реакції, трудомісткість, вартість реагентів, загальний вихід, простота апаратного оформлення, а також безпека процесу. З урахуванням цих чинників ефективність багатостадійних синтезів значно знижується зі збільшенням кількості стадій, тоді як БКР найчастіше позбавлені більшості недоліків багатостадійних синтезів. Висока «атомна економічність» і «малостадійність» роблять БКР кращими при плануванні синтезу, ніж

використання багатостадійних підходів. Крім того, при використанні БКР значно скорочується кількість витратних розчинників та енергії, що, безумовно, приводить БКР у відповідність до принципів «зеленої» хімії.

Таким чином БКР, безумовно, є найбільш успішним класом реакцій, що ведуть до забезпечення високої структурної різноманітності та молекулярної складності за одну синтетичну стадію. В рамках пошуку біологічно активних структур, що триває, отримана структурна різноманітність дозволяє швидко досліджувати великий масив інформації. Не дивно, що за останні кілька десятиліть набула розвитку розробка МКР, що є основою синтезу лікарських засобів та природних молекул, різних гетероциклічних сполук тощо.

2. ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Вступ

Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-тріазолу з ароматичними альдегідами та пірвіноградною кислотою (арилпірвіноградними кислотами) вже розглянуто в літературі з точки зору їх селективності та молекулярної різноманітності. Так, в залежності від структури реагентів, обраного розчинника, температурного режиму та методу активації реакції утворювалися різні типи гетероциклів. Зокрема, описано багатокомпонентні підходи, засновані на реакції 3-аміно-1,2,4-тріазолу, ароматичних альдегідів і пірвіноградної кислоти для синтезу дигідротріазолопіримідин-5-карбонових кислот **I**, 7-гідрокситетрагідропіримідин-7-карбонової кислоти **II**, бензотріазолоксадіазоцин-5-карбонової кислоти **III** і 3-гідрокситріазололілдігідропіролони **IV** (Схема 6). Знайдено умови реакції для селективного синтезу кожної з цих сполук (**I-IV**).

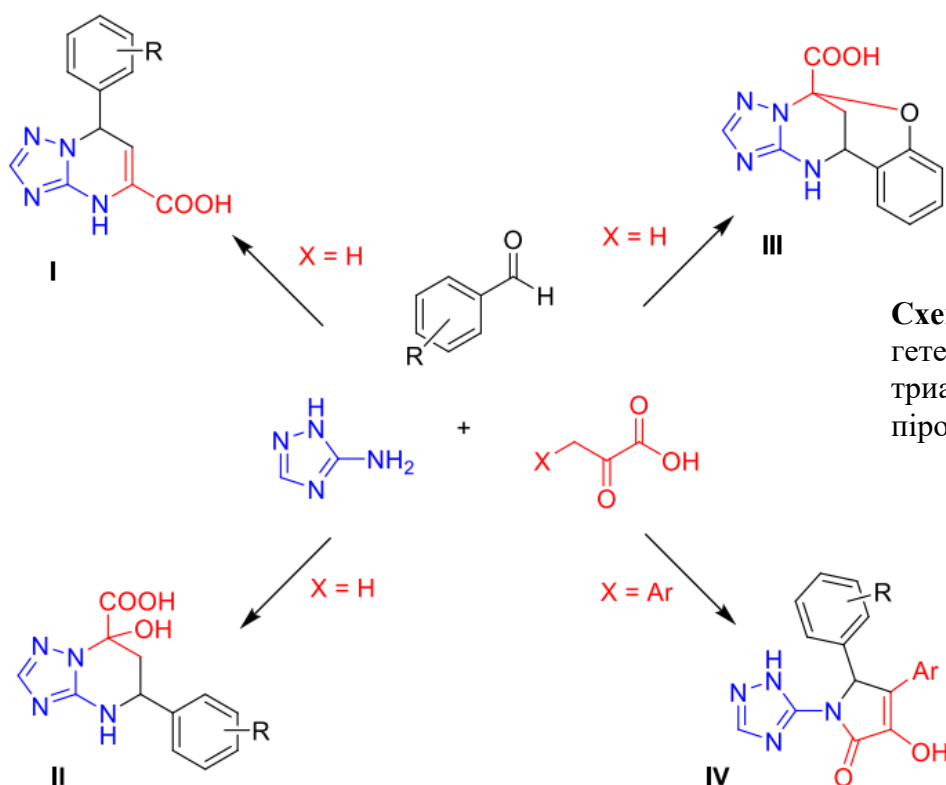


Схема 6. Різноманітність гетероциклізацій 3-аміно-1,2,4-тріазолу з альдегідами та пірвіноградними кислотами.

Некласичні методи активації, такі як ультразвукова обробка та мікрохвильове опромінення, виявилися зручними інструментами для керованого проведення багатокомпонентних реакцій.

Щодо потенційних можливостей застосування отриманих гетероциклів: антибактеріальна активність продуктів БКР також широко досліджувалась. Так, грампозитивні бактерії (*B. subtilis* і *S. aureus*) продемонстрували чутливість до досліджуваних речовин, але тільки в найвищих концентраціях; деякі речовини виявляли пробіотичну активність. Азолоазинові частини, зокрема азолопіримідини, є структурними аналогами пуринових основ, які мають підструктуру, що проявляє протиракову (тіогуанін, фопурин) або противірусну (ацикловір, ганцикловір, фамцикловір) активність. Також є багато повідомлень про широкий спектр біологічної активності незаміщеного тріазолопіримідину: протимікробна, протигрибкова та гіпоглікемічна активності; серцево-судинна активність, покращення навчання, інгібування ботулінічного токсину C_2 тощо.

На основі всіх цих фактів було вирішено провести БКР за участі 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну, піровиноградної кислоти і ароматичних альдегідів щоб отримати нові похідні тріазолопіримідину, які прогнозовано матимуть біологічну активність. Окрім того в процесі роботи були синтезовані та описані сполуки, за якими не було жодних літературних даних.

2.2 Результати та огляд

Тип кінцевого гетероциклу, що утворюється в багатокомпонентній реакції між ароматичними альдегідами та піровиноградною кислотою, залежить від умов реакції – звичайного нагрівання або ультразвукової активація. Зокрема, встановлено, що трикомпонентна реакція еквімолярної суміші 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну (**1**), ароматичних альдегідів **2a-d** та піровиноградної кислоти (**3**) при звичайному нагріванні зі зворотним холодильником в крижаній оцтовій кислоті протягом 4 годин вело до утворення дигідропіримідинового кільця і, таким чином, 2-(метилтіо)-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло [1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти **4a-d** були виділені як єдині продукти взаємодії із задовільними виходами (схема 7, метод А, табл. 1).

З іншого боку, багатокомпонентна реакція тих самих вихідних речовин **1**, **2a-d** і **3** в крижаній оцтовій кислоті під час ультразвукової обробки за кімнатної

температури протягом 2 годин привела до утворення 7-гідрокси-2-(метилтіо)-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло-[1,5-а]піримідин-7-карбонових кислот **5a-d** (схема 7, метод В та таблиця 1). Механічне перемішування при кімнатній температурі також дозволило синтезувати сполуки **5a-d**. Однак ця процедура вимагала більшого часу реакції (приблизно 30 год), а вихід і чистота продуктів були значно нижчими.

Слід зазначити, що дигідропіразолопіримідинкарбонові кислоти **4** також утворювалися послідовно. Лінійний шлях синтезу включав два етапи:

- синтез ариліденпіровиноградних кислот **6a, 6b** починаючи з відповідного ароматичного альдегіду **2** та піровиноградної кислоти **3**;
- їх подальшу гетероциклізацію 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміном **1** в крижаній оцтовій кислоті при звичайному нагріванні протягом 30 хв дали дигідропіразолопіримідинкарбонові кислоти **4a,b** (схема 7, метод С).

Таким чином, кінцеві продукти реакції **4** були ідентичними сполукам, виділеним із багатокомпонентної реакції (схема 7, метод А) з близькими виходами (Табл.1).

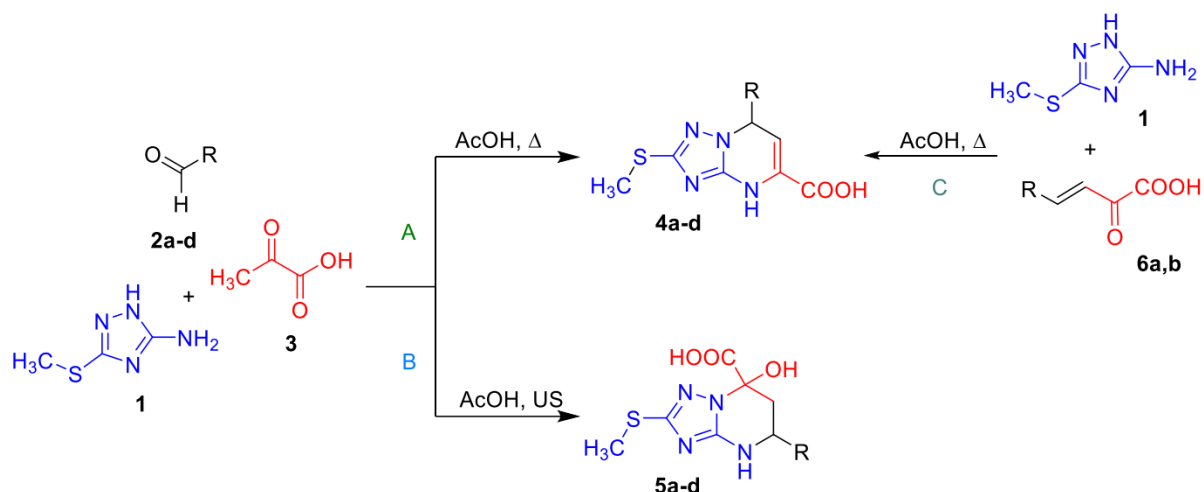


Схема 7. Керування реакціями гетероциклізації 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну з ароматичними альдегідами та піровиноградною кислотою шляхом варіювання умов проведення реакції.

2.1 Обладнання, що використовувалось

Температури плавлення визначали за допомогою аналогового апарату Кофлера і не коригувались. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записували в ДМСО- d_6 при 400 МГц (100 МГц для ^{13}C ЯМР) за допомогою спектрометра Varian MR-400. Мас-спектри вимірювали приладом Shimadzu GCMS-2020 (енергія іонізації 70 еВ) методом прямого входу (DI).

Таблиця 1. Інформація щодо вихідних та кінцевих сполук **4a-d**, **5a-d**, **6a,b**

№	Вихідні речовини		Час реакції (години)	Метод (див. Схему 7)	Умови Δ або US	Продукт	Вихід (%)
	Шифр	R					
1	2a	C_6H_5	4	A	Δ	4a	37
2	2b	4-Cl- C_6H_4	4	A	Δ	4b	64
3	2c	4- CH_3O - C_6H_4	4	A	Δ	4c	44
4	2d	4- COOCH_3 - C_6H_4	4	A	Δ	4d	43
5	2a	C_6H_5	2	B	US	5a	67
6	2b	4-Cl- C_6H_4	2	B	US	5b	40
7	2c	4- CH_3O - C_6H_4	2	B	US	5c	69
8	2d	4- COOCH_3 - C_6H_4	2	B	US	5d	64
9	6a	4-Cl- C_6H_4	0.5	C	Δ	4b	40
10	6b	4- CH_3O - C_6H_4	0.5	C	Δ	4c	43

Ариліденпіровиноградні кислоти **4a-b** синтезовано за літературною методикою. 3-(Метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-амін (**1**), 2-оксопропанова кислота (**2**) і заміщені альдегіди (**3a-d**) були комерційно доступними і були придбані в компанії Merck.

2.2 Загальні методики синтезу

2.4.1 Метод А

Загальна процедура синтезу 2-(метилтіо)-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5a]піримідин-5-карбонових кислот (**4a-4d**). Розчиняють 100 мг (0,77 ммоль) 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну (**1**) у крижаній АсОН (2 мл), потім додають (0,77 ммоль) 2-оксопропанової кислоти і відповідний альдегід (0,77 ммоль, **2a-2d**). Суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 4 годин, потім охолоджують і залишають стояти протягом ночі. Після цього отриманий осад відфільтровують і сушать на повітрі. Зовнішній вигляд продукту – безбарвна тверда речовина.

2.4.2 Метод С

Сполуки **4b** і **4c** були також отримані двокомпонентною реакцією з відповідних ариліденпіровиноградних кислот **6a-b** та 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну (**1**). Розчиняють в 2 мл крижаної АсОН 100 мг (0,77 ммоль) 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну (**1**), потім додають відповідну 2-оксо-4-арилбут-3-енову кислоту (**6a-b**). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 30 хв, потім охолоджують і залишають на ніч. Після цього отриманий осад фільтрують і сушать на повітрі, отримуючи безбарвну тверду речовину.

2.4.3 Метод В

Загальна процедура синтезу 2-(метилтіо)-7-арил-4,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5a]піримідин-5-карбонових кислот (**5a-5d**). Розчиняють в 2 мл крижаної АсОН 100 мг (0,77 ммоль) 3-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну (**1**),

потім додають відповідний альдегід (**2a-d**; 0,77 ммоль) і піровиноградну кислоту (0,77 ммоль).

Суміш поміщають в ультразвукову ванну на 120 хв (2 години), потім витримують впродовж ночі. Після цього отриманий осад відфільтровують і сушать на повітрі, отримуючи безбарвну тверду речовину.

2.5 Властивості отриманих речовин та їх аналіз

Структуру гетероциклічних карбонових кислот **4a-d** і **5a-d** встановлено за допомогою спектральних даних MS, ^1H та ^{13}C ЯМР.

Для спектрів ЯМР ^1H 2-(метилтіо)-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонових кислот **4a-d** характерні такі сигнали. Проявляється розширений синглет групи NH (9.82-9.99 м.ч.), сигнали ароматичних протонів та функціональних груп, дублет СН протона в положенні 7 гетероциклу (6.12-6.30 м.ч, $J = 3.9$ Гц), дублет 6-СН-протона в області 5.72-5.77 м.ч. ($J = 3.7$ Гц), синглет метильної групи при 2.38-2.39 м.д.

Спектри ЯМР ^1H 7-гідрокси-2-(метилтіо)-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]-тріазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти **5a-d** демонструють розширений сигнал протона NH при $\delta = 7.78-7.94$ м.ч., синглет метильної групи в області 2.42-2.43 м.ч, мультиплет протонів 5-Н дигідроциклу з $\delta = 4.54-4.80$ м.ч, мультиплет протонів метиленової групи при 2.03-2.41 м.ч., сигнали ароматичних протонів, а також сигнали протонівмісних замісників.

Структуру сполук **4a-d** і **5a-d** було додатково підтверджено порівнянням їх спектрів ЯМР ^1H з літературними даними для подібних піримідинів. MS та ^{13}C ЯМР також узгоджуються із запропонованими структурами.

(4a) 2-(метилтіо)-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонова кислота:

Вихід: 27 мг, 37%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 259–261 °С. ^1H ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.86$ (s, 1H, NH), 7.15-7.42 (m, 5H, ArH), 6.18 (d, $J = 3.9$

Hz, 1H), 5.77 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H, SCH₃). Розраховано для C₁₃H₁₂N₄O₂S: C, 54.16; H, 4.20; N, 19.43. Знайдено: C, 54.08; H, 4.27; N, 19.51.

(4b) *7-(4-хлорфеніл)-2-(метилтіо)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонова кислота:*

Вихід: 76 мг, 64%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 285–287 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9.89 (s, 1H, NH), 7.20-7.46 (m, 4H, ArH), 6.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 5.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH), 2.39 (s, 3H, SCH₃).

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 163.7; 159.9; 150.6; 140.6; 133.9; 129.8; 129.7; 128.5; 106.9; 59.6; 14.4. Розраховано для C₁₃H₁₁ClN₄O₂S: C, 48.38; H, 3.44; N, 17.36. Знайдено: C, 48.25; H, 3.47; N, 17.39.

(4c) *7-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-карбонова кислота:*

Вихід: 106 мг, 44%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 273–275 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9.82 (s, 1H, NH), 6.87-7.18 (m, 4H, ArH), 6.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 5.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 2.39 (s, 3H, S-CH₃). Розраховано для C₁₄H₁₄N₄O₃S: C, 52.82; H, 4.43; N, 17.60. Знайдено: C, 52.72; H, 4.51; N, 17.65.

(4d) *7-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-2-(метилтіо)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-піримідин-5-карбонова кислота:*

Вихід: 120 мг, 43%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 255–257 °C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 9.99 (s, 1H, NH), 7.32-8.02 (m, 4H, ArH), 6.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H, CH), 5.78 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, S-CH₃). Розраховано для C₁₅H₁₄N₄O₄S: C, 52.02; H, 4.07; N, 16.18. Знайдено: C, 51.96; H, 4.16; N, 16.25.

(5a) *7-гідрокси-2-(метилтіо)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота:*

Вихід: 160 мг, 67%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 152–154 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6); δ = 7.84 (s, 1H, NH), 7.26-7.66 (m, 5H, ArH), 4.57-4.70 (m, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, S-CH₃), 2.04–2.32 (m, 2H, CH₂). Розраховано для C₁₃H₁₄N₄O₃S: C, 50.97; H, 4.61; N, 18.29. Знайдено: C, 50.87; H, 4.66; N, 18.32.

(5b) *7-гідрокси-5-(4-хлорфеніл)-7-гідрокси-2(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло [1,5a]піримідин-7-карбонова кислота:*

Вихід: 115 мг, 40%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 169–171 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6); δ = 8.07 (s, 1H, NH), 6.89-7.51 (m, 4H, ArH), 4.59-4.70 (m, 1H, CH), 3.06 (s, 3H, O-CH₃), 2.42 (s, 3H, SCH₃), 2.04–2.32 (m, 2H, CH₂). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ = 170.6; 159.4; 158.1; 155.4; 133.1; 128.2; 114.4; 81.6; 55.6; 50.8; 42.4; 13.9. Розраховано для C₁₃H₁₃ClN₄O₃S: C, 45.82; H, 3.85; N, 16.44. Знайдено: C, 45.76; H, 3.91; N, 16.52.

(5c) *7-гідрокси-5-(4-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло-[1,5-a]- піримідин-7-карбонова кислота:*

Вихід: 63 мг, 24%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 168–170 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7.79 (s, 1H, NH), 6.88-7.41 (m, 4H, Ar), 4.54-4.63 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 2.42 (s, 3H, SCH₃), 2.03–2.31 (m, 2H, CH₂). Розраховано для C₁₄H₁₆N₄O₄S: C, 49.99; H, 4.79; N, 16.66. Знайдено: C, 50.07; H, 4.76; N, 16.71.

(5d) *7-гідрокси-5-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4] триазоло[1,5-a]піримідин-7-карбонова кислота:*

Вихід: 179 мг, 64%; Безбарвна тверда речовина; т.пл. 159–161 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 7.74 (s, 1H, NH), 7.46-8.20 (m, 4H, Ar), 4.68-4.80 (m, 1H, CH), 3.90 (s, 3H, O-CH₃), 2.43 (s, 3H, SCH₃), 2.13–2.41 (m, 2H, CH₂). Розраховано для C₁₅H₁₆N₄O₅S: C, 49.44; H, 4.43; N, 15.38. Знайдено: C, 49.36; H, 4.51; N, 15.41.

3. ВИСНОВКИ

Проведені багатокомпонентні реакції 5-аміно-3-метилтіо-1,2,4-тріазолу з ароматичними альдегідами та піровиноградною кислотою із застосуванням звичайного термічного нагріву або при використанні ультразвукової активації при кімнатній температурі у тому ж самому розчиннику.

При звичайному нагріванні в оцтовій кислоті утворювались 2-(метилтіо)-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло-[1,5-а]піримідин-5-карбонові кислоти, як в трикомпонентній реакції, так і при послідовному введенні реагентів, шляхом попереднього синтезу ариліденпіровиноградних кислот.

У випадку ультразвукової активації багатокомпонентна реакція в оцтовій кислоті за кімнатної температури приводила до утворення 7-гідрокси-2-(метилтіо)-5-арил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло-[1,5-а]-піримідин-7-карбонових кислот.

Подальше вивчення особливостей утворення даних речовин має суттєве фундаментальне значення для детального розуміння механізмів формування азолазинових систем, що є важливим для цілеспрямованого синтезу гетероциклічних систем, які мають заздалегідь задані властивості. Також показано перспективність синтезу нових гетероциклічних сполук цього класу, які прогнозовано проявлятимуть біологічну активність.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yana I. Sakhno, Maksym V. Mykhailenko, Maksim A. Kolosov, Elena H. Shvets, Vladimir I. Musatov, Natalia V. Chorna, Sergey M. Desenko and Valentyn A. Chebanov. Condition-based switching the multicomponent reactions of 5-amino-3-(methylthio)-1,2,4-triazole, aromatic aldehydes, and pyruvic acid. Ukr. Bioorg. Acta, 2020, Vol. 15, N 2, 22-26.
2. Wang, H.; Lee, M.; Peng, Z.; Blázquez, B.; Lastochkin, E.; Kumarasiri, M.; Bouley, R.; Chang, M.; Mobashery, S. Synthesis and Evaluation of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidines as Antibacterial Agents against *Enterococcus Faecium*. J. Med. Chem. 2015, 58, 4194-4203. 2. Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Some [4,6-(4-Substituted Aryl)-2-Thioxo-1,2,3,4- Tetrahydro-Pyrimidin-5-Yl]-Acetic Acid Derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 1733-1736.
3. Sondhi, S. M.; Jain, S.; Dinodia, M.; Shukla, R.; Raghubir, R. One Pot Synthesis of Pyrimidine and Bispyrimidine Derivatives and Their Evaluation for Anti-Inflammatory and Analgesic Activities. Bioorganic Med. Chem. 2007, 15, 3334-3344. ISSN 1814-9758. Ukr. Bioorg. Acta, 2020, Vol. 15, N 2 26
4. Gangjee, A.; Jain, H. D.; Phan, J.; Lin, X.; Song, X.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. Dual Inhibitors of Thymidylate Synthase and Dihydrofolate Reductase as Antitumor Agents: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Classical and Nonclassical Pyrrolo[2,3- d]Pyrimidine Antifolates 1. J. Med. Chem. 2006, 49, 1055-1065.
5. Feng, Y. Q.; Gu, S. X.; Chen, Y. S.; Gao, X. D.; Ren, Y. X.; Chen, J. C.; Lu, Y. Y.; Zhang, H.; Cao, S. Virtual Screening and Optimization of Novel MTOR Inhibitors for Radiosensitization of Hepatocellular Carcinoma. Drug Des. Devel. Ther. 2020, 14, 1779-1798.
6. Alam, O. Imran, M. Khan, S. A. Synthesis and Biological Activity of Some Pyrimidine Derivatives. Indian J. Heterocycl. Chem. 2005, 14, 293-297.
7. Kidwai, M.; Saxena, S.; Rastogi, S.; Venkataramanan, R. Pyrimidines as Anti-Infective Agents. Curr. Med. Chem. -AntiInfective Agents 2003, 2, 269-286.

8. Buurman, E. T.; Blodgett, A. E.; Hull, K. G.; Carcanague, D. Pyridines and Pyrimidines Mediating Activity against an Efflux-Negative Strain of *Candida Albicans* through Putative Inhibition of Lanosterol Demethylase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 313-318.
9. Wang, T.; Yang, S.; Li, H.; Lu, A.; Wang, Z.; Yao, Y.; Wang, Q. Discovery, Structural Optimization, and Mode of Action of Essramycin Alkaloid and Its Derivatives as Anti-Tobacco Mosaic Virus and Anti-Phytopathogenic Fungus Agents; 2020; Vol. 68.
10. Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Musatov, V. I.; Shishkin, O. V.; Knyazeva, I. V. Three-Component Procedure for the Synthesis of 5-Aryl-5,8-Dihydroazolo[1,5- α]Pyrimidine-7-Carboxylic Acids. *Synthesis (Stuttg.)* 2005, 2597- 2601.
11. Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Groth, U.; Oliver Kappe, C.; Chebanov, V. A. Multicomponent Cyclocondensation Reactions of Aminoazoles, Arylpyruvic Acids and Aldehydes with Controlled Chemoselectivity. *Tetrahedron* 2008, 64, 11041-11049.
12. Murlykina, M. V.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Kornet, M. N.; Schols, D.; Goeman, J. L.; Van Der Eycken, J.; Van Der Eycken, E. V.; Chebanov, V. A.. Study of the Chemoselectivity of Multicomponent Heterocyclizations Involving 3-Amino-1,2,4-Triazole and Pyruvic Acids as Key Reagents; Biological Activity of the Reaction Products. *European J. Org. Chem.* 2015, 2015, 4481-4492.
13. Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Chebanov, V. A. Unusual Direction of Cyclocondensation of 1-(4-Chlorophenyl)-3,5-Diamino-1, 2,4- Triazole, Pyruvic Acid, and Aldehydes. *Synthesis (Stuttg.)* 2011, 1120-1124.
14. Akrami, S.; Karami, B.; Farahi, M. A New and Green Approach for Regiospecific Synthesis of Novel Chromeno-Triazolopyrimidin Using Tungstic Acid Immobilized MCM-41 as a Reusable Catalyst. *J. Heterocycl. Chem.* 2020, 57, 2446-2454.

15. Chen, Q.; Jiang, L.-L.; Chen, C.-N.; Yang, G.-F. The First Example of a Regioselective Biginelli-like Reaction Based on 3-Alkylthio-5- Amino-1,2,4-Triazole. *J. Heterocycl. Chem.* 2009, 46, 139-148.
16. Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Borodina, V. V.; Shirobokova, M. G.; Karnozhitskaya, T. M.; Musatov, V. I.; Kravchenko, S. V. 2- Methylthio-4,5,6,7-Tetrahydro-1,2,4-Triazolo[1,5-a]Pyrimidin-5- and -7-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005, 41, 216-220.
17. Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Rudenko, R. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sen'ko, Y. V.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. Switchable Selectivity in Multicomponent Heterocyclizations of Acetoacetamides, Aldehydes, and 3-Amino-1,2,4-Triazoles/5- Aminopyrazoles. *Tetrahedron* 2011, 67, 9389-9400.
18. Karami, B.; Farahi, M.; Banaki, Z. A New Protocol for Catalyst-Free Regioselective Synthesis of 5,9-Dihydropyrimido[5,4-e][1,2,4] Triazolo[1,5-a]Pyrimidine-6,8(4 H,7 H)-Diones. *Synlett* 2015, 26, 741-744.
19. Lyapustin, D. N.; Ulomsky, E. N.; Zanakhov, T. O.; Rusinov, V. L. Three-Component Coupling of Aromatic Aldehydes, 1-Morpholino-2-Nitroalkenes, and 3-Aminoazoles via Boron Trifluoride Etherate Catalysis: Reaction Pathway and Features of the Formation of Intermediates. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 15267-15275.
20. Stecher, E. D.; Ryder, H. F. Ionization Constants and Rates of Ester Hydrolysis in the Benzylidenepyruvic Acid Series. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 4392-4395.