

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»**

ПЕТРОВА ОЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 547.859.1

**РЕАКЦІЇ α -АМІНОАЗОЛІВ З ПЕРХЛОРАТАМИ 4-ОКСОБЕНЗ[1,3-*e*]-
ОКСАЗИНІО ТА ТРИКОМПОНЕНТНІ КОНДЕНСАЦІЇ З ЦИКЛІЧНИМИ
СН-КИСЛОТАМИ І ГЛЮКСАЛЯМИ В СИНТЕЗІ АЗОЛОАЗИНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпропетровськ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державній науковій установі «НТК «Інститут монокристалів»
НАН України, м. Харків

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна
Державна установа «Інститут проблем
ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського
НАМН України», м. Харків
завідувач відділу медичної хімії

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
Журавель Ірина Олександрівна
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, м. Харків
завідувач кафедри токсикологічної хімії

доктор хімічних наук, професор
Бурмістров Костянтин Сергійович,
Державний вищий навчальний заклад
«Український державний хіміко-технологічний
університет» МОН України, м. Дніпропетровськ
професор кафедри технології органічних
речовин та фармацевтичних препаратів

Захист відбудеться « 4 » червня 2015 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03 у Державному вищому навчальному закладі «Український
державний хіміко-технологічний університет» за адресою: 49005, м. Дніпро-
петровськ, проспект Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального
закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою:
49005, м. Дніпропетровськ, проспект Гагаріна, 8.

Автореферат розіслано « ___ » _____ 2015 року

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



К. В. Янова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Азолазинові системи, які поєднують у своєму складі піразольний, 1,2,4-триазольний, піримідобензімідазольний фрагменти з піридиновим, піримідиновим або іншим азиновим циклом, тривалий час є об'єктами інтенсивного вивчення не тільки в органічній хімії, а й у фармакології, адже належать до однієї з найбільш досліджуваних груп із так званих лікоподібних молекул. Серед них виявлено речовини із снодійною, інотропною, вазо- і бронходилататорною, протизапальною активністю, а також сполуки, ефективні при стрес-індукованих порушеннях (анорексії, нарко- і алкозалежності), нейродегенеративних станах (хворобі Паркінсона) та метаболічних розладах, що супроводжують цукровий діабет II типу.

Найбільш поширеним способом синтезу таких систем є анелювання азинового кільця до азольного, який реалізовано в реакціях α -аміноазолів з розмаїтими 1,3-біелектрофільними реагентами. Розвиток цього напрямку в хімії нітрогеновмісних гетероциклів знайшов відбиття у багатьох роботах. Втім, незважаючи на численні дослідження, арсенал біелектрофілів, випробуваних у циклоконденсаціях з аміноазолами, не є вичерпаним. Це стимулює до залучення нових «будівельних блоків», які б задовольняли сучасним вимогам до методів синтезу лікоподібних молекул. Тобто, були легкодоступні, забезпечували гнучкість та універсальність технологічних схем, в яких вони задіяні, новизну структури і можливість подальшої модифікації одержаних на їх основі сполук відповідно до фармакологічних задач. У якості таких реагентів можна запропонувати гліюксальгідрат, гідрати арилгліюксалів і перхлорати 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію. Серед відомостей щодо вивчених дотепер у циклоконденсаціях з аміноазолами карбонільних 1,3-біелектрофілів, їх синтетичних попередників і еквівалентів, дані про ці сполуки або їх похідні вкрай обмежені. Проте у таких процесах ймовірно утворення різних азолазинів із декількома реакційними центрами у складі молекул, що уможлиблює їх подальшу модифікацію під певні практичні потреби. Тому визначення синтетичного потенціалу зазначених речовин для забезпечення структурного розмаїття азолазинів, призначених для фармакологічних випробувань, дослідження особливостей тонкої будови і хімічних властивостей одержаних сполук мають теоретичне і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу оптично активних органічних сполук ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: № держреєстрації 0113U001413 та № держреєстрації 0113U003706.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка методів синтезу нових частково гідрогенізованих похідних азолазинів, які ґрунтуються на реакціях α -аміноазолів з перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію, а також на трикомпонентних конденсаціях з гліюксалем, арилгліюксалями та циклічними β -дикарбонільними сполуками, і дослідження хімічних властивостей одержаних сполук. У зв'язку з поставленою метою були визначені наступні завдання:

- встановити направленість взаємодії 3(5)-амінопіразолів, 3-аміно-1,2,4-триазолу та 2-амінобензімідазолу з перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію в різних експериментальних умовах;
- виявити направленість формування азинового циклу у трикомпонентних реакціях α -аміноазолів з гліюксальгідратом, арилгліюксалями та циклічними СН-кислотами (2,2-диметил-1,3-діюксан-4,6-діоном, циклогексан-1,3-діонами та індан-1,3-діоном) за умов як термічної, так і мікрохвильової активації процесу;
- довести будову синтезованих речовин, вивчити їх фізико-хімічні властивості;
- дослідити хімічні перетворення одержаних сполук в реакціях з окислювальними, відновлювальними, електрофільними та нуклеофільними реагентами і на цій основі виявити шляхи побудови нових гетероциклічних систем.

Об'єкти дослідження – α -аміноазоли, перхлорати 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію, гліюксаль, арилгліюксали, циклічні СН-кислоти, частково гідрогенізовані азолопіридинові та -піримідинові системи.

Предмет дослідження – реакції циклоконденсації, в тому числі і багатоконпонентні, як метод формування азолоазинової системи та процеси хімічної модифікації азолоазинів.

Методи дослідження – органічний синтез з використанням термічного та мікрохвильового способів активації процесів, набір фізико-хімічних і спектральних методів дослідження: ІЧ, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопія, мас-спектрометрія та рентгеноструктурні дослідження (РСД).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних похідних піразоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазинів, піразоло[3,4-*d*]піримідинів та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів, частково гідрогенізованих 4-ароїлзаміщених піразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів, -[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 5-ароїл-6-оксопіразоло[1,5-*a*]хіназолінів та 4-ароїліндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів у тому числі на основі багатоконпонентних конденсацій, які характеризуються високою регіоселективністю;

- виявлено псевдо-чотирикомпонентну реакцію між аміноазолами, гліюксалем та циклогексан-1,3-діонами, що веде до утворення нової гетероциклічної системи – індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонової;

- шляхом встановлення будови проміжних продуктів у багатоконпонентних конденсаціях з'ясовано постадійний механізм утворення індено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(1*H*)-онів, частково гідрогенізованих бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хіназолін-1(2*H*)-онів та бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазолів;

- досліджено хімічні перетворення частково гідрогенізованих 4-ароїлпіразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів, 4-бензоїлпіразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*)-онів, 4-ароїліндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів у реакціях з окислювальними, відновлювальними, електрофільними і нуклеофільними реагентами. Доведено утворення у таких процесах нових гетероциклічних систем – піразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3,2-*de*]цинолінової та пентазациклопента[*b*]флуорантенової.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці методик спрямованого синтезу ароїлпохідних частково гідрогенізованих піразоло[3,4-*b*]піри-

дин-6-онів, -[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 6-оксопіразоло[1,5-*a*]хіназолінів та індено[1,2-*b*]-піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів. У роботі описано 138 речовин, які одержано вперше. Запропоновано способи хімічної модифікації синтезованих сполук, які відкривають шлях до нових гетероциклічних систем на їх основі. Розроблені методи застосовано при виготовленні сполук, призначених для фармакологічних випробувань з метою оцінки їх антидіабетичних властивостей (акти про використання патентів України №72341, №73099 в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ІПЕП, м. Харків) від 20.01.2014 р.).

Віртуальний скринінг синтезованих сполук проведено методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях ферменту 11β-HSD1 – актуальної мішені для пошуку антидіабетичних засобів. Десять найбільш перспективних речовин передано для проведення експериментального скринінгу. Одержані результати можуть бути використані також при підготовці навчальних посібників, лекційних курсів і практикумів для студентів хімічних спеціальностей.

Особистий внесок автора. Систематизація даних літератури за темою дисертації, експериментальна робота з синтезу вихідних і цільових сполук, а також обробка і аналіз одержаних результатів виконані здобувачкою особисто. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгеноструктурні дослідження, здійснені у співпраці з д.х.н. О. В. Шишкіним, к.х.н. С. В. Шишкіною, к.х.н. В. Н. Баумером, виконано у ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків). Авторка висловлює подяку співробітникам інституту к.х.н. Т. О. Зубатюк за проведення докінгових досліджень, к.б.н. В. І. Мусатову за допомогу у реєстрації ЯМР спектрів і к.х.н. О. В. Ващенко – за реєстрацію мас-спектрів. Вивчення антидіабетичних властивостей синтезованих сполук проведено у лабораторії патофізіології та медичної генетики ДУ ІПЕП під керівництвом д.м.н., проф. В. В. Полторак.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було подано на міжнародній конференції «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (м. Харків, 2012 р.), II Всеросійській конференції з міжнародною участю «Успехи синтеза и комплексообразования» (м. Москва, 2012 р.), V Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), Українській науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження проф. П. О. Петюніна (м. Харків, 2014 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у міжнародних та вітчизняних фахових журналах, 5 тез доповідей у збірках матеріалів конференцій, одержано 1 патент України на винахід та 3 деклараційні патенти.

Структура и обсяг роботи. Дисертація викладена на 187 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (204 найменування) та одного додатку; містить 59 схем, 26 рисунків та 11 таблиць.

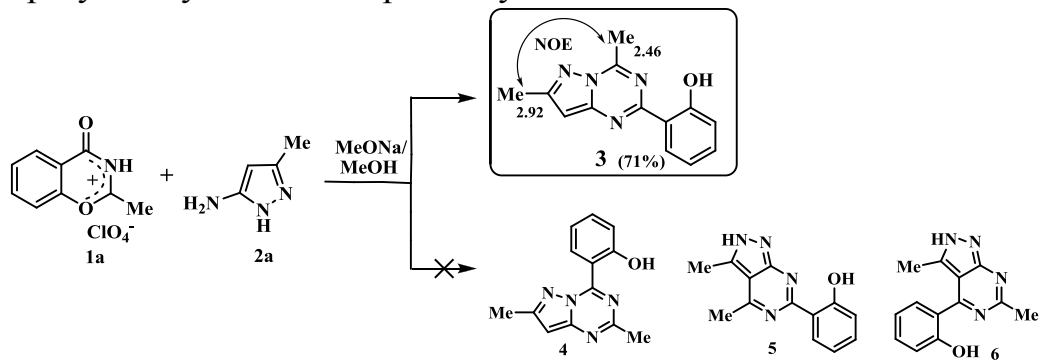
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

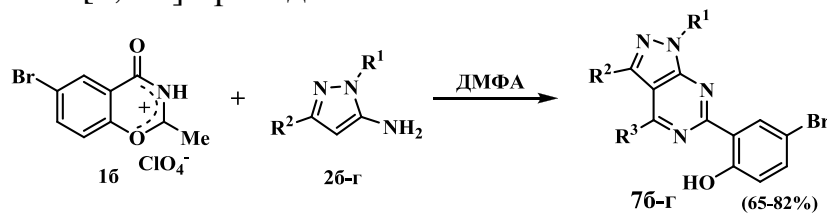
Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено оцінку відомих на момент виконання дослідження методів синтезу піразоло-, триазолоазинів та піримідобензімідазолів на основі реакцій циклоконденсації відповідних α -аміноазолів з карбонільними 1,3-біелектрофілами.

У **другому розділі** розглянуто направленість взаємодії перхлоратів 4-оксо-бенз[1,3-*e*]оксазинію з 1-*R*-3-*R*¹-5-амінопіразолами, 3-аміно-1,2,4-триазолом та 2-амінобензімідазолом в різних експериментальних умовах.

При кип'ятінні еквімольних кількостей солі **1a** та аміну **2a** у середовищі MeONa/MeOH протягом 2.5 год утворюється піразолотриазин **3**. Його склад підтверджено даними елементного аналізу та мас-спектрометрії, а будову – ІЧ і ЯМР ¹H спектральними методами. Вибір на користь структури **3** зроблено, виходячи з результату NOE експерименту.

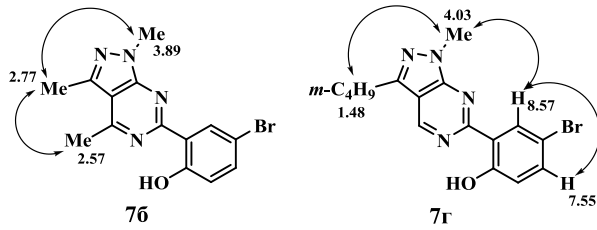


Наявність замісника у N¹-атома в молекулах амінопіразолів **2б-г** унеможливило утворення триазинових похідних у реакціях з перхлоратом **1б**. У такий спосіб синтезовано піразоло[3,4-*d*]піримідини **7б-г**.

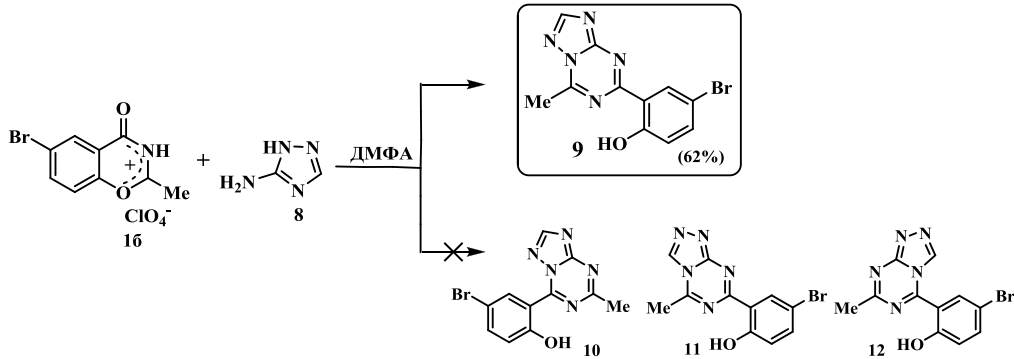


2б-г: б R¹ = R² = Me; в R¹ = C₆H₅, R² = Me; г R¹ = Me, R² = *m*-C₄H₉
7б-г: б R¹ = R² = R³ = Me; в R¹ = C₆H₅, R² = R³ = Me; г R¹ = Me, R² = *m*-C₄H₉, R³ = H

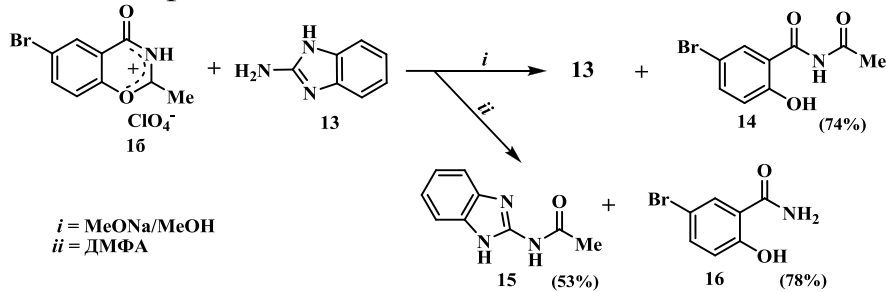
Конденсацією за участю N¹-метил-3-третбутиламінопіразолу **2г** одержано піразолопіримідин **7г**, який не містить метильної групи у піримідиновому кільці, що підтверджено даними мас- і ЯМР ¹H спектрів. Заміна ацетильного фрагмента на формільний внаслідок взаємодії з молекулами ДМФА, ймовірно, відбулася при розкритті оксазинового циклу. Розташування замісників у піразолопіримідиновій системі для продуктів **7б-г** встановлено методом NOE:



Центрами нуклеофільної атаки при тривалому (8 год) кип'ятінні 3-аміно[1,2,4]-триазолу **8** з перхлоратом 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію **16** у ДМФА стають аміногрупа та гідразинівий N²-атом аміну, що веде до формування [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазину **9**.

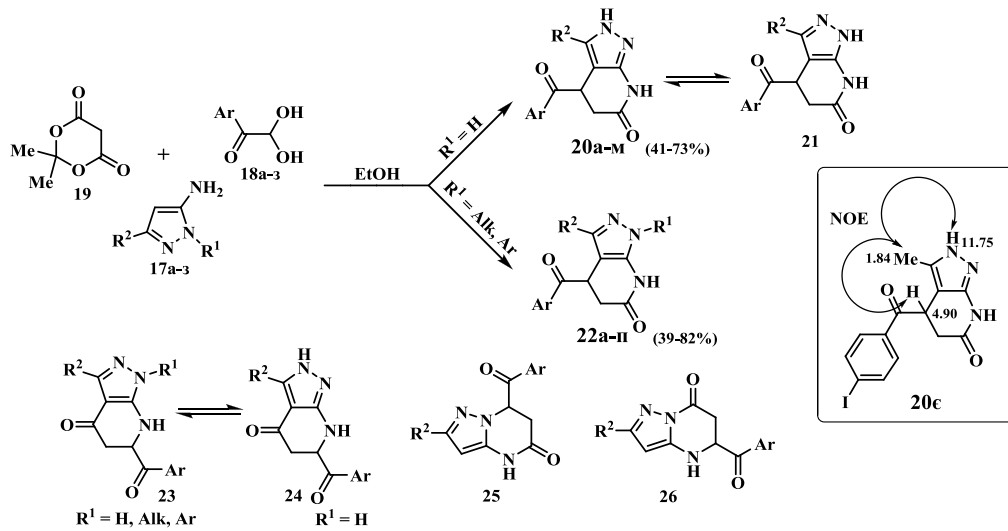


При взаємодії 2-амінобензімідазолу **13** з перхлоратом 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію **16** останній виступає не як біелектрофільний реагент, а лише як носій ацетильної групи. Утворення азолазінів у цих реакціях, ані у середовищі MeONa/MeOH, ні у ДМФА не зафіксовано.



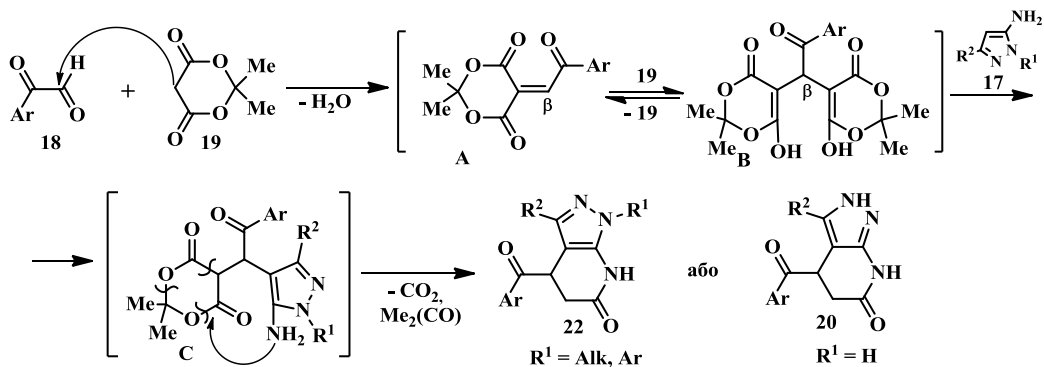
Отже, в реакціях з α -аміноазолами перхлорати 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію, в залежності від природи бінуклеофілу, можуть виступати і як біелектрофільні, і як ацилюючі агенти.

Третій розділ присвячено вивченню доміно-реакцій 3(5)-амінопіразолів **17a-з** з арилглюксалями **18a-з** та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном **19** та дослідженню хімічних перетворень синтезованих сполук. Встановлено, що зазначені реакції є регіоселективними і приводять до формування піразоло[3,4-*b*]піридин-6-нових систем **20** або **22**, будову яких встановлено ІЧ, ЯМР ¹H, ¹³C і мас-спектральними методами. Утворення ізомерних сполук **23-26** не зафіксовано.

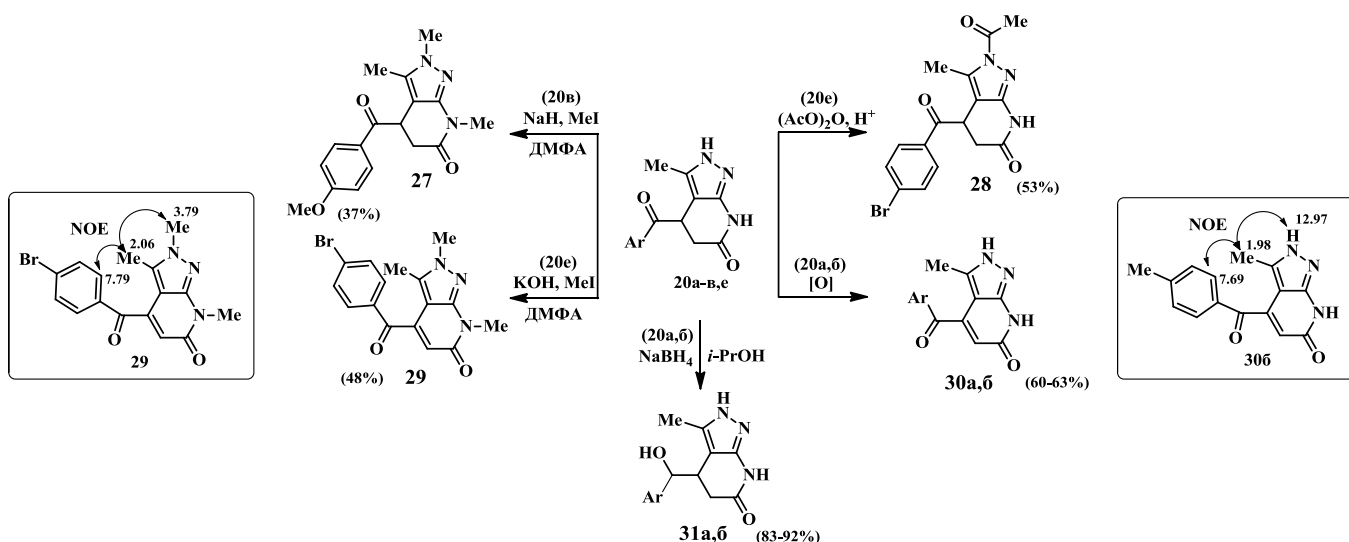


18a-з: а Ar = Ph, б Ar = 4-MeC₆H₄, в Ar = 4-MeOC₆H₄, г Ar = 4-FC₆H₄, д Ar = 4-ClC₆H₄, е Ar = 4-BrC₆H₄, є Ar = 4-IC₆H₄, ж Ar = 2-Br-4-FC₆H₃, з Ar = 4-PhC₆H₄; **17a-в:** R¹ = H, а R² = Me, б R² = 4-MeC₆H₄, в R² = 4-FC₆H₄; **17г-е:** R¹ = Me г R² = H, д R² = Me, е R² = *t*-Bu; **17є-з:** R² = Me, є R¹ = cyclopentyl, ж R¹ = Ph, з R¹ = 4-MeOC₆H₄; **20a-з:** R² = Me, а Ar = Ph, б Ar = 4-MeC₆H₄, в Ar = 4-MeOC₆H₄, г Ar = 4-FC₆H₄, д Ar = 4-ClC₆H₄, е Ar = 4-BrC₆H₄, є Ar = 4-IC₆H₄, ж Ar = 2-Br-4-FC₆H₃, з Ar = 4-PhC₆H₄; **20i** R² = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph; **20к-м:** R² = 4-FC₆H₄ к Ar = Ph, л Ar = 4-MeOC₆H₄, м Ar = 4-FC₆H₄; **22a-д:** R¹ = Me, R² = H а Ar = Ph, б Ar = 4-MeC₆H₄, в Ar = 4-MeOC₆H₄, г Ar = 4-FC₆H₄, д Ar = 4-BrC₆H₄; **22e** R¹ = R² = Me, Ar = 4-BrC₆H₄; **22є,ж:** R¹ = Me, R² = *t*-Bu, є Ar = 4-FC₆H₄, ж Ar = 4-BrC₆H₄; **22з-л:** R¹ = cyclopentyl, R² = Me, з Ar = Ph, і Ar = 4-MeC₆H₄, к Ar = 4-MeOC₆H₄, л Ar = 4-FC₆H₄; **22м,н:** R¹ = Ph, R² = Me м Ar = 4-MeC₆H₄, н Ar = 4-MeOC₆H₄; **22o,п:** R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = Me о Ar = 4-MeC₆H₄, п Ar = 4-FC₆H₄

Виходячи з результатів NOE експерименту на прикладі похідної **20є**, з'ясовано існування сполук **20** у розчинах ДМСО-*d*₆ у N²H таутомерній формі. Остаточну будову синтезованих піразолопіридинонів доведено в результаті РСД на прикладі сполуки **22в**. Отже, направленість формування дигідропіридинового циклу у сполуках **20** і **22** відповідає взаємодії β-карбонного атома ймовірного інтермедіату, який утворюється на першій стадії з кислоти Мельдрума і арилглюксалу, з карбоним C⁴-нуклеофільним центром аміноазолу, а атома карбону C=O групи діоксан-4,6-діону – з первинною аміногрупою гетариламіну.



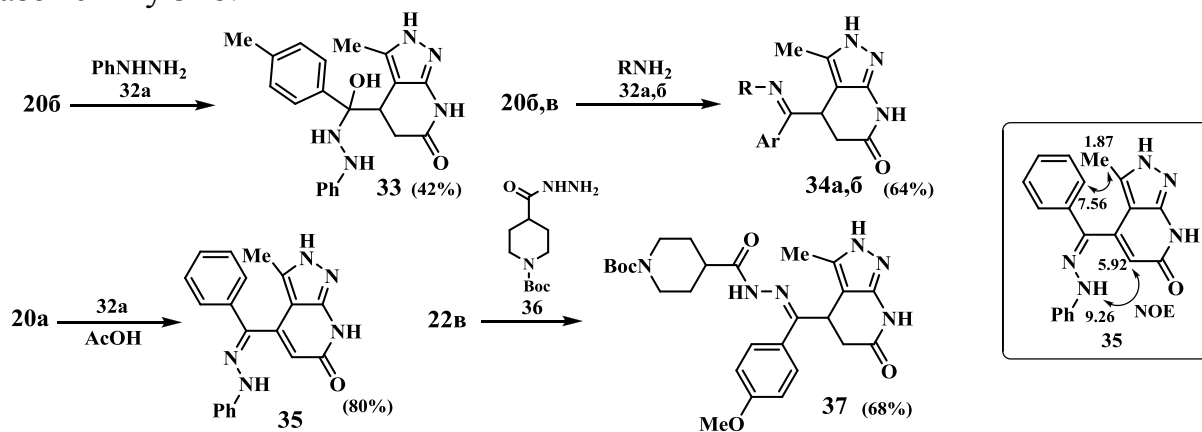
Хімічні властивості синтезованих сполук досліджено на прикладі піразолопіридинонів **20a-в,є** та **22в** в реакціях з електрофільними і нуклеофільними реагентами, а також окиснення і відновлення.



30a,b, 31a,b: a Ar = Ph, б Ar = 4-MeC₆H₄

Найбільш нуклеофільним у азолазинах **20** є N²-атом піразольного циклу. Гетероароматизація тетрагідропіридинового кільця у цих сполуках в умовах вільного доступу атмосферного O₂ відбувається однаково легко як в основному (Pu або ДМФА/КОН), так і у кислотному (AcOH) середовищі. ЯМР ¹H спектри сполук **31a,b** вказують на діастереоселективне утворення продуктів відновлення. Величини КССВ $J_{\text{НаНб}}$ для гідроксипохідних **31a,b** складають 4.0 і 4.4 Гц, відповідно, що свідчить про *gosh*-орієнтацію указаних атомів гідрогену. Діастереоселективність відновлення можна пояснити атакою гідрид-іону по С=О групі аромільного фрагмента в сполуках **20a,b** з найменш стерично навантаженого боку – протилежного розташуванню С³-метильної групи.

Ще одна серія хімічних трансформацій сполук **20a-в, 22в** стосується реакцій, типових для карбонільної групи аромільного замісника – формування гідразонів **34a, 35** і азометину **34б**.



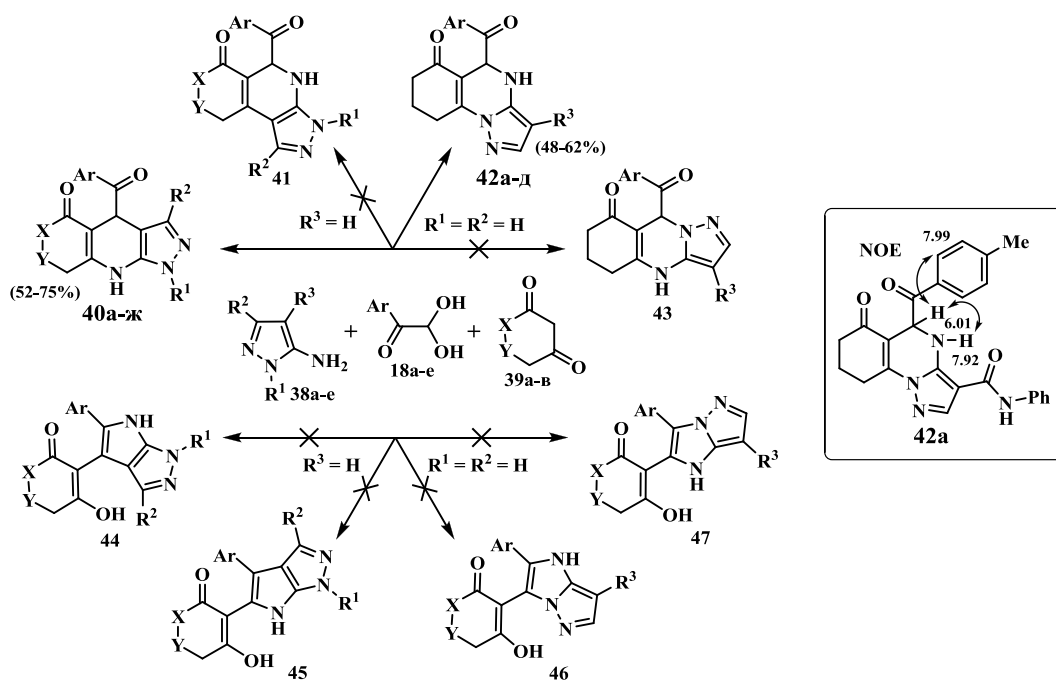
32: a R = NHPh, б Ar = 4-MeC₆H₄

34a,b: a R = NHPh, Ar = 4-MeC₆H₄; б R = 4-MeC₆H₄, Ar = 4-MeOC₆H₄

Утворення сполуки **33** спостерігається у м'яких умовах при кип'ятінні вихідних речовин **20** та **32a** у EtOH–HCl_(кат), а гідразону **35** – у AcOH. Ймовірно, атака фенілгідразином **32a** також здійснюється зі стерично найбільш доступного боку піразолопіридину **20б**. Подальше кип'ятіння гідроксипохідної **33** приводить до гідразону **34a**. При проведенні реакції між сполуками **20a** і **32a** в AcOH зафіксувати утворення гідроксипохідної не вдається, до того ж дегідратація супроводжується

гетероароматизацією піридинового циклу і веде до гідразону **35**. Взаємодією кетону **22в** з гідразидом N-Вос заміщеної піперидинкарбонової кислоти **36** у суміші EtOH–ДМСО (2:1) одержано гідразид **37**.

У **четвертому розділі** розглянуто доміно-реакції α -аміноазолів з гліюксалями та циклічними 1,3-дикетонами. Встановлено, що при кип'ятінні протягом 1-1.5 год еквімольних кількостей N-заміщених амінів **38а-в**, арилгліюксалів **18а-е** та циклогексан-1,3-діонів **39а-в** в етанолі утворюються піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-они **40а-ж**. При цьому сполук ангулярної будови **41** в жодному з експериментів не виявлено. В той же час, при проведенні реакцій з C^4 -заміщеними амінами **38г-е** одержано піразоло[1,5-*a*]хіназолінони **42а-д**, а не їх ізомери **43**. Утворення біциклічних конденсованих продуктів будови **44-47** також не зафіксовано.



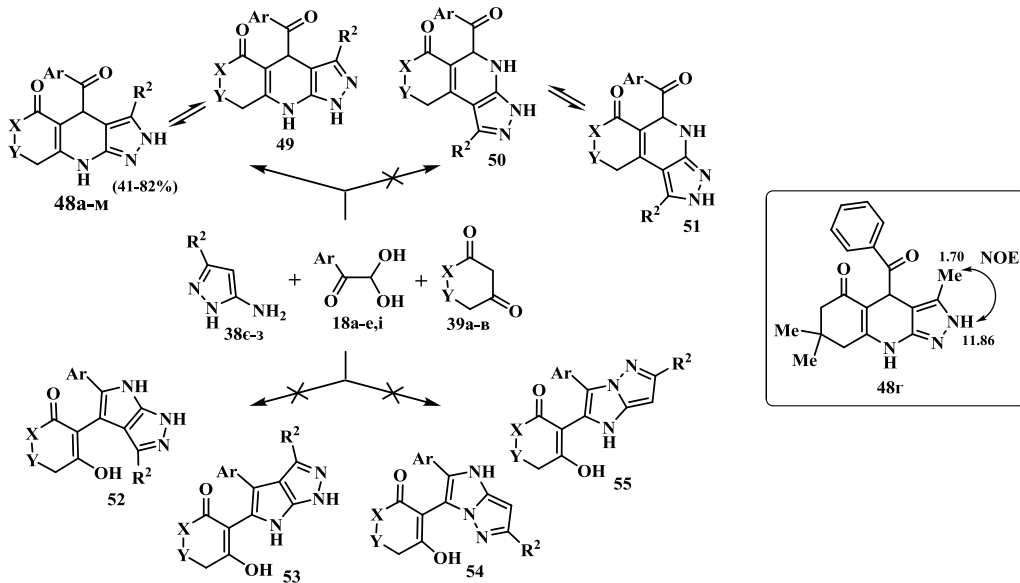
38а-в $R^3 = H$; **а** $R^1 = Me$, $R^2 = H$, **б** $R^1 = R^2 = Me$, **в** $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$; **38г-е** $R^1 = R^2 = H$;
г $R^3 = CONHPh$, **д** $R^3 = CONHC_6H_4Me-3$, **е** $R^3 = CONHC_6H_4F-3$; **18а** $Ar = Ph$, **б** $Ar = 4-MeC_6H_4$,
в $Ar = 4-MeOC_6H_4$, **г** $Ar = 4-FC_6H_4$, **д** $Ar = 4-ClC_6H_4$, **е** $Ar = 4-BrC_6H_4$; **39а** $X = Y = CH_2$;
б $X = CH_2$, $Y = CMe_2$, **в** $X = CMe_2$, $Y = CH_2$; **40а-в** $R^2 = Me$, $X = Y = CH_2$; **а** $Ar = 4-FC_6H_4$, $R^1 = Me$,
б $Ar = 4-FC_6H_4$, $R^1 = Ph$, **в** $Ar = 4-BrC_6H_4$, $R^1 = Ph$; **40г** $Ar = 4-FC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$, $X = CH_2$, $Y = CMe_2$;
40д-ж $X = CMe_2$, $Y = CH_2$; **д** $Ar = 4-BrC_6H_4$, $R^1 = Me$, $R^2 = H$; **е** $Ar = 4-MeC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$;
є $Ar = 4-MeOC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$, **ж** $Ar = 4-FC_6H_4$, $R^1 = Ph$, $R^2 = Me$; **42а** $Ar = 4-MeC_6H_4$,
 $R^3 = CONHPh$; **б** $Ar = 4-ClC_6H_4$, $R^3 = CONHPh$; **в** $Ar = Ph$, $R^3 = CONHC_6H_4Me-3$, **г** $Ar = 4-MeOC_6H_4$,
 $R^3 = CONHC_6H_4Me-3$; **д** $Ar = 4-MeOC_6H_4$, $R^3 = CONHC_6H_4F-3$

Склад і будову одержаних піразолохінолінонів **40а-ж** і -хіназолінонів **42а-д** доведено даними елементного аналізу, мас-ІЧ, ЯМР 1H , ^{13}C спектральними методами. У спектрах ЯМР 1H сполук **40а-ж** найбільш характеристичними є синглети протонів C^4H та N^9H з δ 5.40-5.61 та 9.44-9.78 м.ч. відповідно. При альтернативній направленості формування піридинового кільця сигнали вказаних протонів проявлялися б у вигляді дублетів, як це спостерігається у спектрах сполук **42а-д**. Додатковим підтвердженням магнітної взаємодії між протонами CH та NH у хіназолінонах **42а-д** є позитивний NOE ефект, який зареєстровано для сполуки **42а**, а також перетворення дублета CH протона з δ 6.01 м.ч. на синглет і зникнення сигналу групи

NH у спектрі цієї сполуки в присутності D₂O. Остаточне підтвердження будови хіназолінону **42a** одержано на основі РСД його монокристалу.

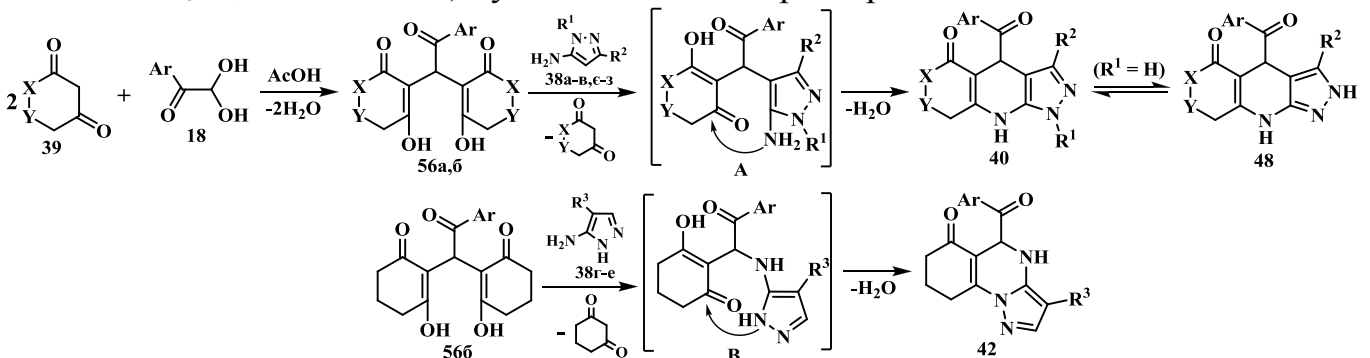
У трикомпонентній конденсації амінів **38ε-з** з арилгліоксалями **18a-e,i** і циклогександіонами **39a-в** у спиртах одержано сполуки **48a-м**. Речовин альтернативної будови **50-55** серед продуктів реакції не виявлено.

Існування речовин **48a-м** у розчинах ДМСО-*d*₆ у N²H таутомерій формі встановлено, виходячи з результатів експерименту з NOE для сполуки **48г**. Остаточну структуру піразолохінолінонів **48a-м** доведено в результаті РСД на прикладі сполуки **48i**.

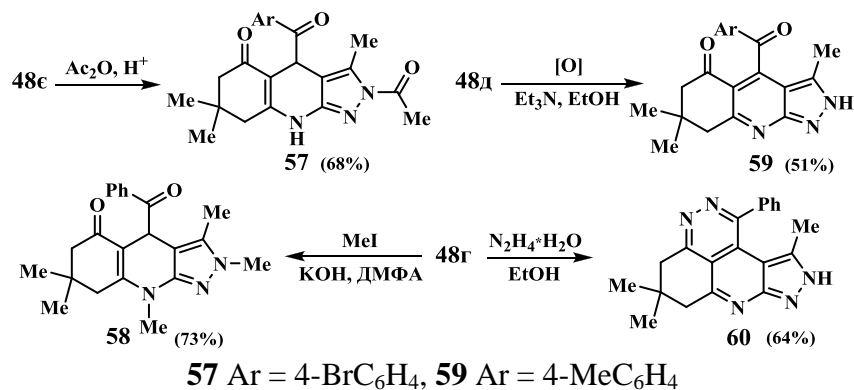


38ε R² = Me, **ж** R² = Ph, **з** R² = 4-MeC₆H₄; **18i** Ar = 4-O₂NC₆H₄; **48a-в** R² = Me, X = Y = CH₂;
a Ar = 4-FC₆H₄, **б** Ar = 4-BrC₆H₄, **в** Ar = 4-O₂NC₆H₄; **г-ж** R² = Me, X = CH₂, Y = CMe₂; **г** Ar = Ph,
д Ar = 4-MeC₆H₄, **е** Ar = 4-ClC₆H₄, **є** Ar = 4-BrC₆H₄, **ж** Ar = 4-O₂NC₆H₄;
48з Ar = 4-MeC₆H₄, R² = Me, X = CMe₂, Y = CH₂; **i** Ar = 4-MeOC₆H₄, R² = Ph, X = CH₂, Y = CMe₂;
к-м R² = 4-MeC₆H₄, X = CH₂, Y = CMe₂; **к** Ar = 4-FC₆H₄, **л** Ar = 4-ClC₆H₄, **м** Ar = 4-BrC₆H₄

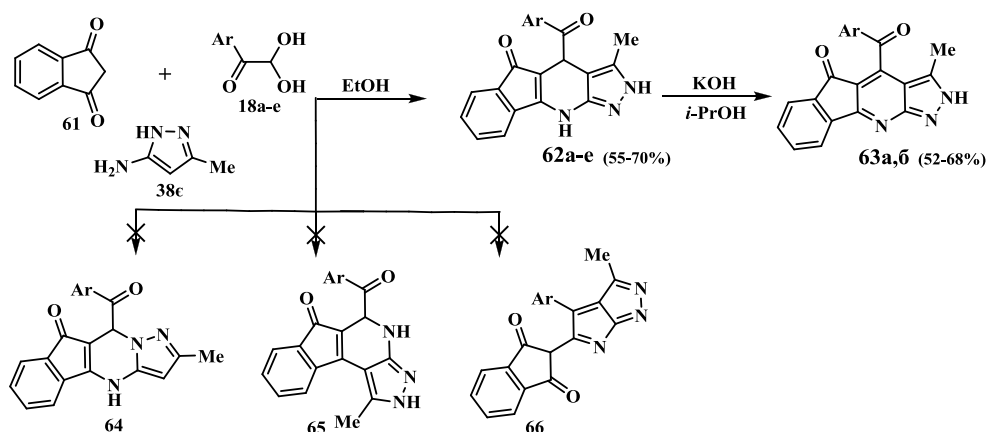
Ймовірній механізм утворення азолазінів **40**, **42** та **48** можна проілюструвати наступною схемою. Адукти Міхаєлю **56a,б** (**56a**: Ar = Ph, X = CH₂, Y = CMe₂, **56б**: Ar = 4-BrC₆H₄, X = Y = CH₂) було виділено і охарактеризовано.



Наявність у складі піразолохінолінонів **48a-м** двох C=O та двох NH груп створює певні можливості для їх хімічної модифікації. Нами вивчено перетворення сполук **48г,д,є** в реакціях алкілування, ацилювання, окиснення, а також при взаємодії з гідрaziном. В останньому випадку утворюється нова гетероциклічна система – піразоло[4',3':5,6]піридо[4,3,2-*de*]цинолінова **60**.

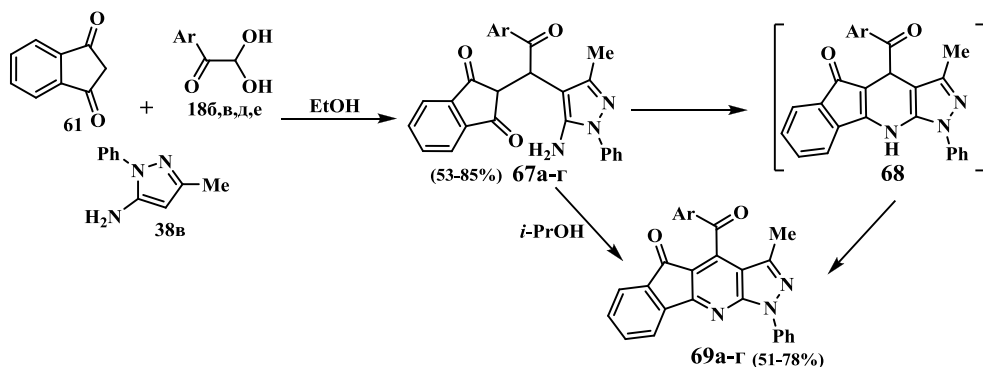


Трикомпонентні конденсації аміну **38ε**, арилглюксалів **18a-e** та індан-1,3-діону **61** є регіоселективними і ведуть до дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів **62a-e**.



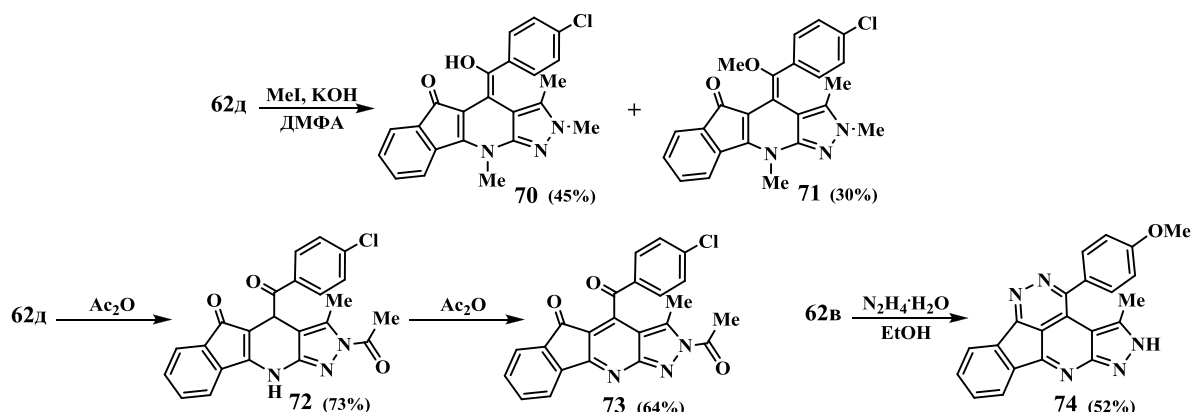
18, 62a-e: **a** Ar = Ph, **б** Ar = 4-MeC₆H₄, **в** Ar = 4-MeOC₆H₄, **г** Ar = 4-FC₆H₄,
д Ar = 4-ClC₆H₄, **е** Ar = 4-BrC₆H₄, **63a,б**: **a** Ar = 4-MeC₆H₄, **б** Ar = 4-MeOC₆H₄

В реакціях за участю N-фенілзаміщеного амінопіразолу **38в** в етанолі одержано адукти Міхаєлю **67a-г**. Подальше їх кип'ятіння у 2-пропанолі (1-3.5 год) завершується утворенням не дигідроподібних **68**, а гетероароматичних сполук **69a-г**.



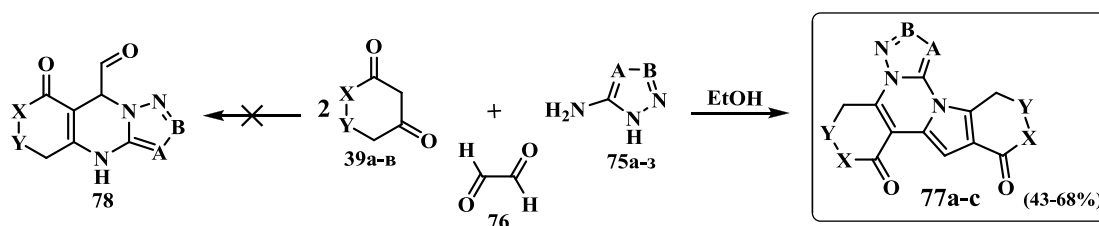
67, 69a-г: **a** Ar = 4-MeC₆H₄, **б** Ar = 4-MeOC₆H₄, **в** Ar = 4-ClC₆H₄, **г** Ar = 4-BrC₆H₄

Будову та склад речовин **62, 63, 67** та **69** доведено зіставленням результатів елементного аналізу з мас-спектрами та ЯМР ¹H спектральними даними, а для сполук **69a,в** – шляхом РСД. Хімічні властивості синтезованих речовин досліджено на прикладі сполук **62д,в**.



Алкілування індено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридинона **62д** надлишком MeI внаслідок енолізації приводить до утворення суміші похідних **70** і **71** у співвідношенні ~ 3:2, яку легко розділити кристалізацією. Втім ацилюванню піддається лише NH-група піразольного циклу (сполука **72**). В результаті взаємодії сполуки **62в** з гідрaziном в етанолі утворюється нова гетероциклічна система – пентазациклопента[*b*]флуорантенова **74**.

Взаємодія аміноазолів **75а-в** з гліоксальгідратом **76** та циклогексан-1,3-діонами **39а-в** у етанолі є псевдо-чотирикомпонентною конденсацією, в якій утворюється нова гетероциклічна система – індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонова **77а-с** (табл. 1). Тривалість процесу залежить від реакційної здатності аміну – найбільш короткий час реакції зафіксовано для амінопіразолів **75а-г** (30 *хв*), проміжний – для амінотріазолів **75д-ж** (2-6 *год*), а найбільш тривалий – для амінотетразолу **75з** (10 *год*).



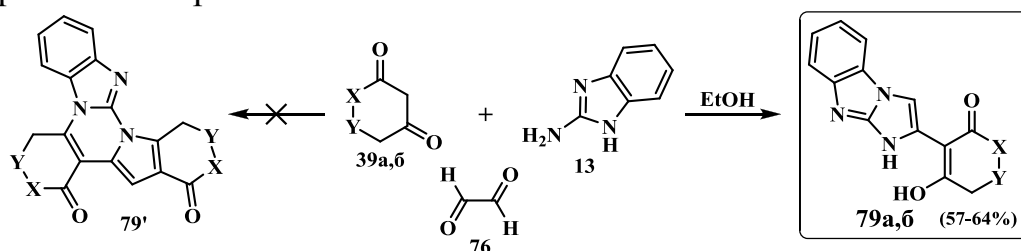
39а-в: **а** X = Y = CH₂, **б** X = CH₂, Y = CMe₂, **в** X = CMe₂, Y = CH₂; **75а-з**: A = CH: **а** B = CMe, **б** CPh, **в** C(4-MeC₆H₄), **г** C(4-FC₆H₄), A = N: **д** B = CH, **е** C(COOMe), **є** C(CONHCH₂Ph), **ж** C(SMe), **з** N

Дані мас-спектрів, елементного аналізу, LC-MS аналізу та ЯМР ¹H, ¹³C спектрів засвідчили, що у складі сполук **77** два фрагменти дикетону пов'язані з одним азольним циклом і одним залишком гліоксалу. Експеримент з D₂O у ЯМР ¹H спектрах спростував наявність протонів, здатних до обміну у структурі досліджуваних речовин. Остаточню будову продуктів циклоконденсації як індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонів доведено в результаті РСД монокристалів сполук **77є,і**.

Індоло[1,2-с]азоло[1,5-а]хіназолін-8,10-діони 77а-с

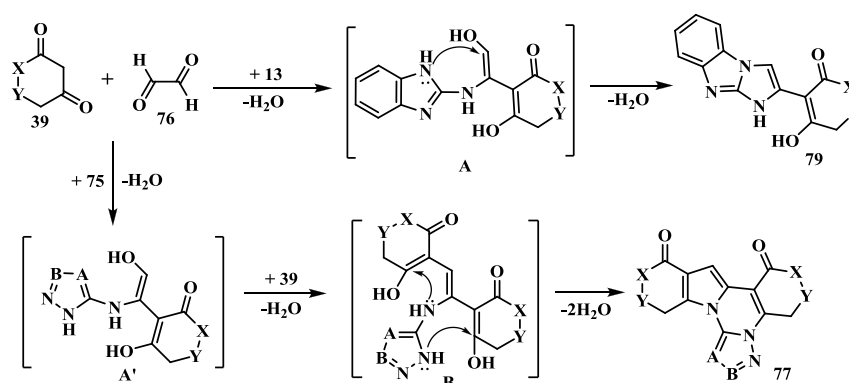
77	A	B	X, Y	77	A	B	X, Y
a	CH	CMe	X=Y=CH ₂	i	N	CH	X=Y=CH ₂
б	CH	CPh	X=Y=CH ₂	к	N	C(COOMe)	X=Y=CH ₂
в	CH	C(4-MeC ₆ H ₄)	X=Y=CH ₂	л	N	C(SMe)	X=Y=CH ₂
г	CH	C(4-FC ₆ H ₄)	X=Y=CH ₂	м	N	N	X=Y=CH ₂
д	CH	CMe	X=CH ₂ , Y=CMe ₂	н	N	CH	X=CH ₂ , Y=CMe ₂
е	CH	CPh	X=CH ₂ , Y=CMe ₂	о	N	C(COOMe)	X=CH ₂ , Y=CMe ₂
є	CH	C(4-MeC ₆ H ₄)	X=CH ₂ , Y=CMe ₂	п	N	N	X=CH ₂ , Y=CMe ₂
ж	CH	C(4-FC ₆ H ₄)	X=CH ₂ , Y=CMe ₂	р	N	C(SMe)	X=CH ₂ , Y=CMe ₂
з	CH	CMe	X=CMe ₂ , Y=CH ₂	с	N	C(CONHCH ₂ Ph)	X=CH ₂ , Y=CMe ₂

На відміну від реакцій з амінами **75а-з** взаємодія 2-амінобензімідазолу **13** з гліоксалем **76** і дикетонами **39а,б** в аналогічних експериментальних умовах веде до бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазолів **79а,б** з одним циклогександіоновим фрагментом у структурі. Склад і будову бензімідазолів **79а,б** підтверджено елементним аналізом, мас-спектрами і спектрами ЯМР ¹H і ¹³C.



39, 79а,б: а X = Y = CH₂, б X = CH₂, Y = CMe₂

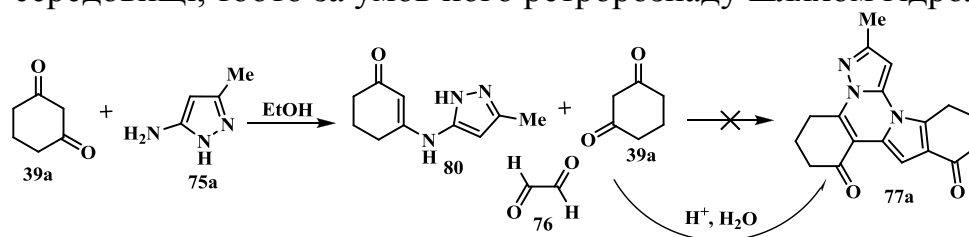
Ймовірний механізм розглянутого каскадного перетворення за участю 1,3-дикетонів **39а-в**, α-аміноазолів **75а-з**, **13** і гліоксалу **76** можна подати у вигляді наступної схеми:



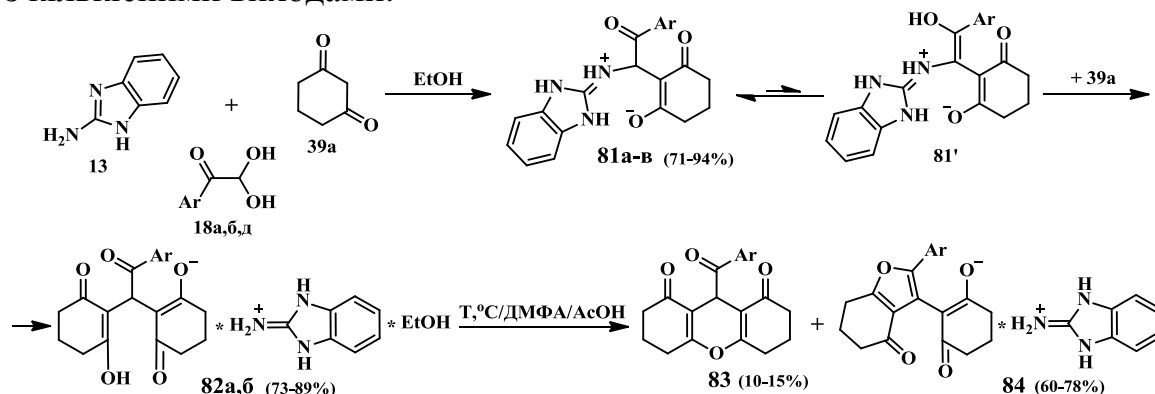
Реакція починається із взаємодії аміноазолу, гліоксалу і дикетону, яка приводить до утворення інтермедіату **A** (**A'**). У випадку аміну **13** проміжний продукт **A** піддається внутрішньомолекулярній циклізації у бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазол **7а** із

втратою молекули води. При формуванні інтермедіату **A'** за участю менш об'ємного моноциклічного аміну, друга молекула СН-кислоти вступає у конденсацію з альдегідною групою з утворенням високореакційноздатного мультицентрового інтермедіату **B**, який швидко замикається у пентациклічний індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діон **77**.

У досліджених умовах не виключено утворення і енамінокетону **80** як проміжного продукту циклоконденсації. Втім сполука **80** не є синтетичним попередником індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонів **77**, адже одержаний цільовим способом енамінокетон **80** у присутності глюксалу **76** та ще одного еквіваленту СН-кислоти **39a** перетворюється на конденсовану пентациклічну систему **77** лише у кислотному середовищі, тобто за умов його ретророзпаду шляхом гідролізу.



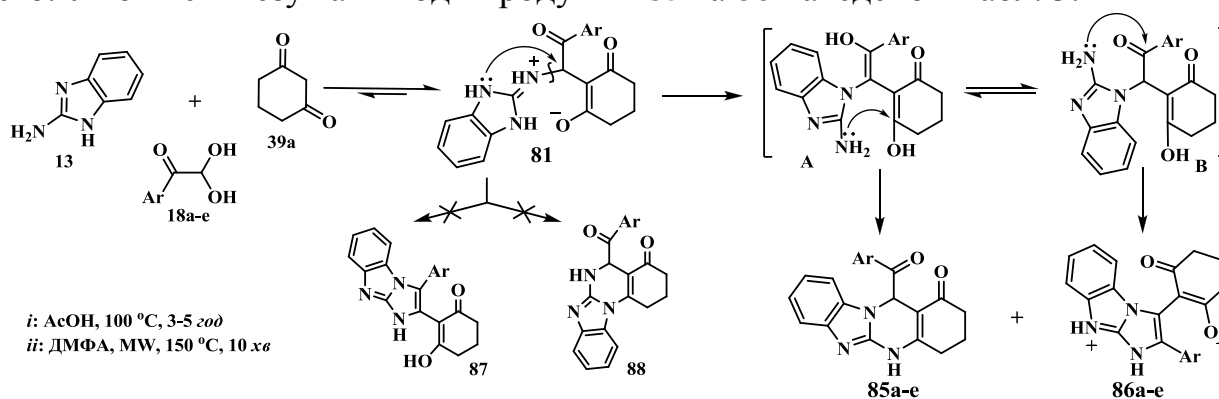
Відмінність у перебігу реакцій за участю аміну **13** стимулювала нас до вивчення конденсацій цього аміну з арилглюксалями та циклогенсандіоном. Виявилось, що при взаємодії еквімолярних кількостей аміноазолу **13** з 1,3-циклогександіоном **39a** та арилглюксалями **18** у спиртовому середовищі утворюються низько розчинні сполуки **81a-в** з кількісними виходами.



18a,б,д: **a** Ar = Ph, **б** 4-MeC₆H₄, **д** 4-ClC₆H₄; **81a-в**: **a** Ar = Ph, **б** 4-MeC₆H₄, **в** 4-ClC₆H₄;
82a,б: **a** Ar = Ph, **б** 4-MeC₆H₄; **83**, **84**: Ar = Ph

Існування адуктів Міхаелю **81a-в** у цвітерійонній формі встановлено виходячи з даних РСД сполуки **81б**. Довготривале кип'ятіння адуктів **81a-в** в EtOH з додаванням до реакційної суміші ще одного еквіваленту циклічного 1,3-дикетону **39a** веде до солей **82a,б**, будову яких встановлено РСД монокристалу **82б**. У більш жорстких умовах солі **82** перетворюються на суміш ксантендіону **83** і комплексної солі **84**, яку легко розділити кристалізацією з етанолу. В ЯМР ¹H спектрі сполуки **84** присутні сигнали всіх протонівмісних груп частково гідрогенізованого бензофуранону та протонів аміноазолу, однак неможливо визначити ковалентно чи ні зв'язаний амінінний та бензофурановий фрагменти із-за наявності інтенсивного обміну протонів при ~3.50 м.ч. Для остаточного встановлення структури одержаних речовин проведено РСД монокристалів сполук **83** і **84**.

В трикомпонентній конденсації аміну **13**, гліоксалів **18a-e** і дикетону **39a** при нагріванні в AcOH спочатку також з'являються адукти Міхаєлю **81**, які через 3-5 год перетворюються на бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хіназолін-1(2*H*)-они **85**. За участі в реакції гліоксалів з електроноакцепторними замісниками в *para*-положенні арильного кільця виявлено невелику кількість ізомерних сполук **86**. Для контролю регіоселективності цих процесів проведено підбір оптимальних реакційних умов, за яких переважно формуються сполуки **86**. Нагрівання вихідних речовин в етанолі або ацетонітрилі за умов мікрохвильової активації (150 °C, 10 хв) веде до утворення суміші сполук **85** і **86** у співвідношенні, наведеному в табл. 2. Використання каталізаторів також не приводить до бажаного результату. Однак при проведенні мікрохвильового нагрівання в ДМФА переважно утворюються імідазолні похідні **86**. Ці речовини випадають першими з реакційних розчинів, тому розділити ізомерні сполуки **85** і **86** просто. Умови синтезу та виходи продуктів **85** та **86** наведено в табл. 3.



18, 85, 86a-e: а Ar = Ph, б 4-MeC₆H₄, в 4-MeOC₆H₄, г 4-FC₆H₄, д 4-ClC₆H₄, е 4-BrC₆H₄

Таблиця 2

Умови мікрохвильового синтезу сполук **85** і **86**

Розчинник	Каталізатор	Реакційний час	Т, °C	Вихід сполуки, %	
				85	86
EtOH	–	10 хв	150	29	67
MeCN	–	10 хв	150	31	42
EtOH	HCl (15%)	10 хв	150	29	49
EtOH	Sc(Tf) ₃	10 хв	150	37	46
EtOH	NEt ₃	10 хв	150	34	36
EtOH	NiCl ₂ *6H ₂ O	10 хв	150	41	48
EtOH	LiCl*H ₂ O	10 хв	150	34	38
ДМФА	–	10 хв	150	19	52

В розглянутій трикомпонентній конденсації одночасно з формуванням частково гідрогенізованих бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хіназолін-1(2*H*)-онів **85** і бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазолів **86** можна очікувати утворення ізомерних сполук **87** і **88**, але вони не були зафіксовані в жодному з експериментів. Структури **85** та **86** розпізнано на основі ЯМР ¹H спектрів. Втім провести чітку диференціацію між сполуками **86** та **87**, ґрунтуючись тільки на спектральних даних, неможливо. Остаточно будову сполук **85a** і **86b** встановлено в результаті РСД.

Умови синтезу і виходи сполук **85а-е** і **86а-е**

Ar	Час реакції у AcOH при 100 °С, год	Сполука; вихід, %		Час реакції у ДМФА при 150 °С, MW, хв	Сполука; вихід, %	
		85	86		85	86
Ph (а)	5	97	–	10	12	54
4-MeC ₆ H ₄ (б)	3	64	–	10	19	52
4-MeOC ₆ H ₄ (в)	5	75	–	10	18	47
4-FC ₆ H ₄ (г)	4	49	5	10	10	65
4-ClC ₆ H ₄ (д)	4.5	55	14	10	14	54
4-BrC ₆ H ₄ (е)	5	46	10	10	14	62

Можливий механізм утворення хіназолінонів **85** та імідазолів **86** полягає у наступному. На першій стадії утворюється кінетично контрольований цвітеріонний продукт **81**, який залишає реакційне середовище через низьку розчинність. Він не є прямим синтетичним попередником для сполук **85** та **86**. У висококиплячих розчинниках адукти Міхаелю **81**, ймовірно, піддаються ретророзпаду, і у подальшому формується інтермедіат **A** або його таутомер **B**. У кислотному середовищі вони перетворюються на суміш сполук **85** і **86** з переважним вмістом першої речовини. На противагу цьому, в ДМФА з кращими виходами утворюються сполуки **86**. Можливо, формуванню хіназолінонів **85** сприяє енолізація в кислотних умовах.

У п'ятому розділі обговорено результати віртуального скринінгу синтезованих азолоазинів, проведеного методом молекулярного докінгу за допомогою програми AutoDock 4.2 на 3D моделях 11 β -гідроксистероїд-дегідрогенази 1 типу (11 β -HSD1) людини та експериментальних тварин. Найбільшу спорідненість до вказаної мішені ($E_{\text{Doc}} = (-9.0) - (-10.9)$ ккал/моль) виявили сполуки з ряду 4-ароїлзаміщених піразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів та -[3,4-*b*]хінолін-5-онів, зокрема **20i,к,м**, **40e** та **48a,г-с,з**, що дозволяє передбачувати наявність у них антидіабетичних властивостей. Названі речовини було передано для проведення фармакологічних випробувань до ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України (м. Харків).

ВИСНОВКИ

Азолоазинові системи – важлива складова сучасного арсеналу лікоподібних молекул. Серед способів їх побудови пріоритетні такі, що ґрунтуються на регіоселективних багатокомпонентних реакціях за участю біфільних реагентів. Виявлення і залучення до цих процесів не досліджених раніше компонентів, здатних забезпечити регіоскероване однореакторне складення нових сполук із певними фізико-хімічними властивостями і розмаїттям замісників у структурі, які уможливають їх подальшу модифікацію під задачі функціонально орієнтованого дизайну гетероциклів, має теоретичне і практичне значення. Солі 4-оксобенз[1,3-*e*]-оксазину, гліоксали та циклічні СН-кислоти і є такими реагентами, які у сполученні з α -аміноазолами можуть утворювати різні азолоазинові системи, проте

направленість формування азинового циклу у них складно передбачити заздалегідь. Тому з'ясування особливостей перебігу реакцій за їх участю вельми актуальне.

1. Реакції перхлоратів 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію з 1-*R*-3-*R'*-5-амінопіразолами є регіоселективними і приводять до утворення піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів (при *R*=H) та -[3,4-*d*]піримідинів (при *R*≠H), а у випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу – до [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину.

2. Циклоконденсації 3(5)-амінопіразолів з арилглюксями та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном ведуть до формування 4-ароїлзаміщених тетрагідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів.

3. У реакціях 4-ароїлтетрагідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів з електрофільними реагентами найбільш реакційноздатним є N^2 -атом піразольного циклу, а місцем нуклеофільної атаки з боку ароматичного аміну і заміщених гідразинів виступає C=O група ароїльного фрагмента. Її відновлення борогідридом натрію відбувається діастереоселективно з утворенням 4-(гідрокси(арил)метил)-3-метил-4,5-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-6(7*H*)-онів.

4. Доміно-реакції 3(5)-амінопіразолів з гідратами арилглюксалів і циклогексан-1,3-діонами регіоселективні. N^1 -, C^4 -Незаміщені та N^1 -, C^3 -заміщені 5-амінопіразоли у циклоконденсаціях ведуть до 4-ароїлтетрагідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів. Перехід до C^4 -заміщених 3(5)-амінопіразолів приводить до зміни направленості формування азинового циклу з утворенням частково гідрогенізованих 5-ароїлпіразоло[1,5-*a*]хіназолінонів.

5. У 4-ароїлпіразоло[3,4-*b*]хінолінонів в реакціях з електрофільними реагентами найбільш нуклеофільним є атом N^2 піразольного циклу; нуклеофільна атака гідразингідратом ароїльного фрагмента завершується утворенням нової гетероциклічної системи – тетрагідропіразоло[4',3':5,6]піридо[4,3,2-*de*]цинолінону.

6. В циклоконденсаціях індан-1,3-діону з гідратами арилглюксалів та 3-метил-5-амінопіразолом утворюються 4-ароїлдигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5-они. При алкілуванні цих сполук, окрім атомів N^2 та N^{10} , додатковим центром електрофільної атаки стає гідроксигрупа, що з'являється внаслідок енолізації ароїльного карбонілу. Взаємодія з гідразингідратом приводить до утворення нової гетероциклічної системи – пентазациклопента[*b*]флуорантенової.

7. Доміно-реакція між циклогексан-1,3-діонами, моноциклічними α -аміноазолами і глюксяльгідратом є псевдо-чотириккомпонентною регіоселективною циклоконденсацією, в якій відбувається формування нової гетероциклічної системи – індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонової.

8. У трикомпонентній реакції 2-амінобензімідазолу, циклогексан-1,3-діону та гідратів арилглюксалів незалежно від умов проведення процесу на першій стадії завжди утворюються кінетично контрольовані 2-(1-((1,3-дигідро-2*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іліден)амонію)-2-оксо-2-арилетил)-3-оксоциклогекс-1-ен-1-оляти. Подальший ретророзпад цих сполук у ДМФА або AcOH веде до їх перетворення на суміш 12-ароїл-3,4,5,12-тетрагідробензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]хіназолін-1(2*H*)-онів та 3-оксо-2-(2-арил-1*H*-бензо[*d*]імідазо[1,2-*a*]імідазол-9-іум-3-іл)циклогекс-1-енолятів з переважним вмістом останніх у ДМФА, а хіназолінонів – у кислотному середовищі.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Lipson V. V. Development of 11 β -HSD1 inhibitors for the treatment metabolic syndrome / V. V. Lipson, L. L. Zamigajlo, O. N. Petrova // Ukr. Bioorg. Acta. – 2011. – Vol. 2. – P. 3–13. *Здобувачкою проведено збір і систематизацію літературних даних щодо типів гетероциклічних сполук, здатних виступати інгібіторами 11 β -HSD1.*
2. Реакции перхлоратов 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния с α -аминоазолами / Л. Л. Замигайло, О. Н. Петрова, М. Г. Широбокова, В. В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 2. – С. 295–299. *Здобувачкою вивчено взаємодію зазначених солей з аміноазолами, встановлено будову одержаних сполук.*
3. Циклоконденсации 3(5)-аминопиразолов с арилглиоксалями и циклогексан-1,3-дионами / О. Н. Петрова, Л. Л. Замигайло, М. Г. Широбокова, С. В. Шишкіна, О. В. Шишкін, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – № 7. – С. 1026–1039. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*
4. A facile one-pot highly chemo- and regioselective synthesis of the novel heterocyclic system tetrahydroindolo[1,2-*c*]azolo[1,5-*a*]quinazoline-8,10-(5*H*,11*H*)-dione / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, A. V. Borisov, V.V. Lipson // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 11185–11190. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи, спектральними методами доведено будову одержаних сполук, підготовлено статтю до друку.*
5. Three-component synthesis of 4-aroil-2(1),4,5,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ones and their properties / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, I. M. Gella, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, E. V. Vashchenko, A. V. Borisov, V. V. Lipson // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – № 4. – С. 562–576. *Здобувачкою вивчено умови утворення зазначених сполук, їх будову і хімічні властивості, підготовлено статтю до друку.*
6. Пат. 99986 UA МПК C07D 487/04 (2006.01). Похідні 2-(1*H*)піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-іл)фенолу і спосіб їх одержання / В. В. Липсон, Л. Л. Замигайло, О. М. Петрова (UA); ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – № а20110035; заявл. 25.08.2011; опубл. 10.01.2012, Бюл. № 1. *Здобувачкою розроблено спосіб синтезу заявлених сполук.*
7. Пат. 72341 UA МПК (2012.01) C07D 401/00. Похідні 4-ароїл-3-*R*-6,7,8,9-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридин-5(4*H*)-онів / В. В. Липсон, В. В. Бородіна, Л. Л. Замигайло, О. М. Петрова (UA); ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» (UA); ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – № u201202579; заявл. 03.03.2012; опубл. 10.08.2012, Бюл. № 15. *Здобувачкою розроблено метод одержання заявлених сполук.*
8. Пат. 73098 UA МПК (2012.01) C07D 401/00. Похідні 4-ароїл-4,5-дигідропіразоло[3,4-*b*]піридин-6(7*H*)-онів / В. В. Липсон, В. В. Бородіна, Л. Л. Замигайло, О. М. Петрова (UA); ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України»; ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України».

- № u201202574 ; заявл. 03.03.12 ; опубл. 10.09.12, Бюл. № 17. *Здобувачкою розроблено метод одержання заявлених сполук.*
9. Пат. 73099 UA МПК C07D 401/02 (2006.01). Спосіб одержання 4-арил-2,4,5,7-тетрагідро-2*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів / В. В. Ліпсон, В. В. Бородіна, Л. Л. Замігайло, О. М. Петрова (UA) ; ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України» ; ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». – № u201202574 ; заявл. 03.03.12 ; опубл. 10.09.12, Бюл. № 17. *Здобувачкою розроблено метод одержання заявлених сполук.*
10. Домино-реакции арилглиокселей с 3(5)-аминопиразолами и циклическими СН-кислотами / О. Н. Петрова, Л. Л. Замігайло, В. В. Ліпсон // Успехи синтеза и комплексообразования (К 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова) : тез. докл. II Всероссийской научн. конф. с междунар. участием, 23-27 апреля 2012 г., Москва. Ч. 1. Секция «Органическая химия». – М. : Рос. ун-т Дружбы народов (РУДН), 2012. – С. 262. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи і підготовлено повідомлення.*
11. Multicomponent reactions between aminoazoles, glyoxal and cyclohexandiones / O. N. Petrova, L. L. Zamigajlo, A. M. Alexenko, V. V. Lipson // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles : Book of Abstracts of VI International Conference, Kharkiv, Ukraine, 12-16 November, 2012 . – Kharkiv : Ekskluziv Publ., 2012. – P. P-86. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи і підготовлено повідомлення.*
12. Трехкомпонентные циклоконденсации арилглиокселей, аминоазолов и циклогексан-1,3-дионон / О. Н. Петрова, Л. Л. Замігайло, В. В. Ліпсон // Хімічні Каразінські читання – 2013 : тези доп. V Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів, Харків, 22-25 квіт. 2013 р. – Харків, 2013. – С. 200–201. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи і підготовлено повідомлення.*
13. Взаємодія арилгліоксалів з 2-амінобензімідазолом та циклічними СН-кислотами / О. М. Петрова, Л. Л. Замігайло, М. Г. Широбокова, С. В. Шишкіна, А. М. Алексенко // Матеріали ХХІІІ Української конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю Національної академії наук України, м. Чернівці, 16-20 вересня 2013 р. : тези доп. – Чернівці : Чернівецький національний університет, 2013. – С. С-143. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи і підготовлено повідомлення.*
14. Синтез и химические свойства 4-арил-3-метил-4,10-дигидроиндено[1,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-5-он / О. Н. Петрова, Л. Л. Замігайло, В. Н. Баумер, В. В. Ліпсон // Матер. Української наук.-прак. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження д.х.н., проф. П. О. Петюніна., 24-25 квітня 2014 р., м. Харків. – Х.: НФаУ, 2014. – С. 65. *Здобувачкою виконано синтетичну частину роботи і підготовлено повідомлення.*

АНОТАЦІЯ

Петрова О. М. Реакції α -аміноазолів з перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазینیю та трикомпонентні конденсації з циклічними СН-кислотами і гліоксалями в синтезі азолазінів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Державний вищий навчальний заклад

«Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпропетровськ, 2015.

У дисертаційній роботі досліджено спрямованість взаємодії 3(5)-амінопіразолів, 3-аміно-1,2,4-триазолу та 2-амінобензімідазолу з перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію, а також у трикомпонентних конденсаціях з гідратами гліюксалю, арилгліюксалів та циклічними β -дикарбонільними сполуками – 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном, циклогексан-1,3-діонами та індан-1,3-діоном. Запропоновано методи синтезу нових похідних піразоло[3,4-*d*]піримідинів, піразоло-, триазоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазинів, а також частково гідрогенізованих 4-ароїлзаміщених піразоло[3,4-*b*]піридин-6-онів, -[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 5-ароїл-6-оксопіразоло[1,5-*a*]хіназолінів, індола[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонів та 4-ароїліндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, що ґрунтуються на доміно-реакціях, які характеризуються високою регіоселективністю. Виявлено нову псевдо-чотирикомпонентну регіоселективну циклоконденсацію між циклогексан-1,3-діонами, моноциклічними α -аміноазолами і гліюксальгідратом, в якій утворюється нова гетероциклічна система – індола[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонова. Вивчено хімічні перетворення синтезованих речовин в умовах реакцій окиснення, відновлення, електрофільного заміщення і нуклеофільного приєднання по карбонільній групі. Проведено віртуальний скринінг нових сполук методом молекулярного докінгу на предмет виявлення серед них потенційних інгібіторів ферменту 11 β -HSD1 – перспективної мішені для створення антидіабетичних засобів.

Ключові слова: α -аміноазоли, перхлорати 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазинію, гліюксальгідрат, арилгліюксалі, циклічні СН-кислоти, азолазини, доміно-реакції, регіоселективність.

АННОТАЦІЯ

Петрова О. Н. Реакции α -аминоазолов с перхлоратами 4-оксо[1,3-*e*]бензоксазиния и трехкомпонентные конденсации с циклическими СН-кислотами и гліюксалями в синтезе азолазинов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепропетровск, 2015.

Диссертация посвящена исследованию реакций циклоконденсации α -аминоазолов с перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния, а также домино-реакциям с гліюксальгідратом, арилгліюксалями и циклическими СН-кислотами (кислотой Мельдрума, циклогексан-1,3-дионами, индан-1,3-дионом) как методов направленного синтеза частично гидрированных азолазиновых систем и изучению их свойств с целью последующей модификации, в том числе и превращения в новые гетероциклические системы.

Взаимодействие перхлоратов 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния с 3-метил-5-аминопиразолом завершается образованием пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов. При наличии заместителя у N¹-атома в молекуле амина алкилированию подвергается C⁴-реак-

ционный центр, и образуются пиразоло[3,4-*d*]пиримидины. Местом электрофильной атаки в реакциях 3-амино-1,2,4-триазола с указанными солями становятся аминогруппа и N²-атом аминазола, что приводит к [1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,3,5]триазином. Перхлораты 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния при взаимодействии с 2-аминобензимидазолом выступают не как 1,3-бизэлектрофилы, а как ацилирующие агенты, при этом образование азолазинов не зафиксировано.

Домино-реакции 3(5)-аминопиразолов с арилглиоксалями и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом в спиртовой среде региоселективны и приводят к 4-ароилтетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онам. В этих соединениях наиболее нуклеофильным центром является N²-атом пиразольного цикла, а местом нуклеофильной атаки со стороны ароматического амина и замещенных гидразинов выступает C=O группа ароильного фрагмента. Восстановление ароильной C=O группы борогидридом натрия происходит диастереоселективно с образованием 4-(гидрокси(арил)метил)-3-метил-4,5-дигидро-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6(7*H*)-онов. Гетероароматизация частично гидрированного пиридинового цикла наблюдается как в основной, так и в кислотной среде.

Трехкомпонентные взаимодействия N¹-, C⁴-незамещенных и N¹-, C³-замещенных 5-аминопиразолов с гидратами арилглиокселей и циклогексан-1,3-дионом ведут к 4-ароилтетрагидропиразоло[3,4-*b*]хинолинонам. В конденсациях с участием C⁴-замещенных (3)5-аминопиразолов отмечена противоположная направленность формирования азинового кольца, в результате чего образуются 5-ароилпиразоло[1,5-*a*]хиназолиноны. В молекулах 4-ароилпиразоло[3,4-*b*]хинолинонов наиболее реакционноспособным центром является N²-атом пиразольного цикла. Реакции этих соединений с гидразингидратом завершаются образованием новой гетероциклической системы – тетрагидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[4,3,2-*de*]циннолиноновой.

4-Ароилдигидроиндено[1,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-5-оны – продукты циклоконденсации индан-1,3-диона с гидратами арилглиокселей и 3-метил-5-аминопиразола. При алкилировании этих азолазинов, помимо атомов N² и N¹⁰, центром электрофильной атаки становится ОН-группа, образующаяся в результате енолизации ароильного фрагмента. А при конденсации с гидразингидратом формируется новая гетероциклическая система – пентазациклопента[*b*]флуорантенная.

Обнаружена новая псевдо-четырёхкомпонентная региоселективная реакция между моноциклическими α-аминоазолами, глиоксальгидратом и циклогексан-1,3-дионом, в которой также образуется новая гетероциклическая система – индоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хиназолин-8,10-диононая.

В трехкомпонентной реакции 2-аминобензимидазола, циклогексан-1,3-диона и гидратов арилглиокселей на первой стадии всегда образуются кинетически контролируемые 2-(1-((1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-илиден)амонио)-2-оксо-2-арил-этил)-3-оксоциклогекс-1-ен-1-оляти. Последующий ретрораспад этих соединений в ДМФА или АсОН приводит к превращению их в смесь 12-ароил-3,4,5,12-тетрагидробензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-1(2*H*)-онов и 3-оксо-2-(2-арил-1*H*-бензо[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол-9-иум-3-ил)циклогекс-1-енолятов с преимущественным содержанием последних в ДМФА, а хиназолинонов – в среде АсОН.

Проведен виртуальный скрининг новых соединений методом молекулярного докинга с помощью программы AutoDock 4.2 на предмет выявления среди них потенциальных ингибиторов фермента 11 β -HSD1 – перспективной мишени для создания антидиабетических средств.

Ключевые слова: α -аминоазолы перхлораты 4-оксобенз[1,3-*e*]оксазиния, глиоксальгидрат, арилглиоксали, циклические СН-кислоты, азолоазины, домино-реакции, региоселективность.

ABSTRACT

Petrova O.M. Reactions of α -aminoazoles with 4-oxobenz[1,3-*e*]oxazinium perchlorates and three-component condensations with cyclic CH-acids and glyoxals in the synthesis of azoloazines. – Manuscript.

Thesis for PhD degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipropetrovsk, 2015.

The present thesis is devoted to the investigation of the direction of 3(5)-aminopyrazole, 3-amino-1,2,4-triazole, and 2-aminobenzimidazole with 4-oxobenz[1,3-*e*]oxazinium perchlorates interaction, and also their three-component condensation with glyoxal or arylglyoxal hydrates and cyclic β -dicarbonyl compounds, such as 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, cyclohexane-1,3-dione and indan-1,3-dione. Methods for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyridine, pyrazolo-, triazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine, partially hydrogenated 4-aryl substituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6-one, -[3,4-*b*]quinolin-5-one, 5-aryl-6-oxopyrazolo[1,5-*a*]quinoline, indolo[1,2-*c*]azolo[1,5-*a*]quinazolin-8,10-dione and 4-aryllindeno[1,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]pyridin-5(2*H*)-one derivatives are proposed. It is shown that all synthetic methods are based on high selective domino-reactions. Special attention is given to the new pseudo four-component regioselective cyclocondensation of cyclohexane-1,3-dione, monocyclic α -aminoazoles and glyoxal hydrate. This condensation leads to the formation of new indolo[1,2-*c*]azolo[1,5-*a*]quinazolin-8,10-dione heterocyclic system. Chemical transformations of synthesized compounds are presented. The results of virtual screening (by the docking method) on the target for antidiabetic drugs 11 β -HSD1 are discussed.

Key words: α -aminoazoles, 4-oxobenz[1,3-*e*]oxazinium perchlorates, glyoxal hydrate, arylglyoxals, cyclic CH-acids, azoloazines, domino-reactions, regioselectivity.