


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В. Н. Каразіна

Кафедра прикладної хімії

УДК 541.35

 До захисту допускаю
Завідувач кафедри

д.х.н., проф., чл.-кор. НАНУ В.А. Чебанов

«____» _____ 2024 р.

БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ 3-АМІНО-5-
ЗАМІЩЕНИХ-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, САЛЦИЛОВИХ АЛЬДЕГІДІВ ТА
ПРОВІНОГРАДНОЇ КИСЛОТИ

Кваліфікаційна робота магістра

2 курсу хімічного факультету

Юркова Костянтина Юрійовича

Наукові керівники: _



чл.-кор. НАНУ, д.х.н., проф. Чебанов В.А.

к.х.н., с.д. Сахно Я.І.

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота містить 36 сторінок, 3 розділи, 5 рисунків, 3 таблиці, 16 схем та 25 посилань.

Об'єктом дослідження є багатокомпонентні реакції гетероциклізації за участю 5-аміно-3-заміщених-1,2,4-триазолів, піровиноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів.

Метою даної роботи є встановлення закономірностей перебігу багатокомпонентних гетероциклізацій за участю 5-аміно-3-заміщених-1,2,4-триазолів, заміщених саліцилових альдегідів та піровиноградної кислоти, вивчення можливості керування направленістю реакцій та встановлення будови синтезованих сполук.

У літературному огляді розглянуто вже досліджені багатокомпонентні реакції гетероциклізації за участю 5-аміно-3-заміщених-1,2,4-триазолів, метиленактивних сполук та ароматичних альдегідів, продукти таких реакцій, способи керування напрямком реакцій.

В експериментальній частині синтезовано заміщені 2-метилтіо-11,12-дигідро-5*H*-5,11-метанобензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонові кислоти, заміщені 5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-7-((5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти, заміщені 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти та заміщені 11,12-дигідро-5,11-метано-2-метокси-5*H*-бензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонові кислоти (всього 15 раніше не описаних сполук), будову отриманих сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів (елементний аналіз, спектроскопія ядерного магнітного резонансу, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: БАГАТОКОМПОНЕНТНА РЕАКЦІЯ, ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ, ТРИАЗОЛ, ПІРОВИНОГРАДНА КИСЛОТА, САЛІЦИЛОВИЙ АЛЬДЕГІД, МІСТКОВІ БЕНЗОТРИАЗОЛООКСАДІАЗОЦИНИ, ТРИАЗОЛОПІРИМІДИНИ.

ABSTRACT

The qualification work contains 36 pages, 3 chapters, 5 figures, 3 tables, 16 schemes and 25 references.

The object of research is multicomponent heterocyclization reactions involving 5-amino-3-substituted-1,2,4-triazoles, pyruvic acid and substituted salicylic aldehydes.

This work aims to study the features of multicomponent heterocyclizations of 5-amino-3-substituted-1,2,4-triazoles, substituted salicylic aldehydes and pyruvic acid, to study the possibility of controlling the direction of reactions and establishment the structure of the synthesized compounds.

The literature review considers already investigated multicomponent heterocyclization reactions involving 5-amino-3-substituted-1,2,4-triazoles, active methylene compounds and aromatic aldehydes, products of such reactions, methods of controlling the direction of reactions.

In the experimental part were synthesized substituted 2-(methylthio)-11,12-dihydro-5*H*-5,11-methanobenzo[*g*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]oxadiazocine-5-carboxylic acids, substituted 5-(2-hydroxyphenyl)-2-(methylthio)-7-((5-(methylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)amino)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids, substituted 7-hydroxy-5-(2-hydroxyphenyl)-2-(methylthio)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acids and substituted 2-methoxy-11,12-dihydro-5*H*-5,11-methanobenzo[*g*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*][1,3,5]oxadiazocine-5-carboxylic acids (a total of 15 previously undescribed compounds), the structure of the obtained compounds was confirmed by a complex of physical and chemical methods (elemental analysis, nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectrometry, X-ray structural analysis).

KEY WORDS: MULTICOMPONENT REACTION, HETEROCYCLIZATION, TRIAZOLE, PYRUVIC ACID, SALICYLIC ALDEHYDE, BRIDGED BENZOTRIAZOLOOXADIAZOCINES, TRIAZOLOPYRIMIDINES.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА	
ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП.....	6
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
1.1 Багатокомпонентні реакції.....	7
1.2 Аміноазоли в багатокомпонентних реакціях гетероциклізації.....	7
1.3 БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та СН-кислот.....	8
1.4 Саліцилові альдегіди у БКР з 3-аміно-1,2,4-триазолами та СН-кислотами.....	12
1.5 Багатокомпонентні реакції 5-аміно-3-арилпіразолів, похідних пірвіноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів.....	15
1.6 Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу, пірвіноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів.....	16
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	17
2.1 Багатокомпонентна реакція 5-аміно-3-заміщених-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолів з пірвіноградною кислотою та заміщеними саліциловими альдегідами.....	17
2.2 Ідентифікація отриманих сполук.....	22
3 УМОВИ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ.....	27
3.1 Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик та умови проведення експерименту.....	27
3.2 Синтез цільових сполук та їх характеристики.....	27
ОХОРОНА ПРАЦІ.....	32
ВИСНОВКИ.....	33
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	34

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА
ТЕРМІНІВ

БКР – багатокомпонентна реакція

ДМСО, DMSO – диметилсульфоксид

кат., cat. – каталізатор

ДМФА, DMF – *N,N*-диметилформамід

TsOH – *para*-толуолсульфокислота

Δ – термічний нагрів

MW – мікрохвильове випромінювання

US,))) – ультразвукове випромінювання

к.т. (r.t.) – кімнатна температура

EtOH – етанол

MeOH – метанол

AcOH – оцтова кислота

OTf – трифторметансульфонат (трифлат)

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

м.ч. – мільйонні частки

РСД – рентгеноструктурне дослідження

ДМСО-*d*₆ – дейтерований диметилсульфоксид

s - синглет

d - дублет

m - мультиплет

δ – хімічний зсув

ESI – іонізація електроспреем

MTBE – метил-*трет*-бутиловий етер

ВСТУП

Багатокомпонентні реакції є потужним інструментом формування гетероциклічних систем за малу кількість стадій та з широкими можливостями варіювання замісників. Сполуки, що мають в основі гетероциклічний остов, є потенційно цікавими для вивчення їх біологічної активності.

Багатокомпонентні реакції аміноазолів, ароматичних альдегідів та метиленактивних сполук, зокрема, аміноазолів, саліцилових альдегідів та похідних піровиноградної кислоти, раніше досить детально описані у літературі. Значний внесок у цьому належить науковій групі В.А. Чебанова у НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Проте залишались неосвітленими реакції амінотриазолів, що містять додаткові замісники у положенні (3) з піровиноградною кислотою та саліциловими альдегідами. Дана робота покликана частково заповнити цю прогалину і є логічним продовженням вже виконаних у НТК «Інститут монокристалів» НАН України робіт з цього напрямку.

Особистий доробок автора складає огляд та систематизація літературних даних, проведення синтезів цільових сполук, ідентифікація отриманих сполук, розробка та модифікація методик.

Принагідно автор висловлює вдячність науковим керівникам д.х.н., проф. В.А. Чебанову та к.х.н., с.д. Я.І. Сахно за постановку задачі, активну участь в обговоренні результатів та цінні поради, а також співробітникам Науково-дослідного відділення хімії функціональних матеріалів НТК «Інститут монокристалів» та співробітникам НВП «СНАМІН» і особисто к.х.н. С.В. Шишкіній за проведення рентгеноструктурного дослідження та О.В. Буравову за сприяння у виконанні експериментальної частини роботи.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Багатокомпонентні реакції

Багатокомпонентні реакції (БКР) – синтетичний процес, у якому продукт утворюється щонайменше з трьох реагентів у одному реакторі через каскад елементарних реакцій зі збереженням у структурі продукту фрагментів усіх реагентів [1].

Багатокомпонентні реакції наближаються до «ідеального» синтезу у таких якостях, як однореакторність та одностадійність (маючи на увазі синтетичну стадію, а не стадійність механізму), високі виходи та висока атомна економія, наявність лише одного переважного продукту, ресурсоефективність [1].

Серед особливо розповсюджених БКР можна згадати реакції Штрекера (шлях до α -амінокислот) [2], Ганча, Біджинелі [3], Дьобнера (шлях до однореакторного синтезу гетероциклічних систем), Манніха (амінометилування карбонільних сполук), ізоціанідні реакції Пассеріні (шлях до α -ацилоксиамідів) та Угі [4] (у чотирикомпонентному варіанті - шлях до амідів *N*-ацил- α -амінокислот).

1.2 Аміноазоли в багатокомпонентних реакціях гетероциклізації

Загалом багатокомпонентні реакції є потужним інструментом однореакторного синтезу конденсованих гетероциклічних систем. Значна увага приділяється вивченню БКР за участю п'ятичленних ненасичених азагетероциклів з *екзо*-аміногрупою. Такі системи є 1,3-бінуклеофілами (рідше – мононуклеофілами або 1,1-бінуклеофілами); реакційноздатними центрами є *екзо*-аміногрупа та *ендо*циклічні атоми азоту або вуглецю. Наслідком такої поліфункціональності є потенційна можливість реалізації не одного, а декількох напрямків взаємодії (шляхом варіювання умов, співвідношення реагентів, застосування різних методів активації, каталізу, варіювання замісників з різною електронною природою у вихідних реагентах тощо) (Схема 1.1) [5].

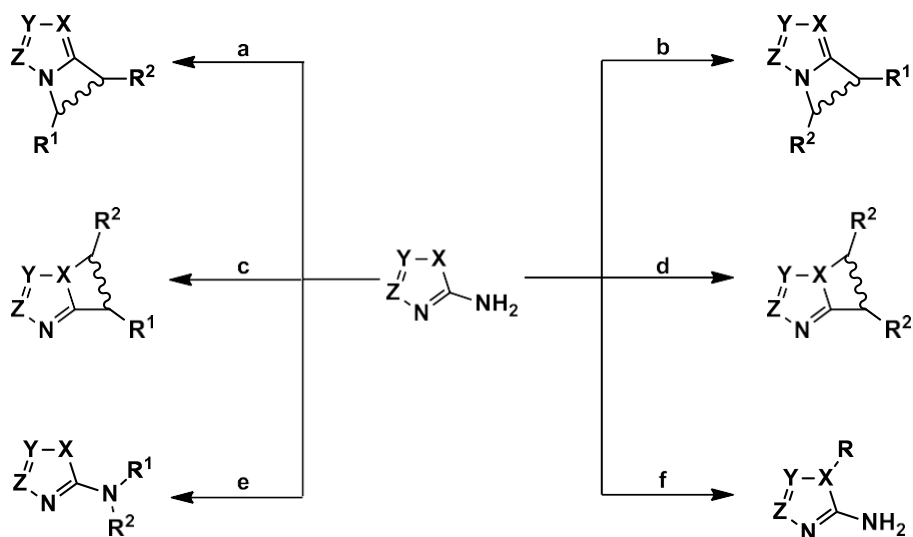


Схема 1.1. Потенційні напрямки БКЗ за участю аміноазолів: a, b, c, d – 1,3-бінуклеофіл, дві пари регіоізомерів, e – 1,1-бінуклеофіл, f - мононуклеофіл

Введення у взаємодію з аміноазолами поліфункціональних реагентів додатково урізноманітнює можливі напрямки взаємодії.

1.3 БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та СН-кислот

Багатокомпонентні реакції за участю аміноазолів (у тому числі й амінотриазолів), альдегідів (у тому числі й ароматичних) та метиленактивних сполук досить детально досліджені й описані у чисельних статтях; БКР такого типу висвітлено у декількох оглядах [5,6].

Особливо детально описано [5-17, 19-23] реакції, у яких метиленактивною компонентою є кетони, 1,3-дикетони, зокрема й циклічні (1,3-циклогександіон та подібні), похідні маленової кислоти, похідні β -кетокислот (зокрема естери та аміді ацетооцтової кислоти); більшість з таких БКР перебігає по типу реакції Біджинелі.

Дещо суперечливі дані наявні у літературі щодо БКР за участю заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та циклогексанону. Так, у публікації [7] йдеться про утворення ангулярних триазолопіримідинових продуктів (суміш ДМСО та 1,2-дихлоретану, кат. KI, 120 °C, автоклав, 5 год), тоді як Ліпсон та співавтори повідомляють [8] про утворення лінійних триазолопіримідинових систем (кип'ятіння у циклогексаноні, 90 хв) (Схема 1.2):

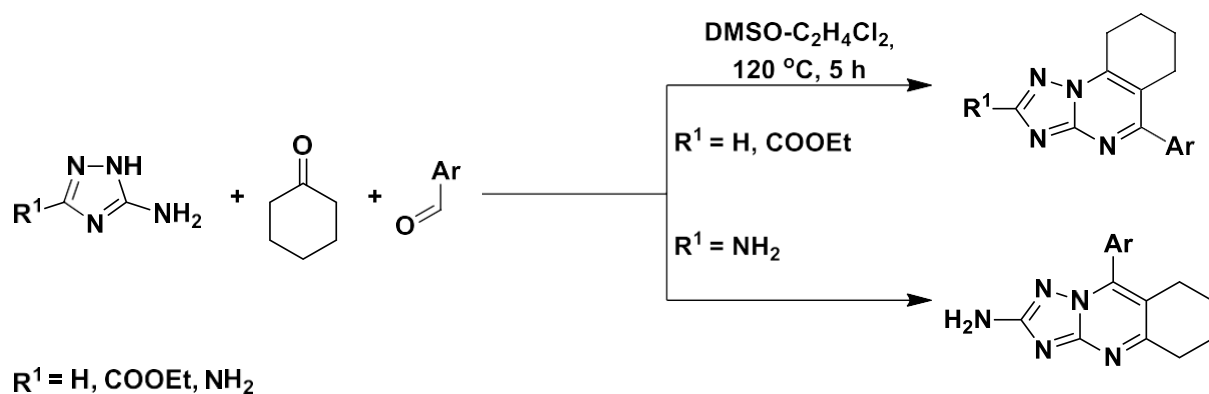


Схема 1.2. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та циклогексанону

Досліджено [9] БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та ацетооцтового естеру, в умовах термічного нагрівання (ДМФА, 140 °С, 2 год) продуктами такої БКР є дигідропіримідини (Схема 1.3):

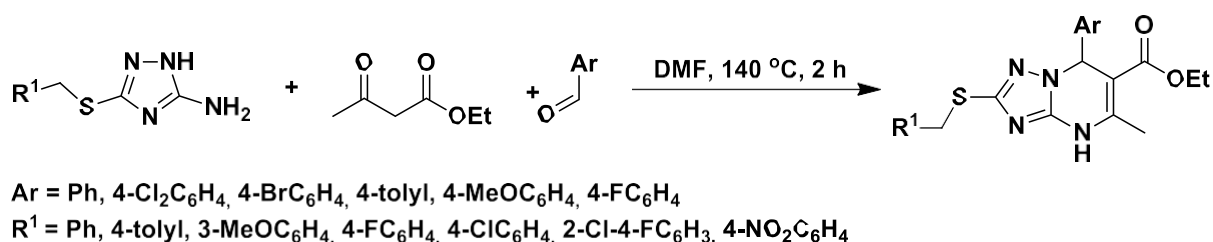
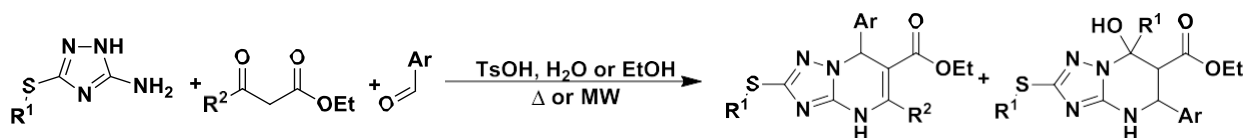


Схема 1.3. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та етилацетоацетату

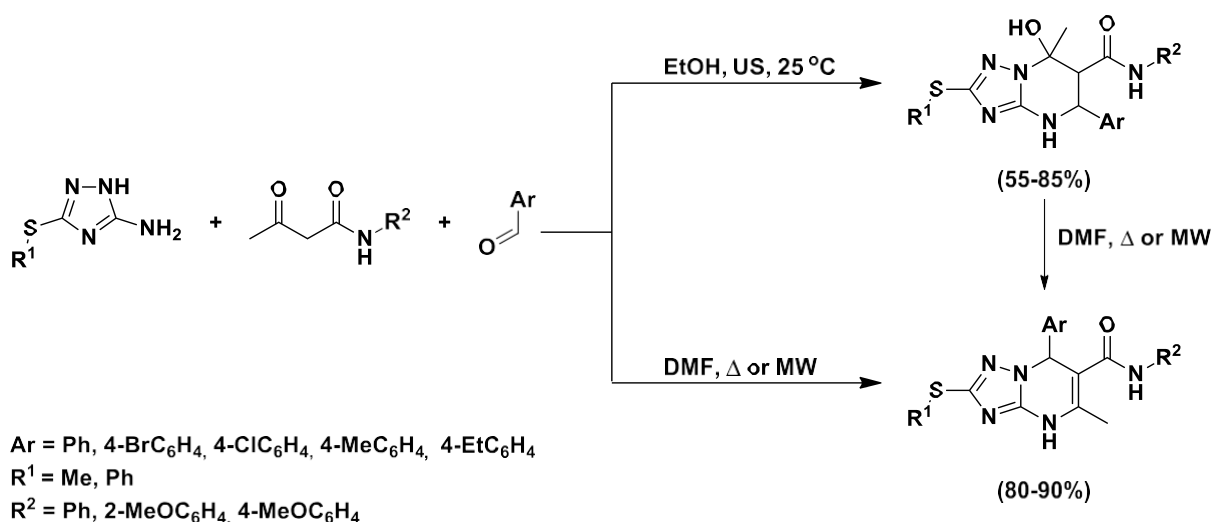
Водночас спроби ввести у БКР такого типу інші β -кетоестери не дають настільки однозначного результату; так, у роботі [10] показано, що можливе утворення двох продуктів – дигідропохідних та гідрокситетрагідропохідних; регіоспрямованість таких взаємодій визначається комбінацією одразу трьох чинників: природи ароматичного альдегіду, природи β -кетоестеру та розчинника (Схема 1.4):



Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-diClC₆H₃, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-pyridyl,
 R¹ = Me, Bn
 R² = Me, ClCH₂, CF₃

Схема 1.4. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та β-кетоестерів

Досліджено БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та амідів ацетоцтової кислоти; показано, що на напрямок та результат гетероциклізації основний вплив чинить температура; за перебігу БКР при кімнатній температурі утворюються тетрагідропіримідини (кінетично контрольований продукт); тоді як за нагрівання (термічного або мікрохвильового) утворюються дигідропіримідини (термодинамічно контрольовані продукти); при нагріванні тетрагідропіримідини через рециклізацію переходять у дигідропіримідини (Схема 1.6) [11]:



Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄
 R¹ = Me, Ph
 R² = Ph, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Схема 1.5. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та ацетоацетанлідів

Трикомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та ціаноцтового естеру перебігає з утворенням 5-амінодигідропіримідинів (Схема 1.6); для БКР такого типу розроблено методику синтезу без нагрівання у іонних рідинах; методику синтезу з каталізом композитом Vi₂O₃/фторапатит [12, 13].

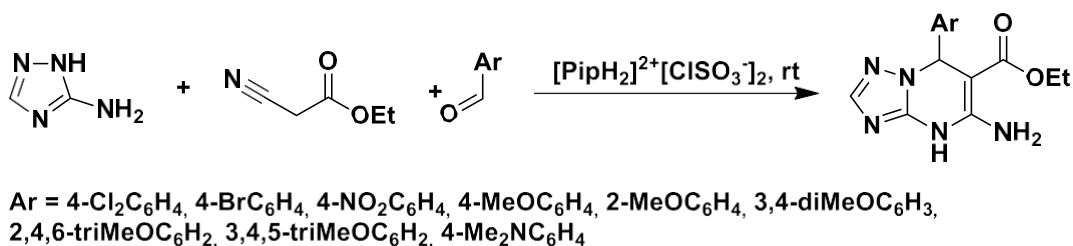


Схема 1.6. БКР 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та ціаноцетового естеру

Трикомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та малонодінітрилу перебігає з утворенням 5-амінотриазолодигідропіримідинів (Схема 1.7); для такої БКР розроблено методику синтезу без розчинника з каталізом на наночастинках $\text{TiO}_2\text{-[bip]-NH}_2^+ \text{C}(\text{NO}_2)_3^-$ [14]:

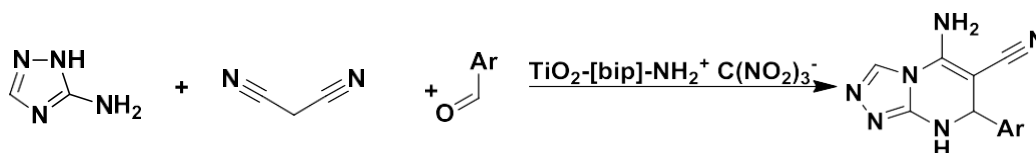


Схема 1.7. БКР 3-аміно-1,2,4-триазолу, ароматичних альдегідів та малонодінітрилу

Детально вивчено БКР за участю заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та циклічних 1,3-дикетонів. Так, авторами [15] досліджено багатоконпонентну взаємодію за участю 1,3-циклогександіону, димедону (5,5-диметил-1,3-циклогександіону) та інших циклічних 1,3-дикетонів; продуктами такої БКР є дигідропіримідини (Схема 1.8). Зазначимо, що у випадку інших аміноазолів БКР такого типу не перебігає настільки однозначно [6].

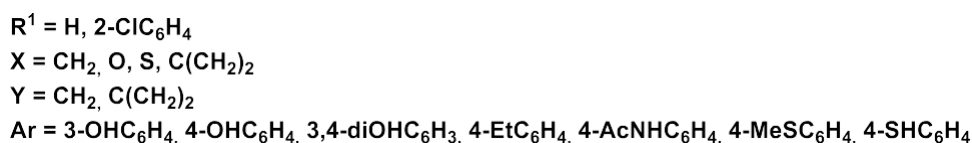
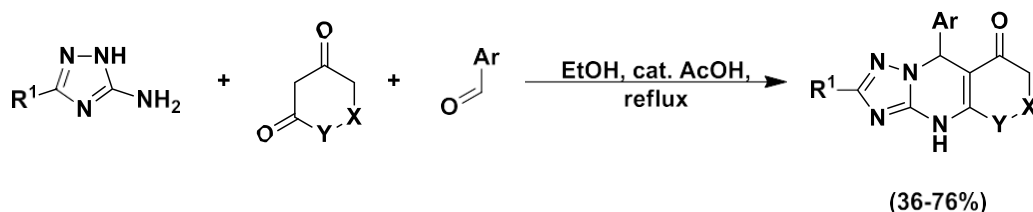
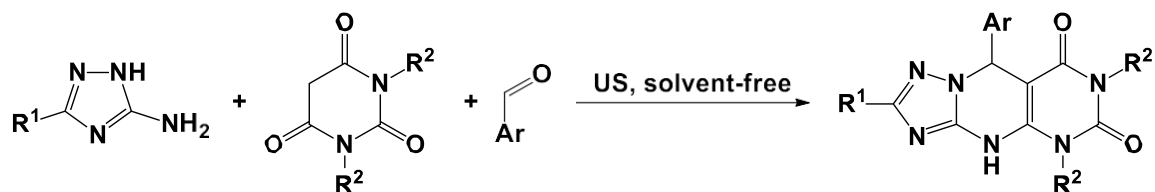


Схема 1.8. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та циклічних 1,3-дикетонів

Для таких БКР також розроблено методики синтезу у іонних рідинах з мікрохвильовою активацією [16], каталізом на наночастинках нікелю [17] та інші.

Серед інших циклічних СН-кислот у БКР з 3-аміно-1,2,4-триазолами та ароматичними альдегідами вводили також барбітурові кислоти; продуктами такої БКР є дигідропіримідотриазолопіримідиндіони (Схема 1.9); розроблено методику синтезу без розчинника з активацією ультразвуком та каталізом Zn (BDC)-MOF [18]:



$R^1 = \text{H, MeS}$

$R^2 = \text{H, Me}$

$\text{Ar} = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-diMeC}_6\text{H}_3, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$

$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-Br}_6\text{H}_4, 1\text{-Naphth}$

Схема 1.9. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, ароматичних альдегідів та барбітурових кислот

1.4 Саліцилові альдегіди у БКР з 3-аміно-1,2,4-триазолами та СН-кислотами

Потенційно БКР амінотриазолів, метиленактивних сполук та заміщених 2-гідроксибензальдегідів (саліцилових альдегідів) цікаві як об'єкт окремого дослідження через можливість перебігу пост-циклізацій за *орто*-гідроксильною групою, проте описані у літературі БКР за участю саліцилових альдегідів перебігають переважно без відмінностей від подібних реакцій з ароматичними альдегідами, що не містять гідроксильної групи у *орто*-положенні. У той же час є декілька робіт, результати яких відрізняються серед інших.

Так, у випадку взаємодії заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, заміщених 2-гідроксибензальдегідів та ацетону показано [19], що така БКР залежно від умов може як обмежуватися конденсацією за типом Біджинеллі з утворенням гідрокситетрагідропіримідинів (метанол, катал. HCl, Δ , 40 °C), так і перебігати з подальшою пост-циклізацією з утворенням триазолобензоксадіазоцинових похідних

(мікрохвильова активація, етанол-діоксан, 150 °С, катал. HCl, 30 хв). Аналогічно за спрямуванням перебігає БКР такого типу з пентан-3-оном [20] (Схема 1.10):

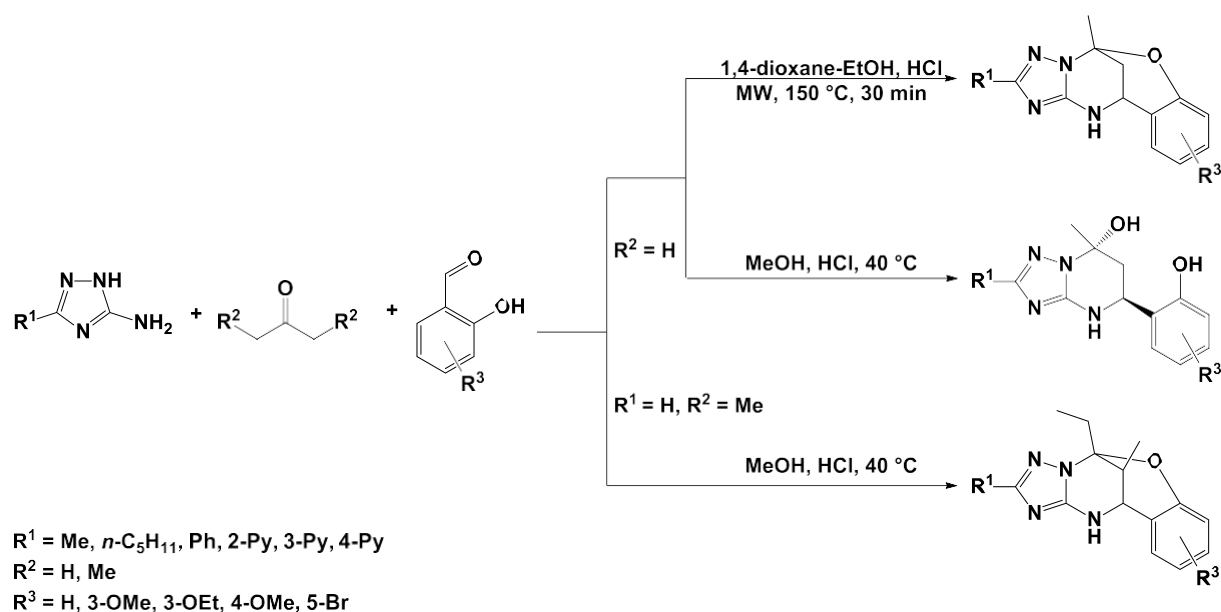


Схема 1.10. БКР заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів, заміщених 2-гідроксибензальдегідів та кетонів

Зазначимо, що це два виняткових випадки утворення каркасних сполук у БКР за участю амінотриазолів серед описаних у літературі. Взагалі серед описаних способів формування бензоксазацинових систем у літературі наявні як БКР за участю інших аміноазолів (5-аміноізоксазол, амінопіразоли) з альдегідами та СН-кислотами, так і класичні каскадні двокомпонентні конденсації (наприклад, 2-гідроксикалконів з 1,3-диметил-6-аміноурацилом та аналогами [21]).

Так, авторами [22] досліджено реакції 5-аміно-3-метилізоксазола з саліциловими альдегідами та анілідами ацетооцтової кислоти. З'ясовано, що залежно від умов перебігу БКР (механічне перемішування при к.т. чи ультразвукова активація; відсутність чи наявність каталізатору (трифлат ітербію)) можуть утворюватись як піридинові або дигідропіридинові похідні, так і хроманові або бензоксазацинові похідні. Якщо хромани утворювались в усіх випадках, то інколи замість очікуваних бензоксазацинів продуктами були піridини або дигідропіridини незалежно від способу активації (Схема 1.11).

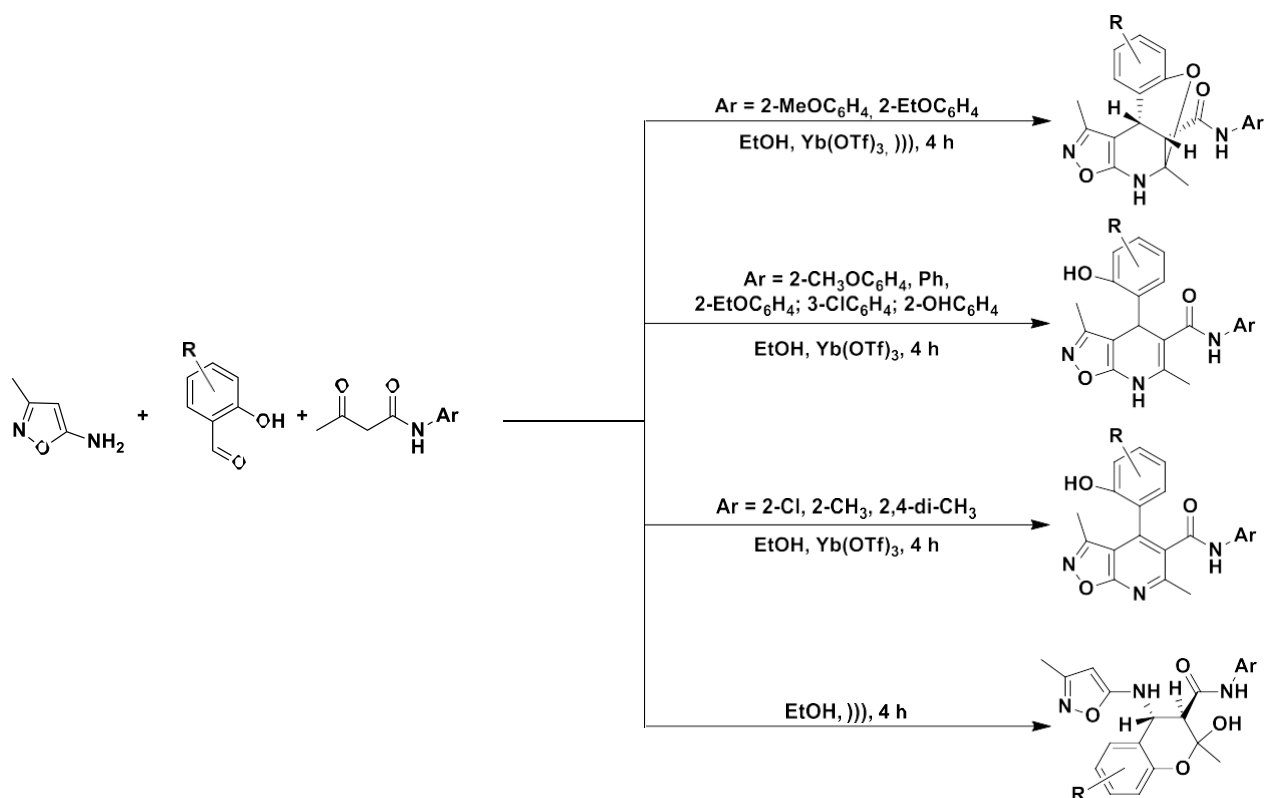


Схема 1.11. БКР 5-аміно-3-метилізоксазолу, заміщених 2-гідроксibenзальдегідів та ацетоацетанілідів

Автори [22] запропонували пояснення цього явища впливом природи замісників у бензольному ядрі *N*-арилацетоацетамідів; а саме наявністю чи відсутністю у *орто*-положенні кисневмісного замісника, що, у свою чергу, пов'язано з особливостями координації іона металу у комплексному інтермедіаті. Зазначимо також, що в етанолі без УЗ-активації виділяли не хроманові похідні, а відповідні вихідним сполукам продукти конденсації Кньюенагеля та азометини, тобто продемонстровано досить нечастий випадок, коли застосування УЗ кардинально змінює спрямованість взаємодії.

Інший цікавий приклад задіяності *орто*-гідроксильної групи саліцилових альдегідів у пост-циклізації показано у роботі Светліка [23]. Продуктами псевдочотирикомпонентної реакції за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів (два еквіваленти) та метилацетоацетату є спіропохідні (Схема 1.12):

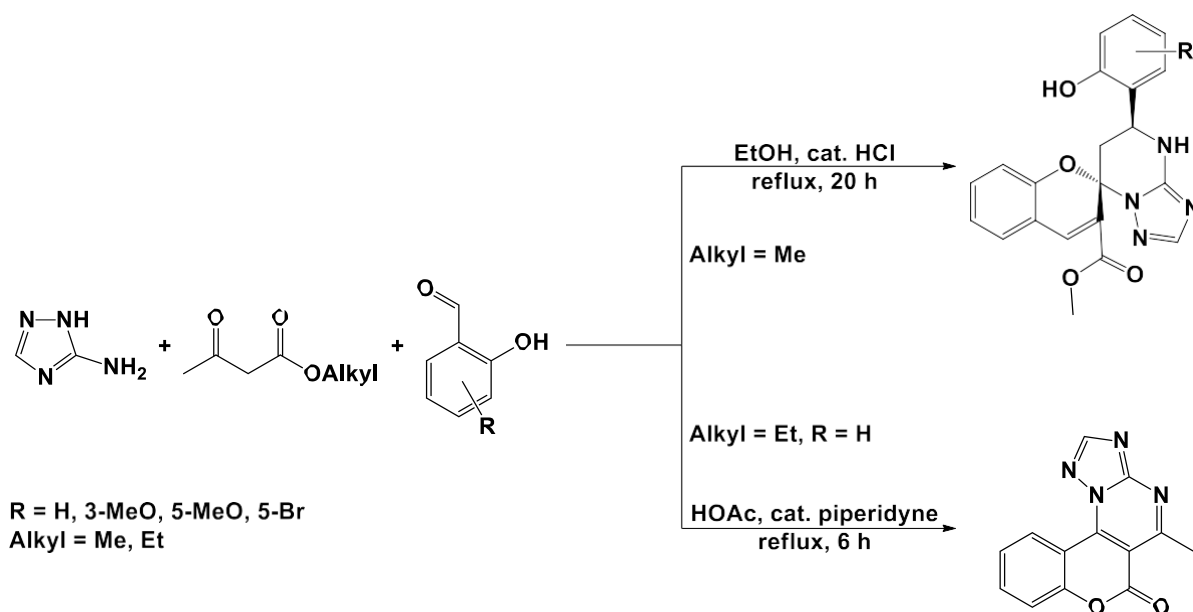


Схема 1.12. БКР 3-аміно-1,2,4-триазолу, заміщених 2-гідроксибензальдегідів та естерів ацетооцтової кислоти

Зазначимо, що у публікації [24], в свою чергу, йдеться про утворення ангулярних дигідрохроменопіримідинонів при взаємодії еквімолярних кількостей 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилового альдегіду та етилацетоацетату за інших умов (кип'ятіння у оцтовій кислоті, катал. піперидин, 6 год).

1.5 Багатокомпонентні реакції 5-аміно-3-арилпіразолів, похідних піровиноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів

Окремо слід розглянути багатокомпонентні взаємодії аміноазолів, саліцилових альдегідів та похідних піровиноградної кислоти.

Так, для БКР за участю 5-аміно-3-арилпіразолів показано, що спрямованість реакцій варіюється умовами та наявністю чи відсутністю арильного замісника у γ -положенні піровиноградної кислоти. У випадку БКР 5-аміно-3-арилпіразолів, піровиноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів залежно від умов продуктами були або піразолопіридинові похідні (кип'ятіння у HOAc, 60 хв або мікрохвильова активація, 15 хв), або піразолобензоксазоцини (к.т., HOAc, 20 год або УЗ, HOAc, 90 хв) [25] (Схема 1.13).

Введення у γ -положення пірвіноградної кислоти арильного замісника змінює регіоспрямованість реакції з формуванням піримідинового циклу замість піридинового (Схема 1.12) [25]. Водночас спроби одержати місткові сполуки у реакціях за участю арилпірвіноградних кислот виявилися марними.

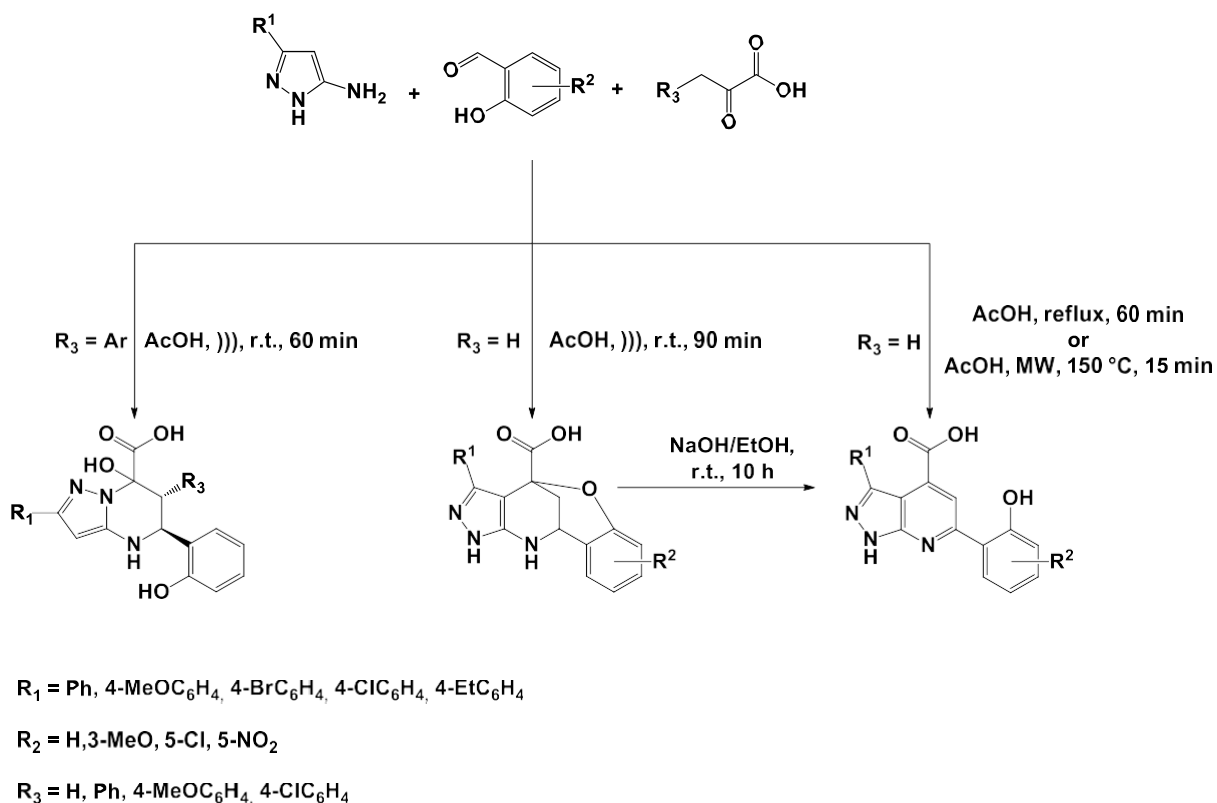


Схема 1.13. БКР 5-аміно-3-арилпіразолів, пірвіноградних кислот та заміщених 2-гідроксibenзальдегідів

1.6 Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу, пірвіноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів

Досліджено [25] БКР 3-аміно-1,2,4-триазолу, похідних пірвіноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів.

Виявлено, що проведення БКР в оцтовій кислоті за кімнатної температури в умовах ультразвукової активації приводить до формування триазоліламініотетрагідропіримідинів, тоді як тривале нагрівання до 65 °С суміші реагентів у оцтовій кислоті селективно перемикає взаємодію у бік утворення 7-

гідрокситетрагідропіримідинів; вони ж є продуктами самочинного розпаду отриманих триазоліламініотетрагідропіримідинів у протонних розчинниках.

Спроби отримати сполуки каркасного типу як через БКР, так і через внутрішньомолекулярну циклізацію гідрокситетрагідропохідних виявилися марними; натомість, дія мікрохвильового опромінення на гідрокситетрагідропіримідини у метанолі дозволила одержати з невисокими виходами регіоізомерні дигідропохідні, залежно від температури, або у індивідуальному вигляді, або у суміші обох регіоізомерів.

При переході до арилпірвіноградних кислот у трикомпонентній реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом та саліциловими альдегідами за кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 3 годин або в умовах мікрохвильового опромінення (170 °С, 40 хв.) виділено пірлони, тоді як за кімнатної температури продуктами були гідрокситетрагідропіримідини, які за умов кип'ятіння в оцтовій кислоті протягом 6 годин або мікрохвильового опромінення (180 °С, 40 хв.) переходили в пірлони (Схема 1.14) [25].

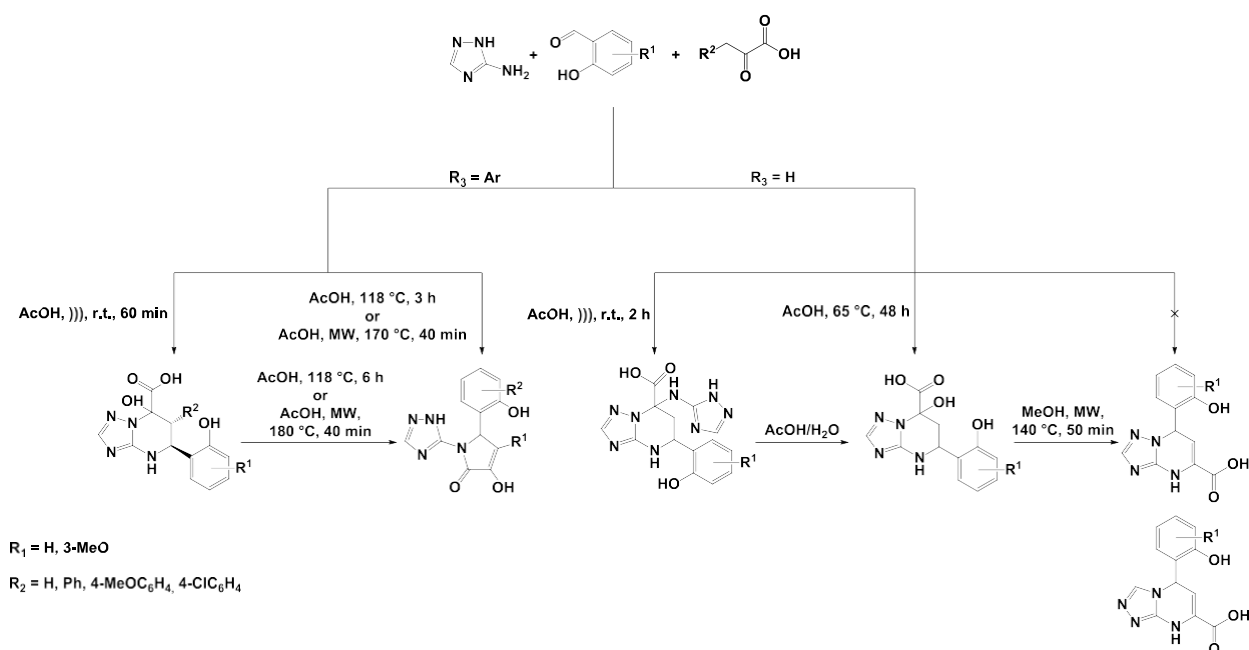


Схема 1.14. БКР 3-аміно-1,2,4-триазолу, пірвіноградних кислот та заміщених саліцилових альдегідів

2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

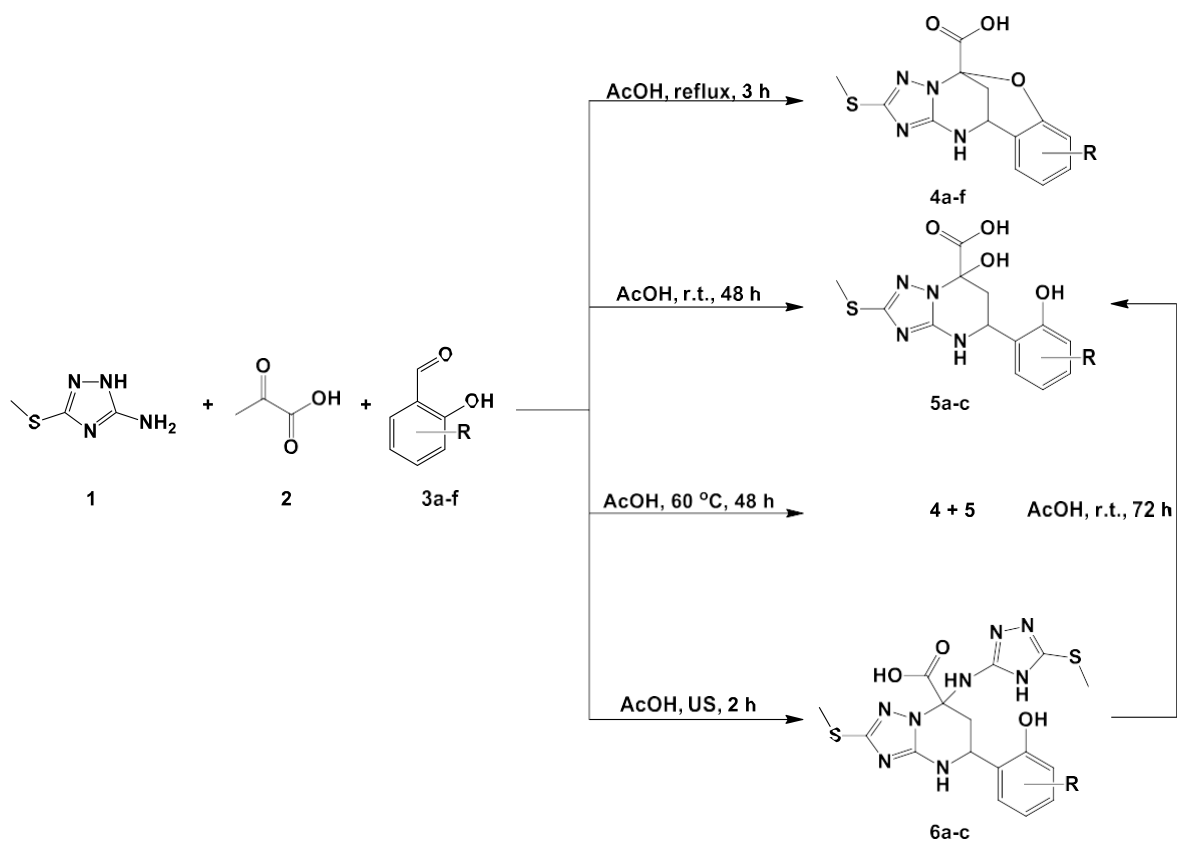
2.1 Багатокомпонентна реакція 5-аміно-3-заміщених-1*H*-1,2,4-триазолів з пірвіноградною кислотою та заміщеними саліциловими альдегідами

На першому етапі нами було досліджено багатокомпонентну взаємодію 5-аміно-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазолу (**1**) з пірвіноградною кислотою (**2**) та заміщеними саліциловими альдегідами **3a-f**.

Виявлено, що трикомпонентна реакція еквімолярних кількостей 5-аміно-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазолу, пірвіноградної кислоти та заміщених саліцилових альдегідів у оцтовій кислоті при кип'ятінні протягом 3 годин приводить до формування заміщених 11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-5*H*-бензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонових кислот **4a-f** з виходами 29-60 %.

Натомість, при механічному перемішуванні суміші вихідних сполук у оцтовій кислоті протягом двох діб продуктами БКР були відповідні заміщені 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти **5a-c**. При спробах проведення БКР при вищих температурах (60 °C) виділяли суміш сполук будови **4** та **5**.

Застосування до досліджуваної реакції активації ультразвуком (оцтова кислота, к.т., 2 години) дозволило виділити замість похідних **5a-c** заміщені 5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-7-((5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти **6a-c**. Похідні такої будови не відзначаються стійкістю і у протонних розчинниках у присутності води поступово самочинно переходять у гідрокситетрагідропохідні **5a-c**. З огляду на це ми припускаємо, що за кімнатної температури незалежно від методу активації вихідні сполуки вступають у псевдочотирикомпонентну реакцію з формуванням триазоліламінопохідних **6a-c** як первинних продуктів з подальшим їх перетворенням на сполуки **5a-c** при тривалому перемішуванні. Застосування ультразвукової активації прискорює БКР і дозволяє виділити сполуки **6a-c** у індивідуальному вигляді (Схема 2.1). У Таблиці 2.1 та Таблиці 2.2 наведені умови синтезу та виходи сполук **4a-f**, **5a-c** та **6a-c**.



3a-f: a R = H, b R = 3-MeO, c R = 5-Br, d R = 5-NO₂, e R = 5-F, f R = 5-Cl

4a-f: a R = H, b R = 3-MeO, c R = 5-Br, d R = 5-NO₂, e R = 5-F, f R = 5-Cl

5a-c: a R = H, b R = 3-MeO, c R = 5-Br

6a-c: a R = H, b R = 5-Br, c R = 5-Cl

Схема 2.1. Багатокомпонентна реакція 5-аміно-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазолу з пірвіноградною кислотою та заміщеними саліциловими альдегідами

Таблиця 2.1. Синтез сполук **4a-f**

R вихідного альдегіду		Час реакції, год	Умови проведення і розчинник	Кінцеві продукти	Вихід, %
3a	H	3	кип'ятіння у AcOH	4a	45
3b	3-OCH ₃	3	кип'ятіння у AcOH	4b	60
3c	5-Br	3	кип'ятіння у AcOH	4c	29
3d	5-NO ₂	3	кип'ятіння у AcOH	4d	35
3e	5-F	3	кип'ятіння у AcOH	4e	32
3f	5-Cl	3	кип'ятіння у AcOH	4f	42

Таблиця 2.2. Синтез сполук **5a-c** та **6a-c**

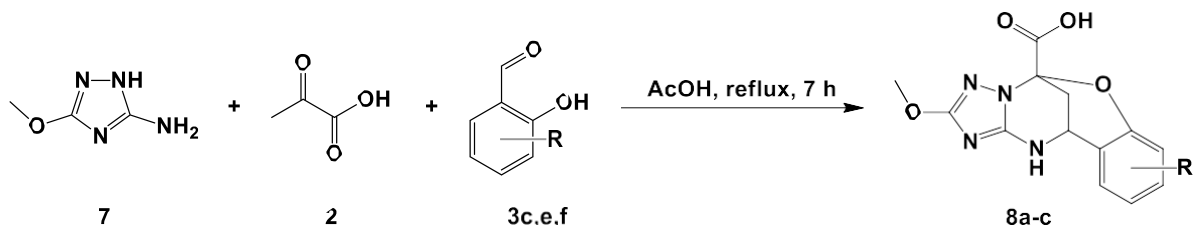
Вихідні сполуки	R	Умови проведення, розчинник, час реакції	Кінцеві продукти	Вихід, %
6a	H	AcOH, r.t., 48 год	5a	95
1 + 2 + 3a	3-OCH ₃	AcOH, r.t., 48 год	5b	52
6b	5-Br	AcOH, r.t., 48 год	5c	64
1 + 2 + 3a	H	AcOH, US, 2 год	6a	42
1 + 2 + 3c	5-Br	AcOH, US, 2 год	6b	54
1 + 2 + 3f	5-Cl	AcOH, US, 2 год	6c	51

Наступним етапом нашого дослідження було з'ясування впливу природи замісників при С(3) 5-аміно-3-заміщених-1,2,4-триазолів на перебіг досліджуваних БКР.

У випадку амінотриазолів з електроноакцепторними замісниками у положенні (3), а саме 5-аміно-3-карбометокси-1*H*-1,2,4-триазолу та 5-аміно-3-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазолу при спробі проведення БКР з піровиноградною кислотою та саліциловими альдегідами за термічного нагрівання у різних розчинниках (AcOH, ДМФА, *n*-бутанол) отримували не очікувані каркасні сполуки типу **4**, а суміш неідентифікованих продуктів неконтрольованого осмолення реакційної суміші, або слідові кількості основ Шиффа з домішками вихідних та неідентифікованих сполук (основи Шиффа ідентифіковано методами спектроскопії ЯМР та мас-спектрометрії, порівнюючи з відповідними попередньо синтезованими азометинами).

У випадку амінотриазолів з електронодонорними замісниками у положенні (3) результати не були настільки однозначними. Так, при спробах ввести 5-аміно-3-метил-1*H*-1,2,4-триазол до багатокомпонентної взаємодії з піровиноградною кислотою та саліциловими альдегідами в умовах термічного нагріву в оцтовій кислоті протягом різного часу (від 3 до 8 годин) продуктами реакції були суміші неідентифікованих сполук. Таку поведінку 5-аміно-3-метил-1*H*-1,2,4-триазолу можна пояснити, наприклад, слабкою донорною природою метильної групи.

Натомість 5-аміно-3-метокси-1*H*-1,2,4-триазол (7) вдалось ввести у БКР зі сполуками (2) та 3с,е,ф в умовах, аналогічних до умов БКР з утворенням сполук 4а-е; при кип'ятінні у оцтовій кислоті протягом 7 годин продуктами такої БКР були заміщені 11,12-дигідро-5,11-метано-2-метокси-5*H*-бензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]-оксадіазоцин-5-карбонові кислоти 8а-с з виходами 35-68 % (Схема 2.2, Таблиця 2.3).



3с,е,ф: с R = 5-Br, е R = 5-F, ф R = 5-Cl

8а-е: а R = 5-Br, б R = 5-F, с R = 5-Cl

Схема 2.2. Багатокомпонентна реакція 5-аміно-3-метокси-1*H*-1,2,4-триазолу з пірвіноградною кислотою та заміщеними саліциловими альдегідами

Таблиця 2.3. Синтез сполук 8а-с

R вихідного альдегіду		Час реакції, год	Умови проведення і розчинник	Кінцеві продукти	Вихід, %
3с	5-Br	7	кип'ятіння у AcOH	8а	41
3е	5-F	7	кип'ятіння у AcOH	8б	35
3ф	5-Cl	7	кип'ятіння у AcOH	8с	68

Залучивши до розгляду також вже наявні літературні дані [25] щодо БКР за участю незаміщеного 3-аміно-1*H*-1,2,4-триазолу, згідно з якими за різних умов не утворюються сполуки каркасної будови, нами зроблено припущення про вплив електронної природи замісника при С(3) 5-аміно-3-заміщених-1*H*-1,2,4-триазолів на перебіг досліджуваних БКР, а саме – замісники з вираженою електронодонорною природою (метилтіо-, метокси-) сприяють перебігу БКР з утворенням місткових бензоксадіазоцинів.

2.2 Ідентифікація отриманих сполук

Ідентифікація та встановлення будови отриманих сполук проводились на основі даних елементного аналізу, спектроскопії ^1H та ^{13}C ЯМР, мас-спектрометрії та РСД.

Так, для сполук **4a-f** характерні такі сигнали в спектрах ЯМР ^1H : синглет протону піримідинової NH-групи в області 8.38-8.53 м.ч., мультиплет ароматичних протонів в області 6.58-8.34, мультиплет протону СН-групи в області 4.64-4.92 м.ч. Сигнал протону карбоксильної групи не проявляється, ймовірно, через обмінні процеси. Сигнали CH_2 -групи у області близько 2.5 м.ч. не завжди чітко ідентифікуються через часткове або повне накладання на сигнал залишкового ДМСО (Рисунок 2.1).

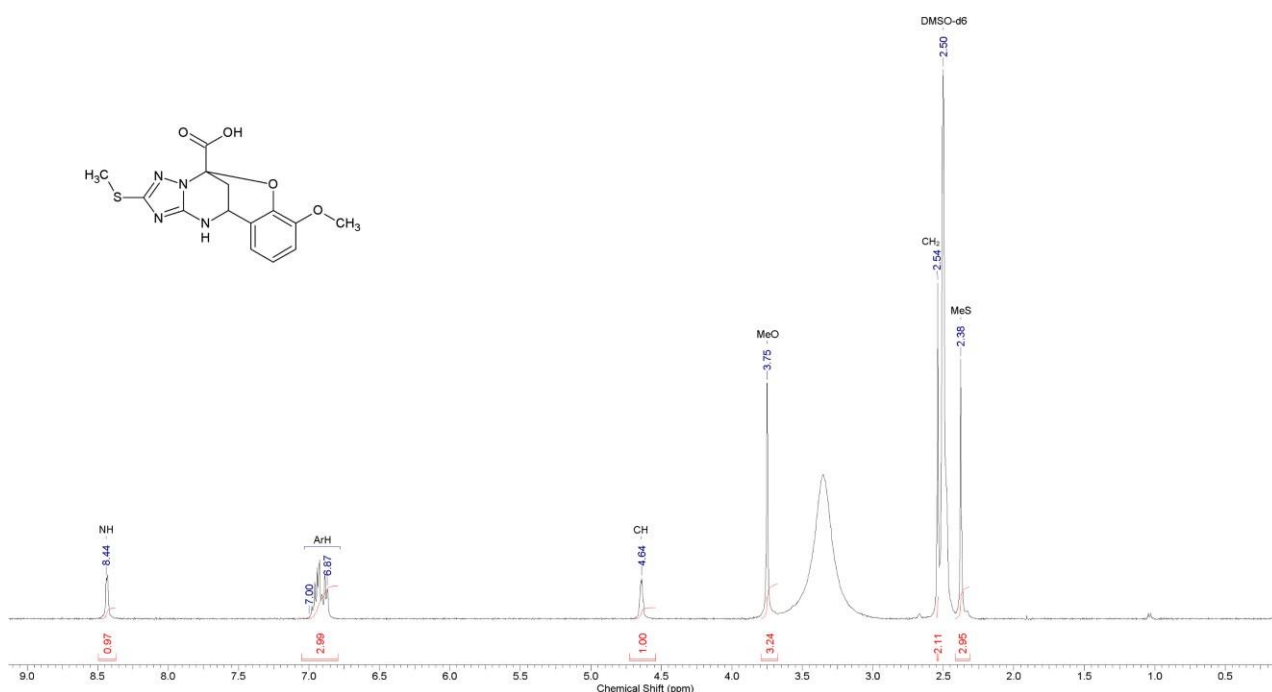


Рисунок 2.1. ^1H ЯМР спектр сполуки **4b**

Остаточню виділенню сполукам **4a-f** приписано структури на основі рентгеноструктурних досліджень сполуки **4c** (Рисунок 2.2).

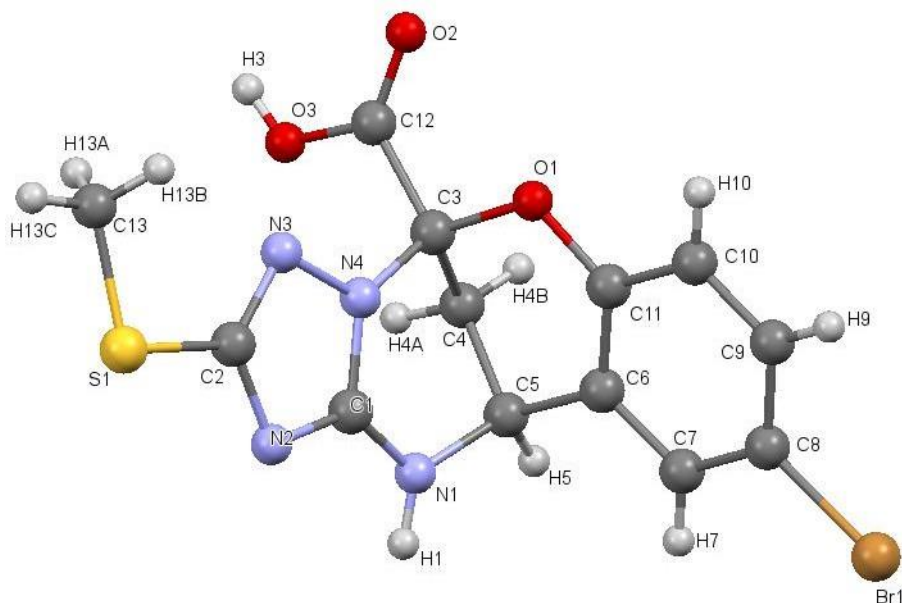


Рисунок 2.2. Молекулярна структура сполуки **4c** (дані РСД)

Для сполук **5a-c** характерні такі сигнали в спектрах ЯМР ^1H : синглет гідроксильної групи в області 8.93-8.83 м.ч., синглет протону піримідинової NH-групи в області 7.94-7.92 м.ч., широкий синглет фенольної OH-групи у області 7.24-7.44 м.ч. (частково накладається на мультиплет ароматичних протонів та синглет піримідинової NH-групи), мультиплет ароматичних протонів в області 6.09-7.34 м.ч., мультиплет протону СН-групи в області 4.42-5.04 м.ч., мультиплет протонів CH_2 -групи в області 2.06-2.20 м.ч. Подвоєння деяких сигналів у спектрах ЯМР ^1H , ймовірно, вказує на утворення обох можливих діастереомерів (Рисунок 2.3).

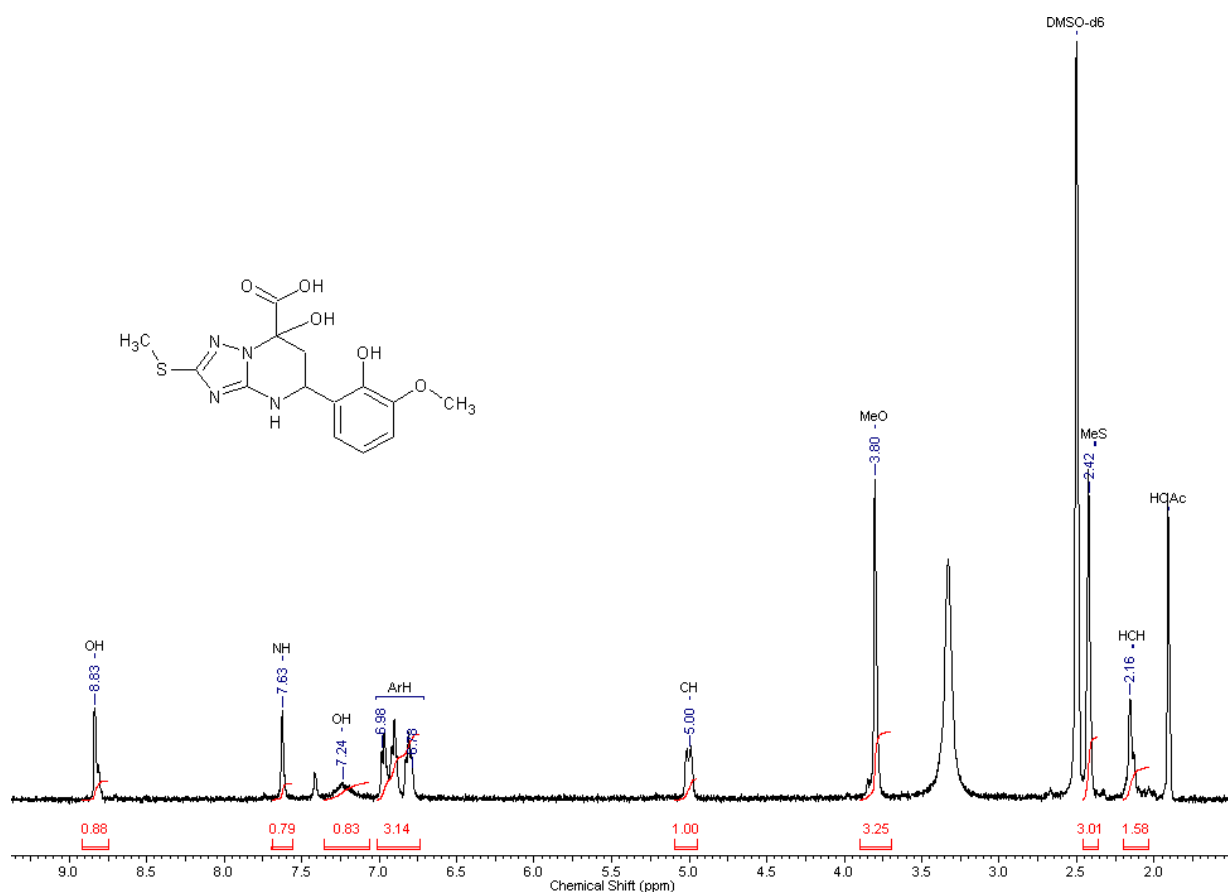


Рисунок 2.3. ^1H ЯМР спектр сполуки **5b**

Для сполук **ба-с** характерні такі сигнали в спектрах ЯМР ^1H : широкий синглет протону карбоксильної групи в області 11.88-12.02 м.ч., синглет протону гідроксильної групи в області 9.91-10.06 м.ч., синглет протону піримідинової NH-групи в області 7.72-7.91 м.ч., синглет протону триазоліамінної NH-групи в області 7.48-7.54 м.ч. (в деяких випадках частково накладається на мультиплет ароматичних протонів), мультиплет ароматичних протонів в області 6.75-7.50 м.ч., мультиплет протону СН-групи в області 5.04-5.14 м.ч., мультиплет одного протону CH_2 -групи в області 2.91-3.11 м.ч. та мультиплет іншого протону CH_2 -групи в області 2.28-2.35 м.ч. Подвоєння деяких сигналів у спектрах ЯМР ^1H , ймовірно, вказує на утворення обох можливих діастереомерів.

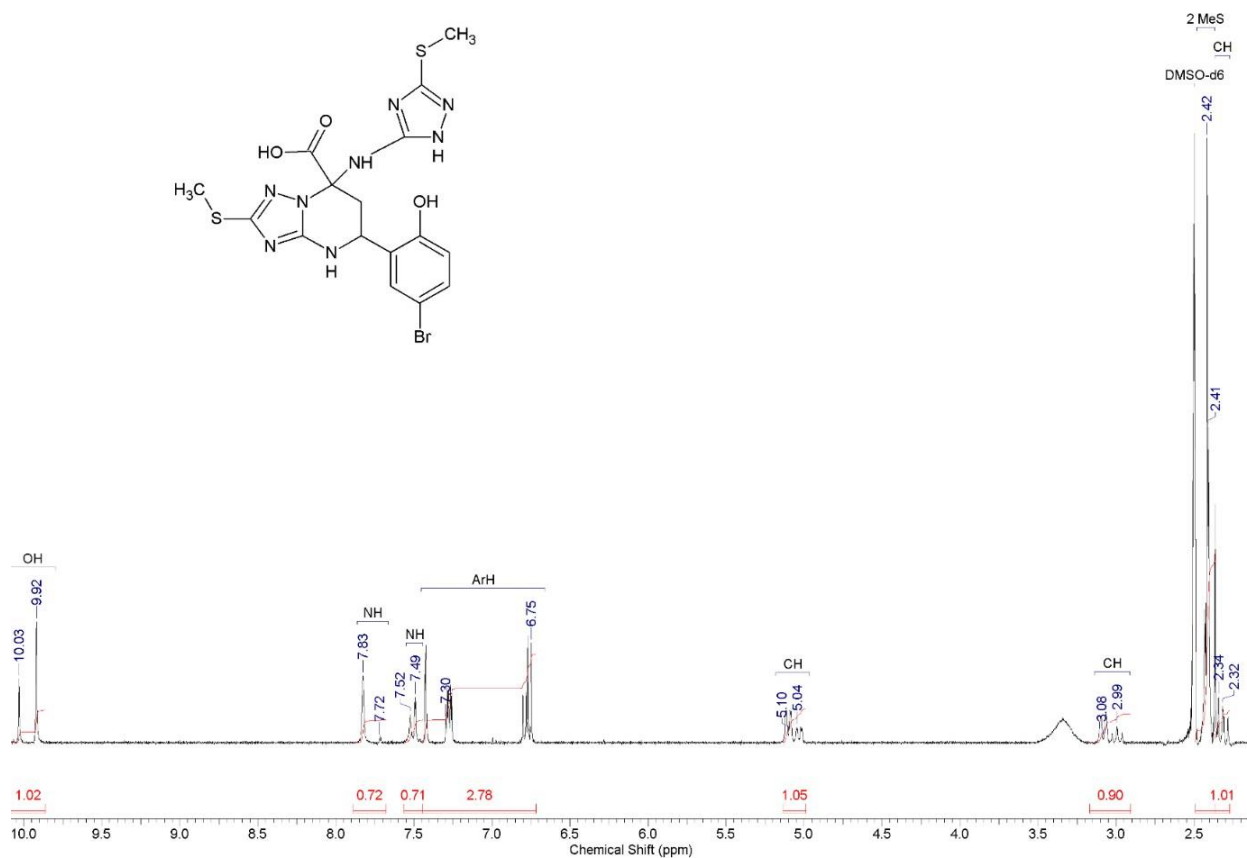


Рисунок 2.4. ¹H ЯМР спектр сполуки **6b**

Для сполук **8a-c** характерні такі сигнали в спектрах ЯМР ¹H: синглет протону піримідинової NH-групи в області 8.30-8.31 м.ч., мультиплет ароматичних протонів в області 6.95-7.51 м.ч., мультиплет протону СН-групи в області 4.65-4.68 м.ч. Сигнал протону карбоксильної групи не проявляється, ймовірно, через обмінні процеси. Сигнали СН₂-групи у області близько 2.5 м.ч. не ідентифікуються чітко через часткове або повне накладання на сигнал залишкового ДМСО (Рисунок 2.5).

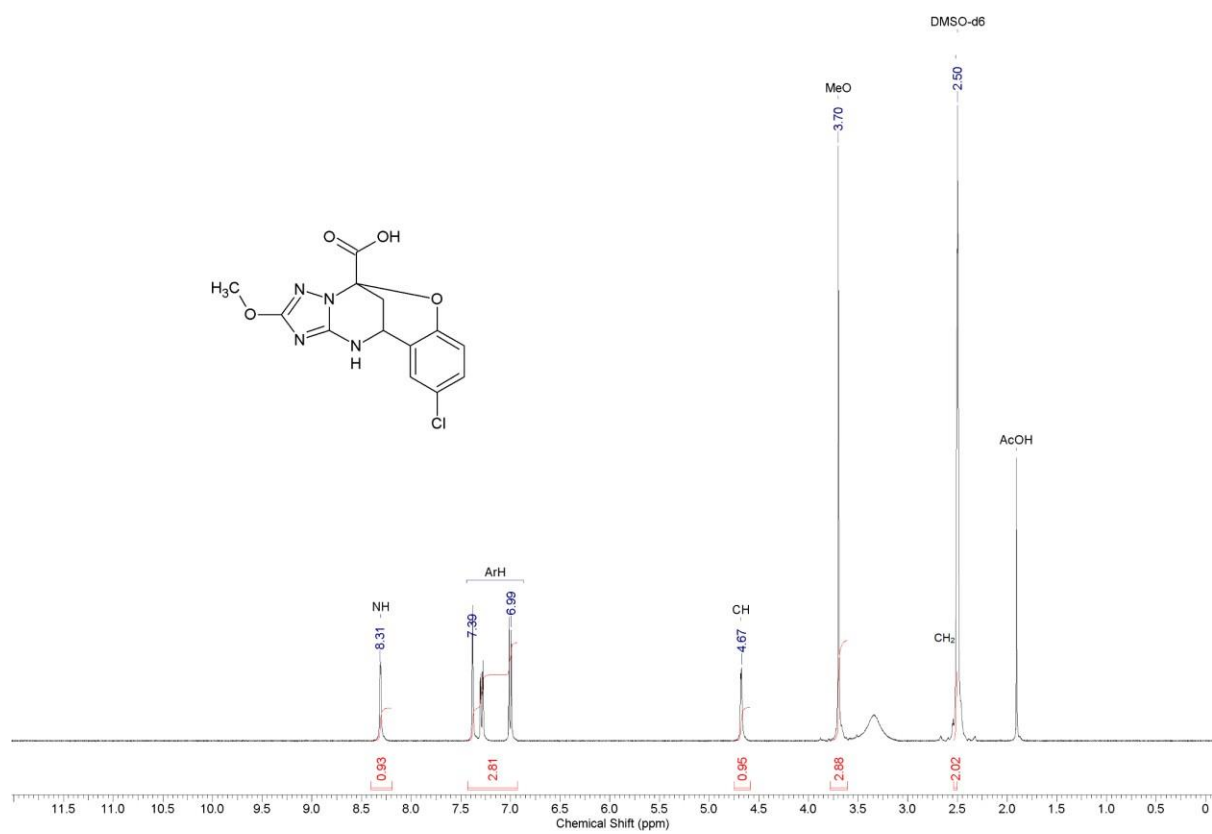


Рисунок 2.5. ^1H ЯМР спектр сполуки **8c**

3 УМОВИ ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

3.1 Умови спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик та умови проведення експерименту

Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР реєстрували на спектрометрах Bruker Avance III, Bruker Avance DRX та Varian Unity INOVA (400 МГц для ^1H та 100 МГц для ^{13}C) в ДМСО- d_6 (внутрішній стандарт $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) Мас-спектри записували на спектрометрах LC/MSD Agilent 1100 та Shimadzu LCMS-2020. Елементний аналіз виконано на приладі Euro Vector EA-3000. Температури плавлення виміряно на приладі OptiMelt MPA100.

3.2 Синтез цільових сполук та їх характеристики

Синтез **11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонової кислоти (4a)**. 1 ммоль (130 мг) 5-аміно-3-метилтіо-1H-1,2,4-триазолу (**1**), 1 ммоль піровиноградної кислоти (**2**) (88 мг) та 1 ммоль саліцилового альдегіду (**3a**) у 2 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі до випадіння осаду, який фільтрують та сушать на повітрі або у вакуумі. Вихід 137 мг (45%). Білий порошок. $T_{\text{пл}}$ 248-254 °C. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3H, MeS); 3.17 (s, 2H, CH₂); 4.67 (d, 1H, CH); 6.94-7.33 (m, 4H, ArH); 8.38 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.29; 29.80; 44.07; 82.00; 117.14; 122.11; 123.86; 129.87; 129.96; 150.01; 154.78; 158.94; 166.15. Мас-спектр (ESI): 305 [M+H]⁺ (100); 175 (21).

Сполуки **4b-f** отримано за методикою, аналогічною для отримання (**4a**).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-7-метоксі-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 4b. Вихід 200 мг (60%). Білий порошок. $T_{\text{пл}}$ 258-261 °C. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3H, MeS); 3.75 (s, 3H, MeO); 4.64 (d, 1H, CH); 6.87-6.98 (m, 3H, ArH); 8.43 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.22; 29.66; 44.01; 55.49; 81.84; 112.12; 121.06; 121.91; 124.40; 139.43; 148.26; 154.72; 158.83; 166.09. Мас-спектр (ESI): 335 [M+H]⁺ (100); 336 (17).

9-бромо-11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 4c. Вихід 111 мг (29 %). Білий порошок.

$T_{пл}$ 269-275 °C. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3H, MeS); 4.72 (d, 1H, CH); 6.93 (d, 1H, ArH); 7.41 (d, 1H, ArH); 7.53 (s, 1H, ArH); 8.42 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.26; 29.29; 43.64; 82.01; 113.35; 119.53; 126.31; 132.35; 132.44; 149.34; 154.59; 159.05; 165.69. Мас-спектр (ESI): 383 [M+H]⁺ (65); 385 [M+H]⁺ (55), 101 (7).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-9-нітро-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 4d. Вихід 122 мг (35%). Бежевий порошок. $T_{пл}$ 247-251 °C. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3H, MeS); 4.92 (d, 1H, CH); 7.23 (d, 1H, ArH); 8.13 (d, 1H, ArH); 8.34 (s, 1H, ArH); 8.53 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.25; 29.09; 43.61; 82.50; 118.49; 125.04; 125.52; 126.12; 141.84; 154.49; 155.53; 159.55; 165.33. Мас-спектр (ESI): 350 [M+H]⁺ (100); 351 (15).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-9-фторо-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 4e. Вихід 103 мг (32%). Білий порошок. $T_{пл}$ 264-267 °C. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3H, MeS); 4.69 (d, 1H, CH); 6.97-7.20 (m, 3H, ArH); 8.41 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.27; 29.44; 43.96; 82.07; 115.61; 115.80; 116.67; 116.86; 118.70; 118.77; 125.19; 146.24; 154.74; 155.89; 157.78; 159.09; 165.95. Мас-спектр (ESI): 323 [M+H]⁺ (100); 324 (15), 101 (11).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метилтіо-9-хлоро-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-c][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 4f. Вихід 142 мг (42%). Білий порошок. $T_{пл}$ 257-262 °C. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3H, MeS); 4.72 (d, 1H, CH); 7.01 (d, 1H, ArH); 7.29 (d, 1H, ArH); 7.39 (s, 1H, ArH); 8.41 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.21; 29.27; 43.73; 82.02; 119.08; 125.56; 125.76; 129.34; 129.58; 148.86; 154.64; 159.11; 165.72. Мас-спектр (ESI): 339 [M+H]⁺ (100); 341 (42).

Синтез **7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти 5a.** 5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-7-((3-метилтіо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонову кислоту **6a** (434 мг, 1 ммоль) у 2 мл оцтової кислоти перемішують за кімнатної температури протягом 2 діб, після чого додають 2 мл метил-*трет*-бутилового етеру (МТБЕ) та залишають для кристалізації. Осад, що випав, фільтрують та сушать, уникаючи нагрівання. Вихід 306 мг (95%), суміш діастереомерів у співвідношенні (50:50). Білий порошок. $T_{пл}$ 236-241 °C. Знайдено, %: C 48.37; H 4.45; N 17.47; C₁₃H₁₄N₄O₄S. Обчисл, %: C 48.44; H 4.38; N 17.38.

^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.10-2.16 (m, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, MeS); 4.42-4.47 (m, 1H, CH); 6.86-7.20 (m, 4H, ArH); 7.24 (s, 1H, OH); 7.24 (s, 0.5H, NH); 7.26 (s, 0.5H, NH); 7.93 (s, 1H, OH); 12.40 (s, 1H, COOH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.36; 42.36; 45.34; 82.23; 82.45; 115.27; 115.48; 120.03; 120.17; 127.34; 127.83; 143.15; 143.26; 146.85; 147.28; 151.38; 152.45; 171.24; 172.41. Мас-спектр (ESI): 305 (100).

Синтез 7-гідрокси-5-(2-гідрокси-3-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота 5b. 1 ммоль (130 мг) 5-аміно-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазолу (**1**), 1 ммоль піровиноградної кислоти (**2**) (88 мг) та 1 ммоль 2-гідрокси-3-метоксибензальдегіду (**3b**) у 2 мл оцтової кислоти перемішують за кімнатної температури протягом двох діб, після чого додають 2 мл МТБЕ та залишають для кристалізації. Осад, що випав, фільтрують та сушать, уникаючи нагрівання. Вихід 183 мг (52%), суміш діастереомерів у співвідношенні (75:25). Білий порошок. $T_{\text{пл}}$ 252-256°C. Знайдено, %: С 47.61; Н 4.63; N 15.98; C₁₄H₁₆N₄O₄S. Обчисл, %: С 47.72; Н 4.58; N 15.90. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.13-2.20 (m, 2H, CH₂); 2.43 (s, 3H, MeS); 3.80 (s, 3H, MeO); 4.97-5.04 (m, 1H, CH); 6.76-7.00 (m, 3H, ArH); 7.24 (s, 1H, OH); 7.41 (s, 0.25H, NH); 7.63 (s, 0.75H, NH); 8.81 (s, 0.25H, OH); 8.83 (s, 0.75H, OH), 12.62 (s, 1H, COOH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.42; 44.82; 46.74; 55.92; 81.29; 82.45; 110.96; 118.16; 118.53; 119.00; 127.17; 127.53; 143.13; 143.45; 147.24; 147.31; 155.28; 156.14; 157.50; 157.57; 170.16; 171.03. Мас-спектр (ESI): 353 (100); 354 (18).

7-гідрокси-5-(5-бромо-2-гідроксифеніл)-2-(метилтіо)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонова кислота 5c. Сполуку **5c** отримано за методикою, аналогічною для отримання (**5a**). Вихід 256 мг (64%). Білий порошок. $T_{\text{пл}}$ 261-267 °C (розкл.). Знайдено, %: С 38.83; Н 3.31; N 14.03; C₁₃H₁₃BrN₄O₄S. Обчисл, %: С 38.92; Н 3.27; N 13.96. ^1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 2.06-2.15 (m, 2H, CH₂); 2.35 (s, 3H, MeS); 4.49 (m, 1H, CH); 6.09-7.34 (m, 3H, ArH); 7.44 (s, 1H, OH); 7.92 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 13.58; 44.26; 47.32; 80.27; 112.14; 119.47; 128.02; 129.67; 131.17; 145.24; 151.84; 170.47; 171.25. Мас-спектр (ESI): 383 (99); 385 (100).

Синтез 5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-7-((3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-карбонової кислоти ба. До круглодонної колби місткістю 10 мл додають 3-метилтіо-5-аміно-1,2,4-триазол

(1) (1 ммоль, 130 мг), пірвіноградну кислоту **(2)** (1 ммоль, 88 мг), саліциловий альдегід **(3a)** (1 ммоль, 201 мг) та 2 мл оцтової кислоти. Горло колби закривають плівкою, колбу витримують в ультразвуковій бані протягом 2 год. Осад, що випав, фільтрують та сушать без нагрівання. Вихід 182 мг (42%), суміш діастереомерів у співвідношенні (70:30). Білий порошок. $T_{пл}$ 251-256 °C. Знайдено, %: С 44.15; Н 4.26; N 25.86, $C_{22}H_{25}N_5O_3S$. Обчисл, %: С, 44.23; Н, 4.18; N, 25.79. 1H NMR (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 2.30-2.35 (m, 1H, CH_2); 2.37 (s, 1H, MeS), 2.41 (s, 2H, MeS); 2.42 (s, 3H, MeS); 2.91-2.98 (m, 0.3H, CH_2); 3.04-3.10 (m, 0.7H, CH_2); 5.04-5.08 (m, 0.3H, CH); 5.09-5.14 (m, 0.7H, CH); 6.78-7.39 (m, 3H, ArH); 7.44 (s, 0.3H, NH); 7.66 (s, 1H, OH); 7.76 (s, 0.7H, NH); 9.53 (s, 0.7H, OH); 9.63 (s, 0.3H, OH); 11.95 (s, 1H, COOH). ^{13}C NMR (100 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.43; 13.53; 13.70; 13.75; 36.83; 37.04; 45.15; 46.42; 71.91; 72.12; 115.04; 119.13; 119.26; 126.35; 126.71; 126.93; 126.07; 128.29; 128.33; 154.13; 154.29; 156.10; 156.85; 168.97; 170.13. Мас-спектр (ESI): 435 $[M+H]^+$ (100); 436 (11), 271 (18), 235 (44).

Сполуки **6b,c** отримано за методикою, аналогічною для отримання **(5a)**.

5-(5-бромо-2-гідроксифеніл)-2-(метилтіо)-7-((3-(метилтіо)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-7-карбонова кислота 6b. Вихід 276 мг (54%), суміш діастереомерів у співвідношенні (70:30). Білий порошок. $T_{пл}$ 259-265°C. Знайдено, %: С 37.36; Н 3.40; N 21.91; $C_{16}H_{17}BrN_8O_3S_2$. Обчисл, %: С 37.43; Н 3.34; N 21.83. 1H NMR (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 2.28-2.34 (m, 1H, CH_2); 2.37 (s, 1H, MeS), 2.41 (s, 2H, MeS); 2.42 (s, 3H, MeS); 2.96-3.03 (m, 0.3H, CH_2); 3.05-3.11 (m, 0.7H, CH_2); 5.01-5.06 (m, 0.3H, CH); 5.08-5.13 (m, 0.7H, CH); 6.75-7.50 (m, 3H, ArH); 7.52 (s, 0.3H, NH); 7.83 (s, 0.7H, NH); 9.92 (s, 0.7H, OH); 10.03 (s, 0.3H, OH); 12.02 (s, 1H, COOH). ^{13}C NMR (100 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13.37; 13.46; 13.71; 36.30; 36.92; 45.24; 46.26; 71.70; 71.88; 110.17; 110.33; 117.22; 117.30; 129.06; 129.45; 129.87; 130.77; 130.83; 153.50; 153.77; 155.93; 156.62; 157.30; 158.19; 168.80; 169.88. Мас-спектр (ESI): 515 $[M+H]^+$ (100); 513 $[M+H]^+$ (91), 315 (77), 313 (69), 201 (26).

5-(2-гідрокси-5-хлорофеніл)-2-метилтіо-7-((3-метилтіо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-7-карбонова кислота 6c. Вихід 239 мг (51%), суміш діастереомерів у співвідношенні (50:50). Білий порошок. $T_{пл}$ 242-247°C. Знайдено, %: С 40.91; Н 3.69; N 23.97; $C_{16}H_{17}ClN_8O_3S_2$. Обчисл, %: С 40.98; Н 3.65; N 23.90. 1H NMR (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 2.31-2.33 (m, 0.5H, CH_2); 2.33-

2.35 (m, 0.5H, CH₂); 2.37 (s, 1.5H, MeS), 2.41 (s, 1.5H, MeS); 2.42 (s, 3H, MeS); 2.95-3.03 (m, 0.5H, CH₂); 3.05-3.11 (m, 0.5H, CH₂); 5.01-5.07 (m, 0.5H, CH); 5.08-5.13 (m, 0.5H, CH); 6.79-7.37 (m, 3H, ArH); 7.52 (s, 0.5H, NH); 7.83 (s, 0.5H, NH); 9.90 (s, 0.5H, OH); 10.01 (s, 0.5H, OH); 11.88 (s, 1H, COOH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13.36; 13.45; 13.67; 36.27; 45.27; 46.32; 56.14; 71.69; 71.88; 116.66; 116.74; 122.57; 122.72; 126.17; 126.59; 127.86; 128.92; 129.33; 153.03; 153.30; 156.62; 169.84. Мас-спектр (ESI): 469 [M+H]⁺ (100); 471 (44), 271 (18), 269 (48).

Синтез 9-бромо-11,12-дигідро-5,11-метано-2-метокси-5H-бензо[g][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонової кислоти (8a). 1 ммоль (114 мг) 5-аміно-3-метокси-1*H*-1,2,4-триазолу (7), 1 ммоль пірвіноградної кислоти (2) (88 мг) та 1 ммоль саліцилового альдегіду (3a) у 2 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 7 год. Реакційну суміш залишають на ніч при кімнатній температурі до випадіння осаду, який фільтрують та сушать на повітрі або у вакуумі. Вихід 151 мг (41 %). Білий порошок. *T*_{пл} 271-276 °С. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3.70 (s, 3H, MeO); 4.67 (d, 1H, CH); 6.95 (d, 1H, ArH); 7.40 (d, 1H, ArH); 7.51 (s, 1H, ArH); 8.30 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ 29.44; 43.58; 55.72; 81.83; 118.36; 120.43; 125.03; 129.14; 131.73; 149.83; 154.37; 165.65; 166.15. Мас-спектр (ESI): 367 [M+H]⁺ (99); 369 [M+H]⁺ (100).

Сполуки **8b,c** отримано за методикою, аналогічною для отримання (8a).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метокси-9-фторо-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 8b. Вихід 107 мг (35%). Білий порошок. *T*_{пл} 254-258 °С. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3.70 (s, 3H, MeO); 4.65 (d, 1H, CH); 6.96-7.17 (m, 3H, ArH), 8.30 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ 29.56; 43.77; 55.69; 81.79; 115.44; 115.62; 116.44; 118.54; 118.60; 125.15; 125.21; 146.25; 153.63; 155.71; 157.61; 165.87; 166.19. Мас-спектр (ESI): 307.2 [M+H]⁺ (100); 308.2 (21).

11,12-дигідро-5,11-метано-2-метокси-9-хлоро-5H-бензо[g][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонова кислота 8c. Вихід 219 мг (68%). Білий порошок. *T*_{пл} 268-272 °С. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3.70 (s, 3H, MeO); 4.68 (d, 1H, CH); 7.00 (d, 1H, ArH); 7.29 (d, 1H, ArH); 7.39 (s, 1H, ArH); 8.31 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆) δ 29.48; 43.63; 55.79; 81.86; 119.08; 125.42; 125.84; 129.33; 129.53; 148.96; 153.67; 165.84; 166.25. Мас-спектр (ESI): 323 [M+H]⁺ (100); 324 (15), 325 (32).

ОХОРОНА ПРАЦІ

У роботі використовувались реагенти, які мають загальнотоксичну дію та леткі, займісті та токсичні розчинники. При цьому було дотримано всі загальні вимоги техніки безпеки, що стосуються роботи з отруйними та пожежонебезпечними речовинами (використання засобів індивідуального захисту, використання вентиляції та тяги тощо).

Під час експерименту використовувалось електричне, вакуумне обладнання та нагрівальні прилади. При цьому було дотримано всі загальні вимоги техніки безпеки, що стосуються роботи з нагрівальними, електричними та вакуумними приладами.

Усі експерименти виконувались згідно з чинними у НТК «Інститут монокристалів» та НВП «СНАМІН» інструкціями з техніки безпеки та охорони праці.

ВИСНОВКИ

1. Багатокомпонентні реакції за участю 5-аміно-3-заміщених-1*H*-1,2,4-триазолу з саліциловими альдегідами та пірвіноградною кислотою залежно від умов перебігають з формування трьох типів індивідуальних сполук - заміщених 2-метилтіо- або 2-метокси-11,12-дигідро-5*H*-5,11-метанобензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонових кислот або заміщених 7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, або 5-(2-гідроксифеніл)-2-метилтіо-7-((5-метилтіо-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот; синтезовано 15 раніше не описаних сполук [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинового ряду.
2. Виявлено вплив електронної природи замісника при атомі С(3) 5-аміно-1,2,4-триазолів на напрямок перебігу багатокомпонентної гетероциклізації – формування 2-заміщених-11,12-дигідро-5*H*-5,11-метанобензо[*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*][1,3,5]оксадіазоцин-5-карбонових кислот спостерігається лише при наявності в цьому положенні метокси- та метилтіогрупи.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Török B., Schäfer C., Kokel A. In *Advances in Green and Sustainable Chemistry, Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, Chapter 3.7 - Multicomponent reactions, Elsevier, **2022**, 443-489.
2. Kouznetsov V.V., Galvis C.E.P. Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron*. **2018**, 74 (8), 773–810.
3. Chandravarkar, Aravind, Aneeja, Thaipparambil & Gopinathan, Anilkumar. Advances in Biginelli reaction: A comprehensive review. *J. Heterocycl. Chem.* **2024**, 61, 5–28.
4. Flores-Reyes J.C., Islas-Jácome A., González-Zamora E. The Ugi three-component reaction and its variants. *Organic Chemistry Frontiers*. **2021**, 8 (19), 5460-5515.
5. Murlykina M.V., Morozova A.D., Zviagin I.M., Sakhno Y.I. Desenko S.M., Chebanov V.A. Aminoazole-Based Diversity-Oriented Synthesis of Heterocycles. *Front. Chem.* **2018**, 6 (527).
6. Desenko S.M., Gorobets M.Y., Lipson V.V., Sakhno Y.I., Chebanov V.A. Dihydroazolopyrimidines: Past, Present and Perspectives in Synthesis, Green Chemistry and Drug Discovery. *Chem. Rec.* **2024**, 24 (2).
7. Guo Y., Sun Z., He X., Cao P., Fan G., Gao Q. KI-mediated three-component annelation for the regioselective synthesis of angular azolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *New J. Chem.* **2023**, 47, 18618-18622.
8. Lipson V.V., Desenko S.M., Borodina V.V., Shirobokova M.G., Shishkin O.V., Zubatyuk R.I. Cascade cyclization reactions of 3,4,5-triamino-1,2,4-triazole with aromatic aldehydes and cycloalkanones. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 1224–1228.
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. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, 68 (2), 471–484.

10. 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.
11. 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* (48), 9389 -9400.
12. Zaharani L., Khaligh N.G., Mihankhah T., Johan M.R. 1*H*,4*H*-Piperazine-dium Dichlorosulfonate: Structure Elucidation and its Dual Solvent–Catalyst Activity for the Synthesis of New Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine Scaffolds. *Aust. J. Chem.* **2020**, *73* (11), 1118-1124.
13. N. Kerru, L. Gummidi, S. N. Maddila, S. V. H. S. Bhaskaruni, S. B. Jonnalagadda. Bi₂O₃/FAP, a sustainable catalyst for synthesis of dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives through green strategy. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34* (5), e5590.
14. Nasirmahale L.N., Shirini F., Bayat Y., Mazloumi M. Solvent-free synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carbonitriles and 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines under the catalytic performance of TiO₂-[bip]-NH₂⁺ C(NO₂)₃⁻ as a novel nanocatalyst. *J. Mol. Struct.* **2023**, *1272*, 134210-134222.
15. Lin L., Lin G., Zhou Q., Bathgate R.A.D., Gong G.Q., Yang D., Liu Q., Wang M.W. Design, synthesis and pharmacological evaluation of tricyclic derivatives as selective RXFP₄ agonists. *Bioorg Chem.* **2021**, *110*, 104782.
16. Dutta B., Dutta N., Dutta A., Gogoi M., Mehra S., Kumar A., Deori K., Sarma D. [DDQM][HSO₄]/TBHP as a Multifunctional Catalyst for the Metal Free Tandem Oxidative Synthesis of 2-Phenylquinazolin-4(3*H*)-ones. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (20), 14748-14752.
17. Singh N.G., Nagarajaprakash R., Rani J.W.S, Kathing C., Nongrum R., Nongkhlaw R. Nickel nanoparticles assisted regioselective synthesis of pyrazoloquinolinone and triazoloquinazolinone derivatives. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3908–3915.

18. Abdollahi-Basir M.H., Shirini F., Taji, H., Ghasemzadeh M.A. A facile and regioselective synthesis of some new pyrimido[4,5-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidinediones catalyzed by Zn(BDC)-MOF under ultrasound irradiation. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1195*, 302–308.
19. Doğan I.S., Gümüş M.K., Gorobets N.Yu., Reis R., Orak D., Sipahi H., Sari S., Chebanov V.A. *In Vitro* Cytotoxicity of Methano[1,2,4]Triazolo-[1,5-*c*][1,3,5]Benzoxadiazocine Derivatives and Their Effects on Nitrite and Prostaglandin E2 (PGE2) Levels. *Pharm. Chem. J.* **2022**, *56*, 769–776.
20. Mengting Zeng, Ying Xue, Yunan Qin, Fen Peng, Quan Li, Ming-Hua Zeng, CuBr-promoted domino Biginelli reaction for the diastereoselective synthesis of bridged polyheterocycles: Mechanism studies and in vitro anti-tumor activities. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33* (11), 4891-4895.
21. Xin Cui, Jun-Jie Lin, Shuang Wang, Jing-Peng Li, Xian-Song Xia, Chao Huang, Electronic effect control of regioselectivity in the Michael-Addition inspired cascade reaction of 1,3-dimethyl-6-amino-uracil and 2-hydroxychalcones. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *89*,
22. Tkachenko V.V., Muravyova E.A., Desenko S.M., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Sysoiev D.O., Müller T.J.J., Chebanov V.A. The unexpected influence of aryl substituents in N-aryl-3-oxobutanamides on the behavior of their multicomponent reactions with 5-amino-3-methylisoxazole and salicylaldehyde. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3019–3030.
23. Světlík J., Kettmann V. The chameleon-like behaviour of 3-amino-1,2,4-triazole in the Biginelli reaction: unexpected formation of a novel spiroheterocyclic system. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (10), 1062–1066.
24. Frolova L.V., Malik I., Uglinskii P.Y., Rogelj S., Kornienko A., Magedov I.V.. Multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-*d*]pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-1,6-diones: a novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (49), 6643-6645.
25. Sakhno Y.I., Murlykina M.V., Morozova A.D., Kozyryev A.V., Chebanov V.A. Heterocyclization reactions of pyruvic acids and aminoazoles with controlled chemoselectivity. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2015**, *3* (2), 1–20.