

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ О. В. БОГАТСЬКОГО

МУАТАЗ ДЖАВАД КАДХІМ АЛ-ОГАЛІ

УДК 547.853:(542.913+543.42)

**ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИН-2(1*H*)-ОНУ ТА
СПОРІДНЕНИХ 4,7-ДИГІДРОАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Одеса – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

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

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ
завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних
сполук

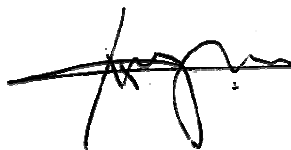
доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Явловський Аркадій Олександрович
Фізико-хімічний інститут імені О.В.Богатського НАН
України, м. Одеса
провідний науковий співробітник

Захист відбудеться "11" березня 2016 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.219.02 у Фізико-хімічному інституті імені О. В. Богатського НАН України за адресою: 65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України (65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86).

Автореферат розісланий " _____ " лютого 2016 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат хімічних наук



С. М. Плужник-Гладир

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

Тривалий час похідні 5-COR-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону (сполуки Біджинеллі), а також їхні 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинові аналоги є об'єктами інтенсивних досліджень, що, насамперед, зумовлено їхньою біологічною активністю та синтетичною доступністю. Так, серед них виявлені речовини, що є ефективними модуляторами кальцієвих каналів, інгібіторами, імуностимуляторами тощо. Крім цього, наявність низки функціональних груп у молекулах похідних цих речовин та можливість їхньої модифікації визначають багатий синтетичний потенціал та високу практичну цінність вказаних сполук. Однак, незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених хімії сполук Біджинеллі, до цього часу не вивчені *N*-алкоксипохідні 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, відкритими залишаються питання синтезу 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів та 6-сульфамідзаміщених 7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. У той же час, увагу привертають гетероциклічні похідні диетилmaleату, які якнайкраще підходять для досліджень їхньої всебічної модифікації, *CN*-функціоналізації гетероциклічного кільця, а також реакцій за участю активованого $C=C$ -зв'язку. Однак, дотепер не було розроблено єдиної схеми синтезу диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та їхніх азолоазинових аналогів, а також не досліджено їхню реакційну здатність відносно електрофільних агентів. З огляду на те, що до теперішнього часу не було відповіді на низку питань, пов'язаних з хімією похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів, її вивчення є цілком актуальним.

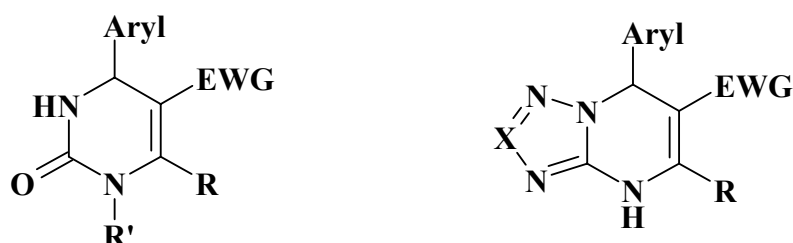
Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна у відповідності з тематичними планами Міносвіти України як складову частку НДР: «Багатокомпонентні процеси циклізації за участю карбонільних сполук та бінуклеофільних реагентів – прямий шлях до аналогів біологічно активних природних сполук» (№ держреєстрації 0212U002051), «Функціоналізовані похідні азолоазинів. Синтез та дослідження» (№ держреєстрації 0114U006340) та «Синтез 6-функціоналізованих дигідрозолоазинів» (№ держреєстрації 0115U005728) та продовжує роботи, пов'язані з синтезом та дослідженням різних азотвмісних гетероциклічних систем.

Мета дослідження. Головна мета роботи полягає у синтезі функціоналізованих похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів.

Для досягнення поставленої мети слід було вирішити такі **завдання**:

- розробити загальну методику синтезу *N*(1)-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону з використанням *N*-метоксисечовини;
- вивчити можливість селективного синтезу похідних 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів шляхом трикомпонентної конденсації похідних карбаміду, альдегідів та 1,3-циклогександіону (ЦГД);
- розробити спосіб синтезу 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів;
- оцінити можливість використання 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів у трикомпонентній конденсації з 3-аміно-1,2,4-триазолом та ароматичними альде-

- гідами з метою синтезу 6-сульфамідо-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів;
- вивчити алкілювання 7-арил-5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів;
 - синтезувати поліфункціональні похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів, що містять активований С=C-зв'язок та СН-положення гетероциклу: етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилати, диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилати, диетил 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло- та диетил 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилати;
 - вивчити алкілювання отриманих поліфункціональних похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідину.
- Основними **об'єктами дослідження** були дигідропохідні піримідин-2(1*H*)-ону та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину:



EWG = акцепторна група
X = H, N; R = H, Me, EWG; R' = H, OMe

а також їхні алкілпохідні.

Предмет дослідження: синтез та реакційна здатність указаних сполук.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія, спектроскопія ^1H та ^{13}C ЯМР, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, елементний аналіз, ГХ–МС, рентгено-структурне дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. У процесі роботи вперше проведено синтез N(1)-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону в умовах трикомпонентної конденсації N-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та β -дикарбонільних сполук у каталітичній системі триметилсилілхлорид(TMSCl)–ДМФА.

Встановлено, що система TMSCl–ДМФА також може бути успішно застосована для отримання 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів виходячи з похідних сечовини, ароматичних альдегідів та 1,3-циклогександіону як β -дикарбонільної сполуки.

Показано, що трикомпонентна конденсація 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів, ароматичних альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу в ДМФА веде до утворення раніше невідомих похідних 5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, причому у разі застосування 4-нітробензальдегіду відбувається елімінування сульфамідної групи та гетеро ароматизація, а єдиним продуктом реакції є 5-метил-7-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин.

Встановлено, що алкілювання 5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів у системі NaH–ДМФА проходить

селективно за положенням 4.

Отримано низку похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів, що містять одну або дві етоксикарбонільні групи, які є зручними об'єктами для вивчення реакцій за участю активованого C=C-зв'язку та СН-положення гетероциклічного кільця. Показано, що алкілювання етил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів відбувається у системі NaH–ДМФА, а диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та диетил 4-алкіл-7-арил-4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів – у двофазному середовищі KOH/H₂O–MeCN.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено зручну методику синтезу N(1)-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, яка полягає у взаємодії N-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та дикарбонільних сполук у системі TMSCl–ДМФА. Знайдено зручний спосіб отримання вихідного N-метоксиаміну, що полягає в O-алкілюванні оксиму ацетофенону та подальшому кислотному розщепленні O-алкілоксиму.

Знайдено препаративний метод синтезу N,N-дизаміщених 1-амідосульфонилацетонів. Він полягає у літіюванні N,N-дизаміщених метилсульфамідів, взаємодії отриманих солей з альдегідами з утворенням β-сульфамідоспиртів та їхньому подальшому окисленні реактивом Джонса. Отримані 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетони достатньо реакційноздатні та у реакції з альдегідами та 3-аміно-1,2,4-триазолом в ДМФА утворюють похідні 6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів.

Показано, що щавлевоцтовий ефір та етил 3,3-диетоксипропаноат є зручними дикарбонільними компонентами для синтезу етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, диетил 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло- та диетил 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів. Отримані сполуки легко та вичерпно N-алкілюються, причому у випадку похідних 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів реакція проходить селективно за положенням 4.

Особистий внесок автора полягає у самостійному виконанні синтезу вихідних та цільових сполук, дослідженні їхніх хімічних властивостей і вимірюванні фізичних констант. Автором самостійно проведено літературний пошук та аналіз літературних джерел, обробку та інтерпретацію спектральних даних.

За участю автора та наукового керівника сформульовані висновки та підготовлені наукові публікації.

Здобувач щиро вдячний співробітникам ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України В. І. Мусатову за вимірювання спектрів ¹H ЯМР, В. В. Ващенко та О. В. Ващенко за проведення ГХ-МС досліджень, керівництву та колективу НПП «Укрорганосинтез» (Київ) за вимірювання спектрів ¹³C ЯМР, а також інженеру кафедри органічної хімії ХНУ імені В. Н. Каразіна Л. В. Василенко за вимірювання ІЧ-спектрів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи було представлено на українських та міжнародних конференціях:

VI Міжнародна конференція «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles» (Харків, 2012 р.); міжвузівська конференція молодих вчених та студентів

«Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2015 р.); VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015» (Харків, 2015 р.); XV наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015» (Львів, 2015 р.); міжнародна науково-практична конференція «Методика навчання природничих дисциплін у середній та вищій школі» (XXII Каришинські читання) (Полтава, 2015 р.); VII міжнародна конференція «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles» (Харків, 2015 р.).

Публікації. Основні результати дослідження викладено в 12 публікаціях, з яких 6 статей («Химия гетероциклических соединений» – 2 статті, «Tetrahedron Letters» – 1 стаття, «Вісник Харківського національного університету» – 2 статті, «Журнал органічної та фармацевтичної хімії» – 1 стаття) та 6 тез доповідей.

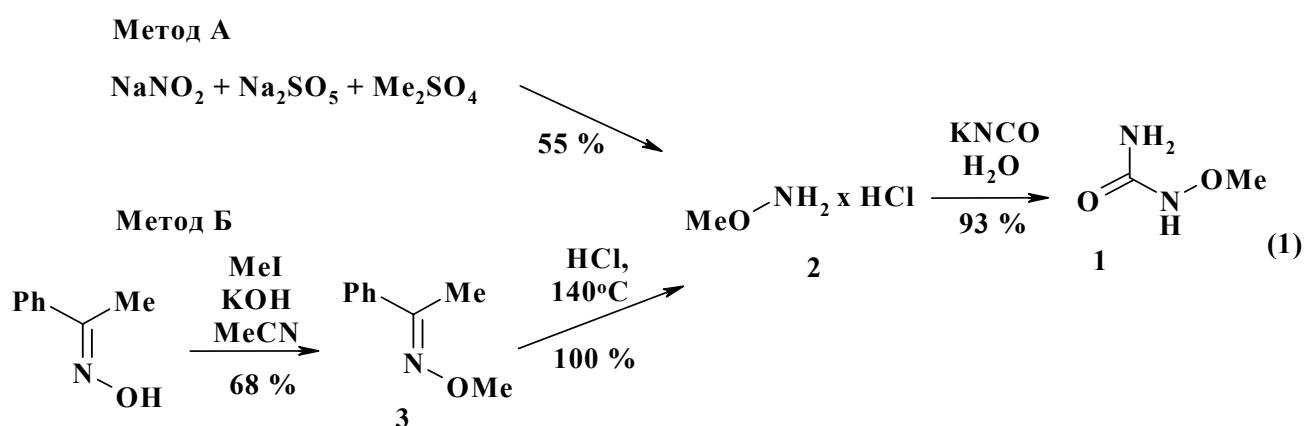
Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 124 с., складається зі вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних літературних джерел (151 найменування), містить 34 рисунки, 61 схему та 13 таблиць.

В огляді літератури (розділ 1) розглядаються основні методи синтезу похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону (сполук Біджинеллі), 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів, *N*-алкоксиазолоазинів, а також особливості використання β-кетосульфонів та β-кетосульфамідів у реакції Біджинеллі. Розділ 2 містить інформацію відносно особливостей синтезу та будови *N*(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, а також 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів. Третій розділ присвячено вивченню синтезу та реакційної здатності 7-арил-5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. У четвертому розділі описані особливості отримання та алкілювання похідних етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, а також їхніх 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинових аналогів. П'ятий розділ є експериментальною частиною роботи.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

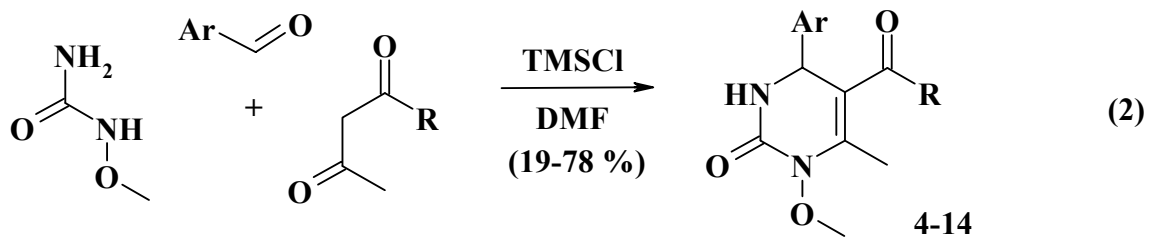
Синтез 1-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів

Вихідна *N*-метоксисечовина **1** була одержана взаємодією гідрохлориду метоксиаміну **2** з KNCO. Найбільш відомим способом синтезу сполуки **2** є метод А (схема 1).



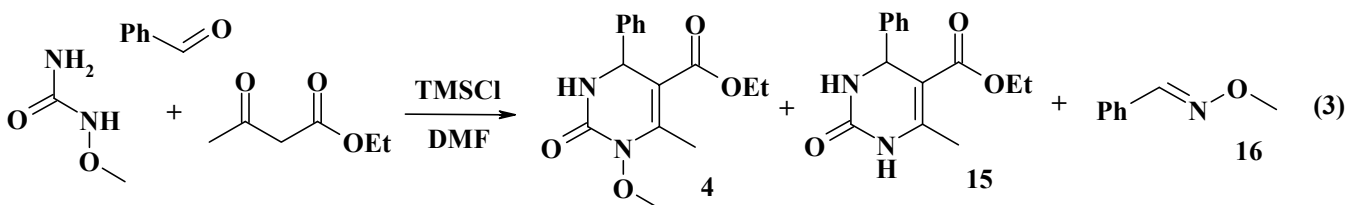
На прикладі гідрохлориду метоксиаміну **2** ми розробили загальний спосіб отримання N-алкоксиамінів (метод Б, схема 1). На першій стадії оксим ацетофенону O-алкілюється у двофазній системі (MeCN–насичений водний розчин KOH) з утворенням відомої сполуки **3**, подальше кислотне розщеплення якої призводить до виділення гідрохлориду метоксиаміну **2**.

Цільові N(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они **4–14** були одержані у результаті конденсації N-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та β-дикарбонільних сполук у системі ДМФА/TMSCl за кімнатної температури упродовж 48 годин; повнота розчинення реагентів досягалася попередньою ультразвуковою обробкою реакційної суміші протягом 1 години.



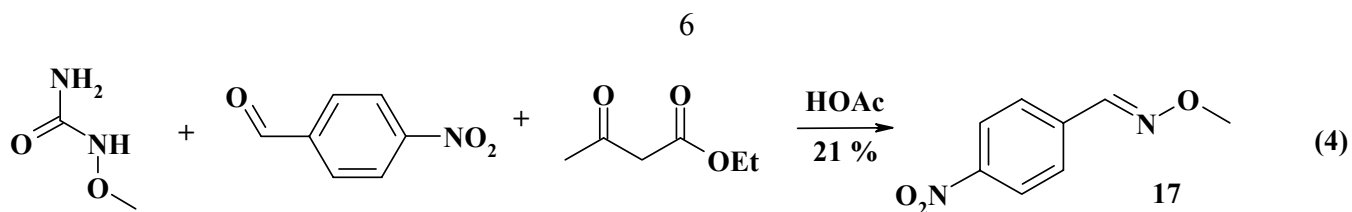
Ar = C₆H₅ (**4**, **7**), 4-ClC₆H₄ (**5**, **6**, **10**), 4-MeOC₆H₄ (**8**), 4-FC₆H₄ (**9**), 2-ClC₆H₄ (**11**),
4-BrC₆H₄ (**12**), 4-NO₂C₆H₄ (**13**), 3-NO₂C₆H₄ (**14**)
R = OEt (**4**, **5**), Me (**6**), NHC₆H₄-*p* (**7-14**)

Ми детально дослідили реакцію синтезу сполуки **4** та встановили будову побічних продуктів. Так, після обробки реакційної суміші було одержано рідку суміш речовин, розділення якої було проведено з використанням колонкової хроматографії. Спектральний аналіз виділених фракцій показав, що отримана суміш містила, окрім цільового продукту **4**, сполуки **15** та **16**, а також домішки вихідних речовин.



Утворення сполуки **16** у відсутності вологи, вірогідно, відбувається за рахунок нуклеофільного приєднання молекули N-метоксисечовини до карбонільної групи молекули бензальдегіду з подальшим відщепленням молекули HNCO.

Слід зауважити, що при проведенні конденсації в НОАс за участю 4-нітробензальдегіду єдиним виділеним продуктом, згідно спектральним даним, є відоме похідне **17** (схема 4).



Будову сполуки **4** було доведено за допомогою рентгено-структурного аналізу (рис. 1).

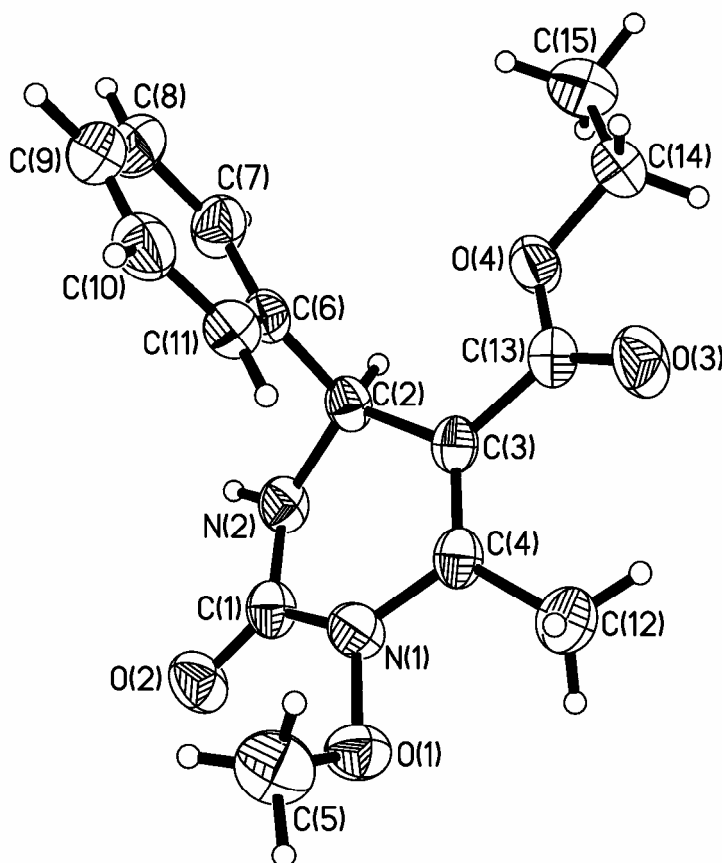


Рис. 1. Будова сполуки **4** за даними РСА.

Пірамідальність атома N(1) (нумерація як на рис. 1) у молекулі сполуки **4** є незначною: кут між зв'язком N–O та площиною C(1)–N(1)–C(4) складає близько 18°, а сума кутів при атомі N(1) складає 357°, тому для вивчення можливої хіральності атома N(1) сполуки **4** було проведено низькотемпературний ¹H ЯМР-експеримент (рис. 2).

Виявилось, що за температури –39°С та більш низькій інверсія N(1)-атома нітрогену достатньо уповільнюється для того, щоби у спектрі ¹H ЯМР спостерігалось подвоєння сигналів C(4)H та NОMe, що свідчить про утворення за вказаних температур двох пар діастереомерів.

Окрім N(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, були досліджені особливості синтезу 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів, у тому

числі їхніх N(1)-метоксипохідних.

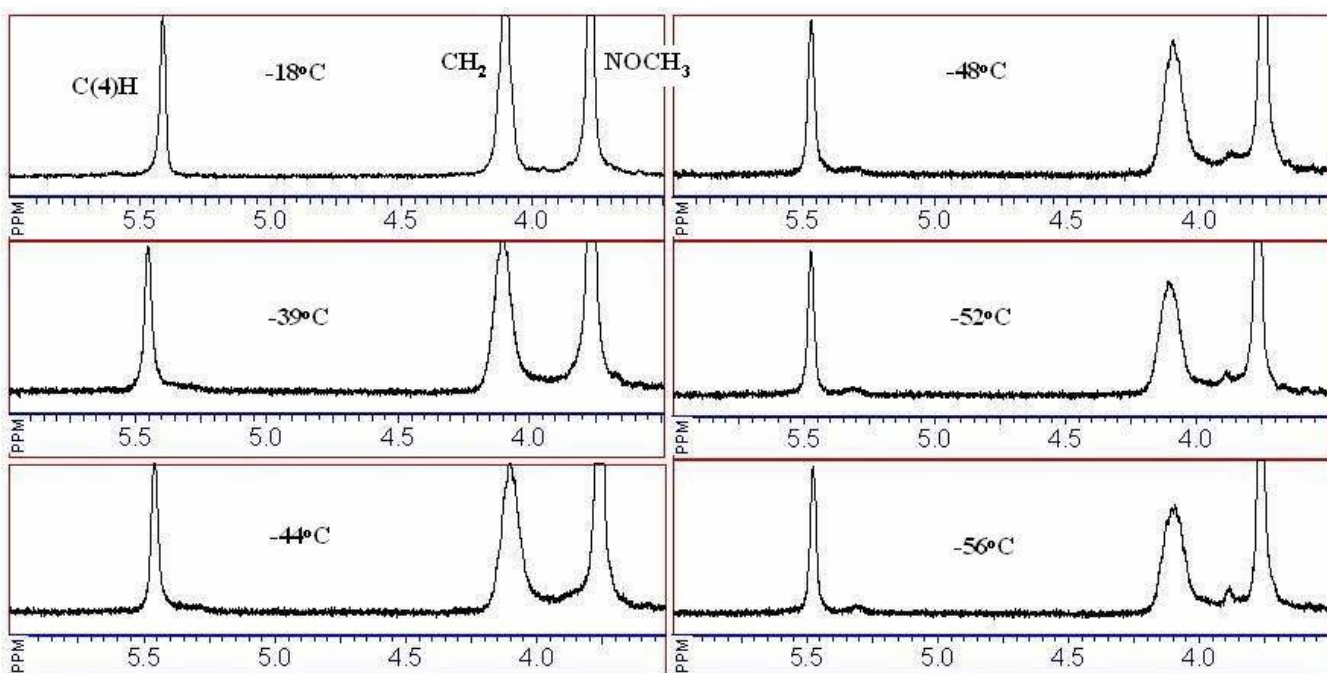
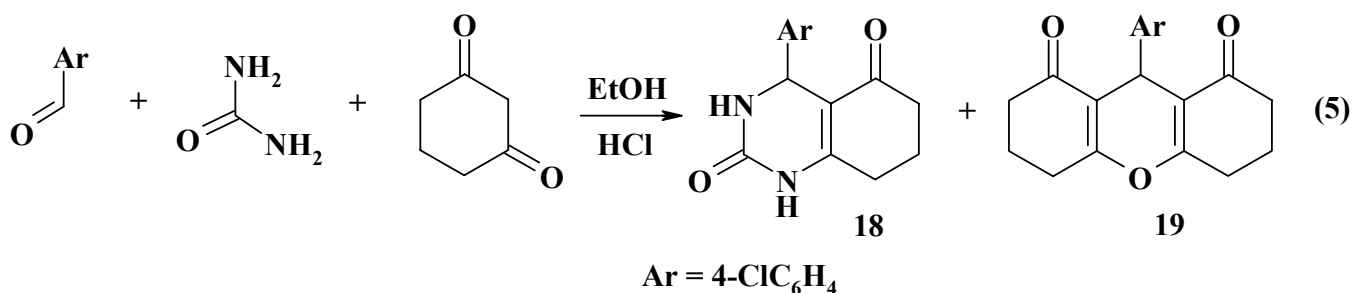
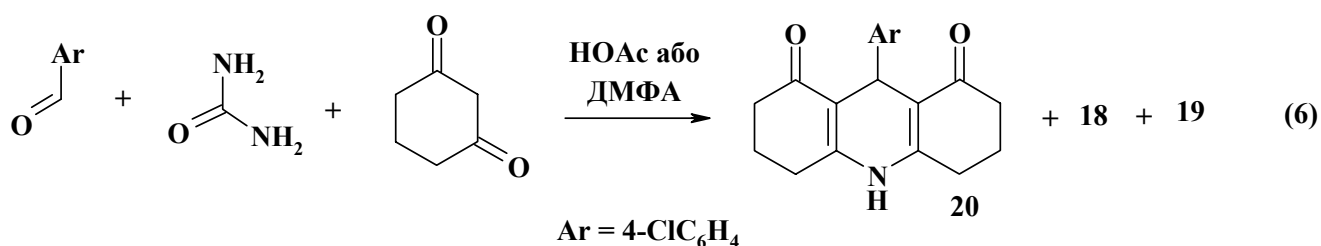


Рис. 2. Залежність спектру ^1H ЯМР сполуки **4** від температури (CDCl_3).

У ході порівняльного експерименту з'ясувалося, що трикомпонентна конденсація сечовини, 4-хлорбензальдегіду та 1,3-циклогександіону (ЦГД) як у класичних умовах (EtOH/HCl , HOAc), так і в середовищі ДМФА йде неоднозначно та з утворенням сумішей декількох продуктів реакції. Так, при кип'ятінні вихідних речовин в системі EtOH/HCl утворюється суміш цільової сполуки **18** та похідного гексагідроксантен-1,8(2*H*)-діону **19** з мольним співвідношенням 1.5 : 1, що узгоджується з раніше опублікованими даними.

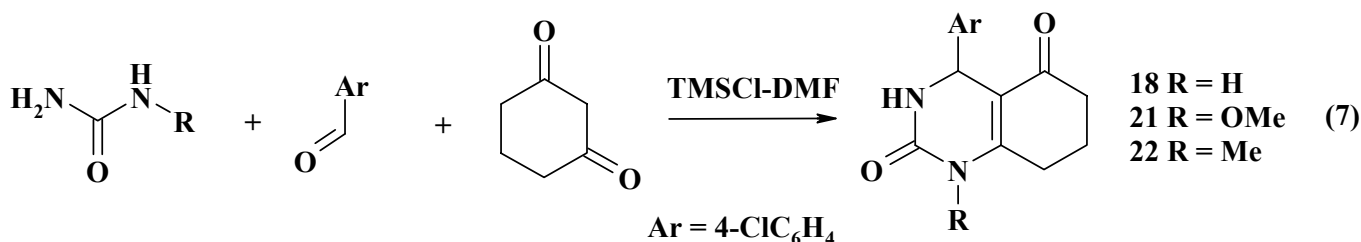


При проведенні реакції в ДМФА утворюється суміш сполуки **19** і похідного гексагідроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-діону **20** з мольним співвідношенням 1 : 2. Обробка маточного розчину призводить до виділення суміші сполук **18–20**, причому виділення цільового продукту **18** не є можливим. Загальні виходи сполук **18**, **19** і **20**, згідно даним спектру ^1H ЯМР, становлять 18%, 30% і 51%, відповідно.



Зауважимо, що утворення ідентичної суміші сполук **18–20** ми спостерігали також при проведенні досліджуваної реакції в HOAc.

У той же час, цільові 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіони **18**, **21** та **22** були успішно одержані конденсацією похідних сечовини, 4-хлорбензальдегіду та ЦГД з мольним співвідношенням 1 : 1.1 : 1 у системі ДМФА/TMSCl при кімнатній температурі протягом 48 годин (умови, застосовані нами раніше для синтезу ряду N(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів).



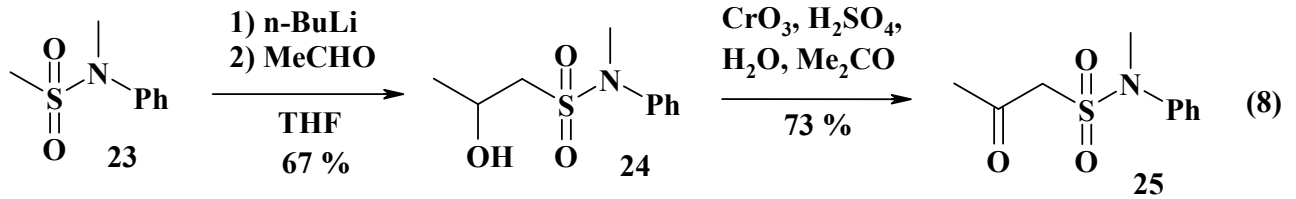
Основною ідентифікованою домішкою у сирих продуктах є сполука **19**, позбутися якої можна перекристалізацією з бензолу або суміші EtOAc–гексан (1 : 1).

Слід відзначити, що при використанні N-незаміщеної сечовини нам не вдалося підняти вихід сполуки **18** вище 18 %, тоді, як при введенні в вищезгадану конденсацію N-метокси- та N-метилсечовин продукти **21** та **22** були отримані зі значно кращим виходом.

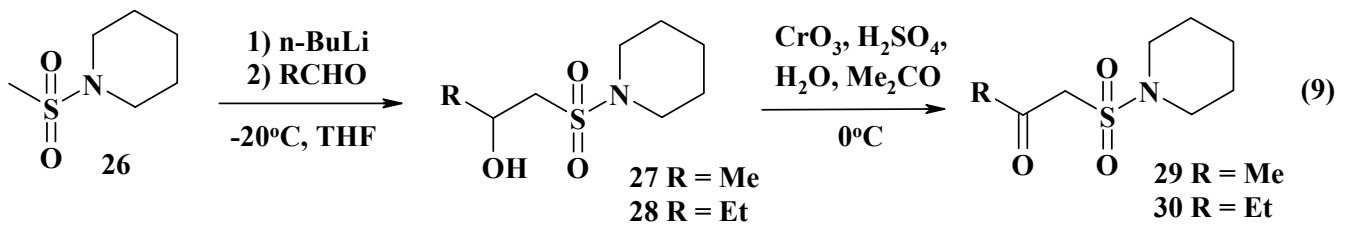
Синтез 6-сульфамідпохідних 7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]-піримідинів

Оскільки найбільш очевидним способом одержання похідних 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-сульфамідів є реакція Біджинеллі за участю β-кетосульфамідів в якості карбонільного компоненту реакції, то, в першу чергу, на прикладі синтезу сполуки **25** ми розробили та опрацювали умови для отримання цих напівпродуктів. На першій стадії N-метил-N-фенілметилсульфамід **23** літіювали при –15°C в ТГФ дією 2.5 М розчину бутиллітію у гексані, після чого отриману сіль обробляли розчином ацетальдегіду у ТГФ при охолодженні. У результаті реакції виділяли суміш β-сульфамідоспирту **24** з вихідною речовиною **23**,

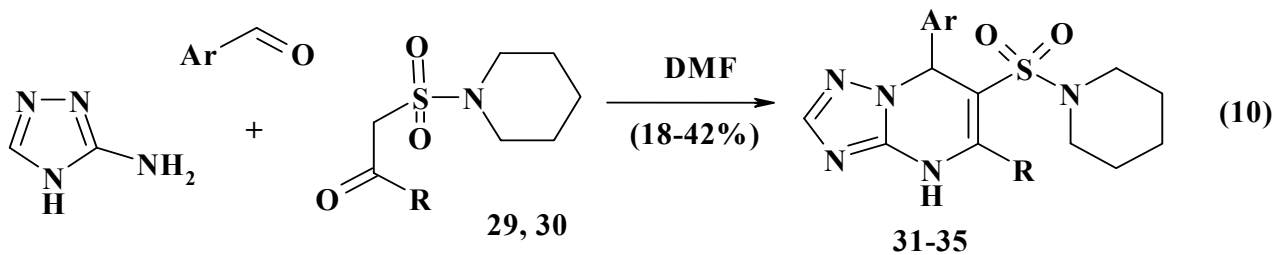
розділення якої проводили за допомогою колонкової хроматографії. Далі спирт **24** окислювали реактивом Джонса з виділенням продукту **25**.



Аналогічно, виходячи з 1-(метилсульфоніл)піперидину **26**, були отримані β -сульфамідоспирти **27** та **28**, подальше окислення яких привело до виділення відповідних β -кетосульфамідів **29** та **30** з виходами 91% і 99%, відповідно.



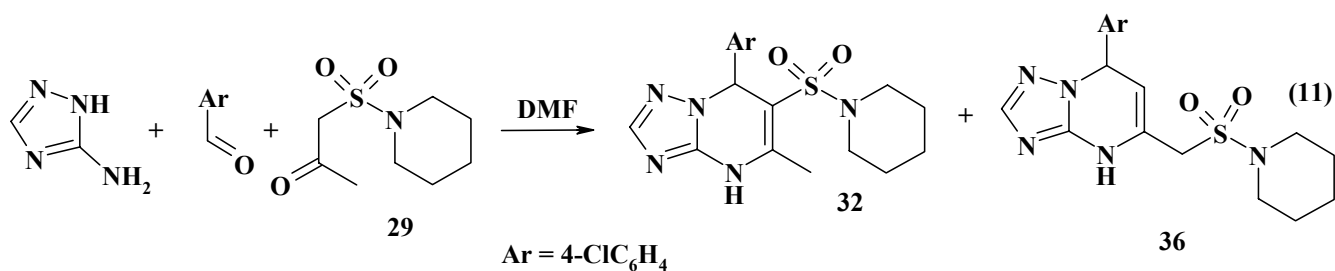
Отримані β -кетосульфаміди **29** та **30** вводили у трикомпонентну конденсацію з 3-аміно-1,2,4-триазолом та ароматичними альдегідами у ДМФА, в результаті чого були виділені 6-сульфамідпохідні 7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину **31–35** з виходами 18–42%.



R = Me (**31–34**), Et (**35**)

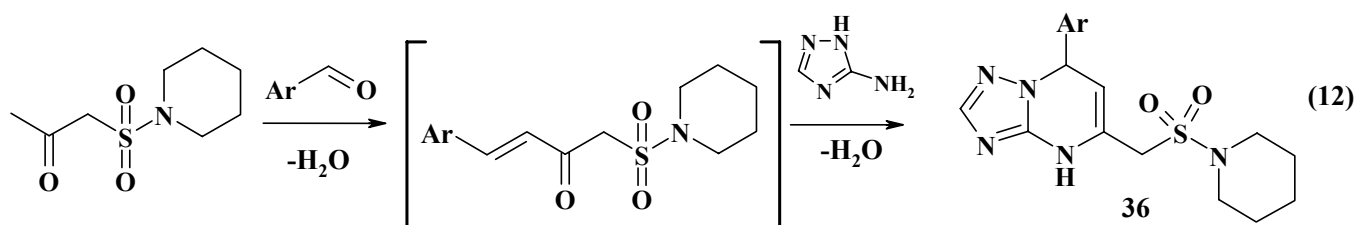
Ar = Ph (**31**), 4-ClC₆H₄ (**32**), 4-FC₆H₄ (**33**), 4-BrC₆H₄ (**34**), 4-BrC₆H₄ (**35**)

Ми детально дослідили взаємодію 3-аміно-1,2,4-триазолу, 4-хлорбензальдегіду та 1-(1-піперидинілсульфоніл)пропан-2-ону **29**. При цьому виявилось, що, окрім цільової речовини **32**, в результаті реакції утворюється також незначна (до 15 %) кількість мінорного продукту взаємодії типу **36**. Індивідуальна сполука **32** може бути виділена з отриманої суміші перекристалізацією з ДМФА або MeCN.



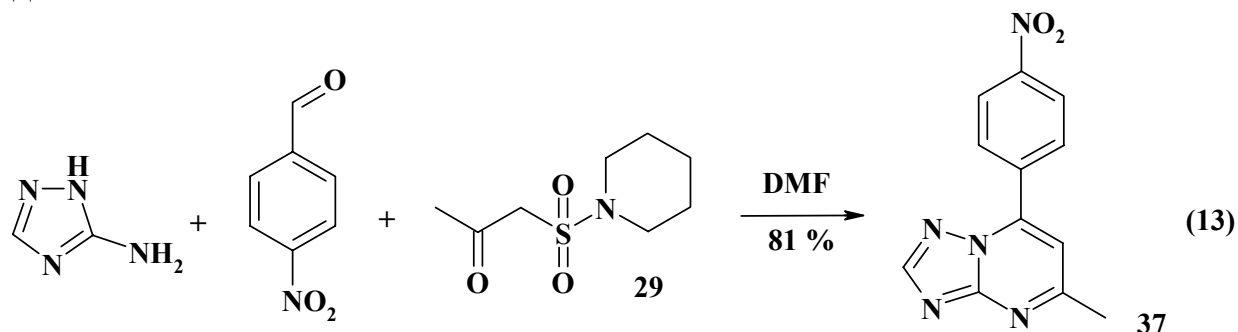
Структуру сполуки **36** ми встановили, спираючись на спектри ¹H ЯМР та мас-спектри (у мас-спектрі даної речовини є сигнал з *m/z* 162, що відповідає іону C₅H₁₀NSO₂CH₂⁺), а також літературні дані про механізми подібних трикомпонентних конденсацій.

Утворення продукту **36**, очевидно, пов'язано з підвищеною активністю CH₃CO-групи, екрануванням метиленової групи β-кетосульфаміду і перебігом побічної альдольно-кетонової конденсації за участю цього фрагменту β-кетосульфаміду:



Зазначимо, що нам не вдалося отримати цільові 7-арил-5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини при використанні N-арилсульфаміду **25**, що може бути зумовлене ще більшою стеричною навантаженістю метиленової групи у сполуці **25** порівняно з аналогами **29** та **30**.

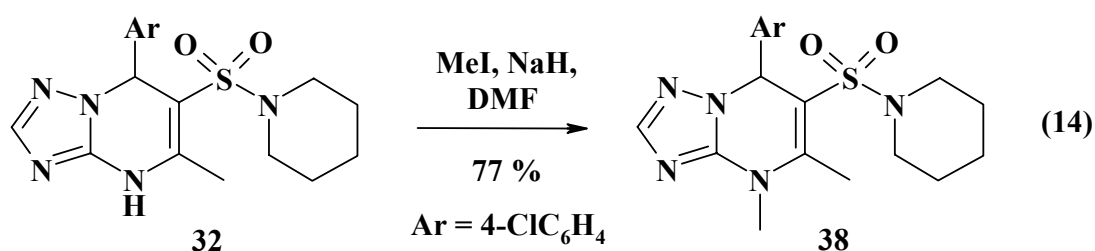
Цікаво, що взаємодія сполуки **29** з 4-нітробензальдегідом та 3-аміно-1,2,4-триазолом у ДМФА веде до утворення лише ароматичного похідного **37** з виходом 81%.



Подібна поведінка, в цілому, характерна для 4-нітропохідних дигідроазолоазинів і в даному випадку, ймовірно, пов'язана з відщепленням молекул піперидину та SO₂ (SO₂NR₂-група виступає гарним нуклеофугом).

Метилування речовини **32** в системі NaH–ДМФА призвело до селективного

синтезу 4-метилзаміщеного **38** з виходом 77%:



У спектрі ¹H ЯМР продукту **38**, у порівнянні зі спектром ¹H ЯМР вихідної сполуки **32**, зникає сигнал N(4)H-протону при 11.01 м. ч. та з'являється синглет протонів CH₃-групи при 3.49 м. ч.

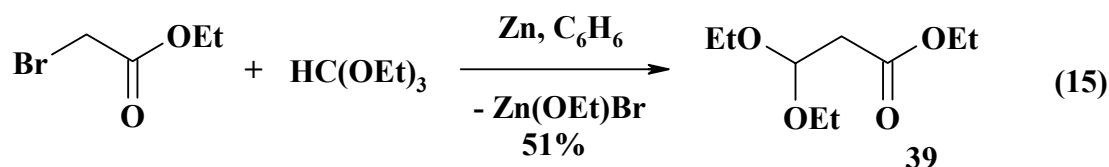
Зазначимо, що температура плавлення N(4)-алкілпохідного **38** (167–169°C) нижче температури плавлення вихідного N(4)H-похідного **32** (259–261°C), що, очевидно, обумовлено відсутністю міжмолекулярних водневих зв'язків для алкілпохідного.

Синтез та N-алкілювання етил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилатів, диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатів, а також їхніх 4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідинових аналогів

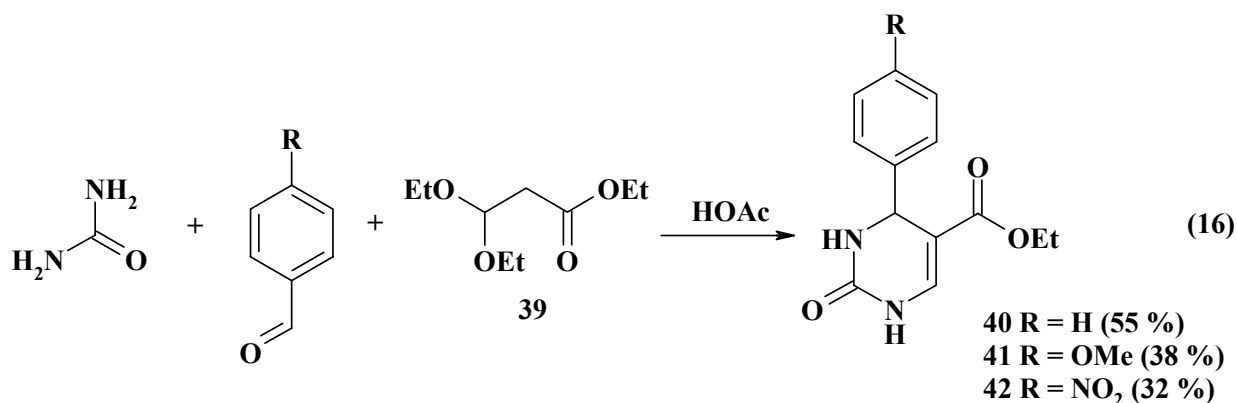
Похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону та 4,7-дигідроазоло[1,5-а]піримідину, що містять активовані C(4)H- та C(7)H-положення, відповідно, або C=C-зв'язок, є перспективними об'єктами для вивчення їхньої CN-функціоналізації, CN-кислотності, а також реакцій за участю активованого C=C-зв'язку.

В першу чергу ми дослідили синтез похідних етил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилатів та диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатів.

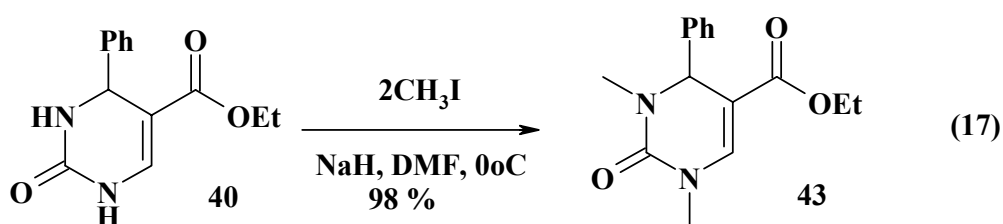
Для одержання етил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилатів ми використовували етил 3,3-диетоксипропаноат **39** в якості еквівалента β-дикарбонільного компоненту реакції. Його синтез оптимізували, спираючись на загальні рекомендації щодо проведення реакції Реформатського. Так, додавання гексану після проведення основного процесу в бензолі дозволило повністю видалити сполуки цинку:



В результаті трикомпонентної конденсації сечовини, ароматичних альдегідів та етил 3,3-диетоксипропаноата **39** в оцтовій кислоті з подальшою обробкою реакційної суміші були отримані сполуки **40–42**.



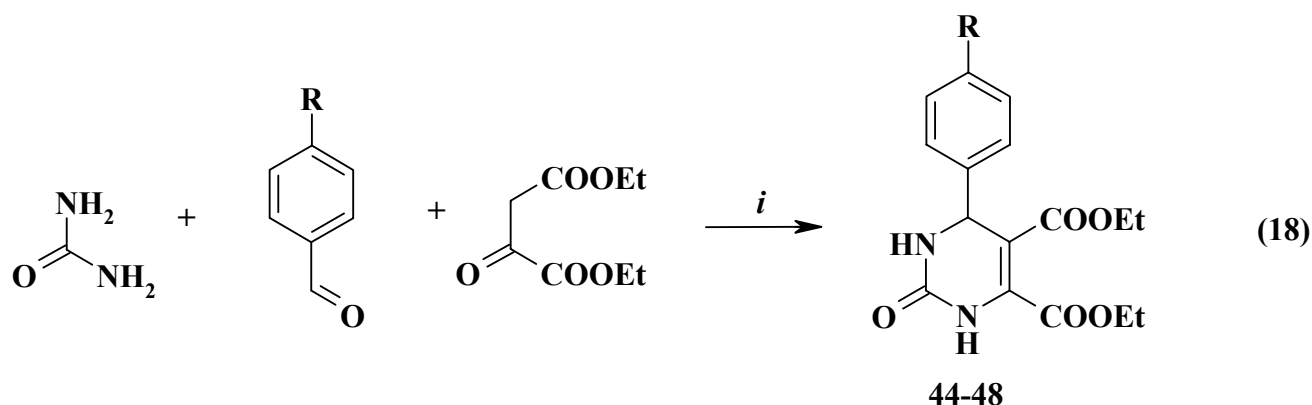
Алкилювання сполуки **40** надлишком метилйодиду у ДМФА в присутності NaH призвело до отримання 1,3-диметил-4-феніл-5-етоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону **43** з кількісним виходом.



У спектрі ¹H ЯМР сполуки **43** відсутні сигнали N(1)H- та N(3)H-протонів; замість них з'являються синглети двох NCH₃-груп.

Крім цього, ми провели синтез та ідентифікацію низки диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, а також вивчили особливості їх алкилювання.

Для синтезу диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів **44–48** було застосовано реакцію Біджинеллі, в яку ми вводили ароматичні альдегіди з різною електронною природою замісників у *para*-положенні, сечовину та щавлевооцтовий ефір (схема 18, таблиця 1).



Таблиця 1 – Умови синтезу та фізичні характеристики сполук 44–48

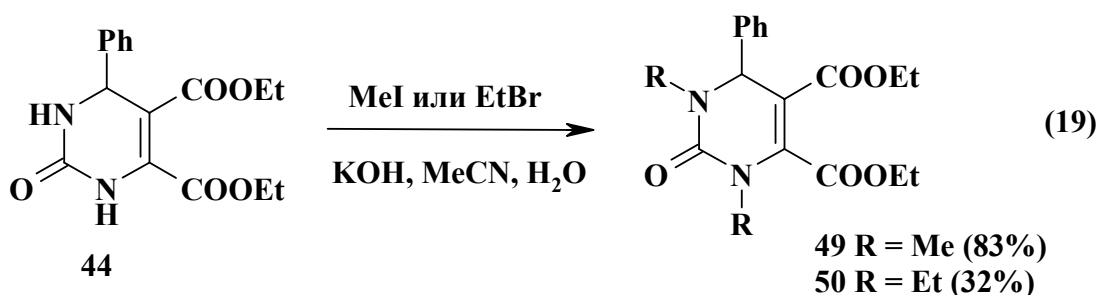
№	R	<i>i</i>	Вихід, %	Т. пл., °С
44	H	EtOH/HCl, Δ HOAc, Δ	27 48	176–7
45	Br	EtOH/HCl, Δ	56	–
46	OMe	EtOH/HCl, Δ	57	–
47	NO ₂	EtOH/HCl, Δ	38	160
48	NMe ₂	ДМФА/TMSCl (ультразвук, кімн.т., 1 година, 70°C, 36 годин)	14	166–8

Відзначимо, що, не дивлячись на досить велику молярну масу речовин **45** та **46** та наявність у їхніх молекулах NH-зв'язків, ці речовини є рідкими за кімнатної температури (таблиця 1).

У спектрах ¹H ЯМР сполук **44–48** присутні синглети N(1)H- (9.74–10.04 м. ч.) та N(3)H-протонів (7.74–8.04 м. ч.), сигнали ароматичних протонів (6.67–8.25 м. ч.), дублет C(4)H-протону (5.01–5.32 м. ч.), квартети CH₂-груп (3.97–4.20 м. ч.) та триплети CH₃-груп (1.05– 1.25 м. ч.) етоксикарбонільних замісників положень 5 та 6.

Мас-спектри отриманих продуктів **44–48** містять відносно малоінтенсивний пік молекулярного іону, а найбільш інтенсивними піками є сигнали іонів (M-COOEt)⁺.

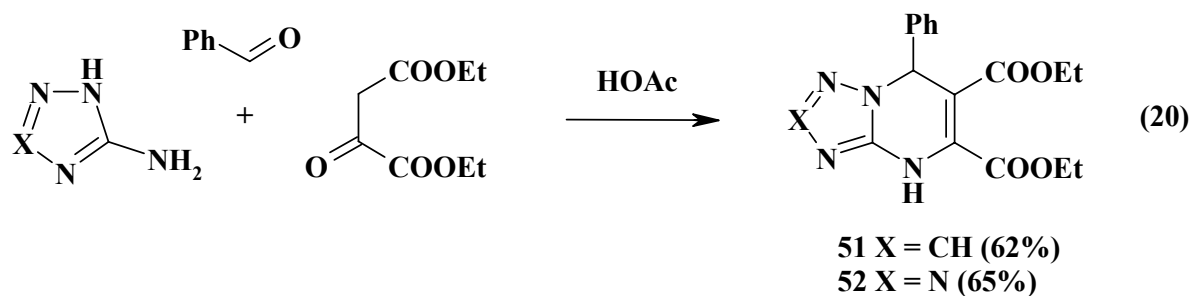
Оскільки поява акцепторного 6-етоксикарбонільного замісника (у порівнянні з 6-незаміщеними або 6-метильними аналогами), скоріш за все, мала відобразитися на хімічних властивостях отриманих сполук, ми вивчили алкілювання сполуки **44** MeI та EtBr у середовищі KOH/H₂O–MeCN.



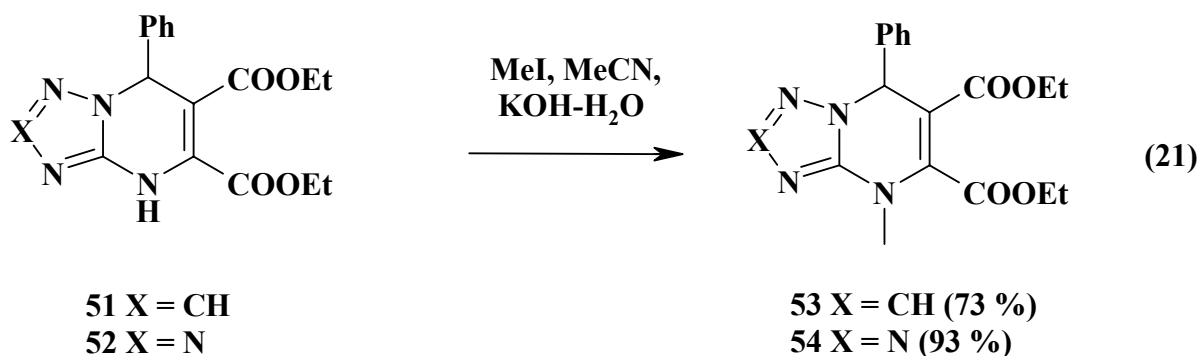
Таким чином, на відміну від 6-метильних аналогів сполуки **44**, у середовищі KOH/H₂O–MeCN одразу проходить диалкілювання.

Окрім етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилатів та диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатів, були досліджені особливості синтезу та процеси алкілювання їхніх диетил 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло- та диетил 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідинових аналогів.

Цільові сполуки **51** та **52** були отримані в умовах трикомпонентної конденсації відповідних аміноазолів, бензальдегіду та щавлевооцтового ефіру в оцтовій кислоті.



Алкілювання отриманих сполук проводили в двофазній системі KOH/H₂O–MeCN, що дозволило нам виділити N(4)-алкілпохідні 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів **53** та **54** з виходами 73% та 93%, відповідно.



Зауважимо, що, на відміну від раніше описаного алкілювання 6-ацетил-5-метил-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину, процес в даному випадку проходить селективно за положенням **4** (на користь чого свідчать спектри ¹H ЯМР отриманих продуктів **53** та **54**).

Температури плавлення N-алкілпохідних **43**, **49**, **53**, **54** внаслідок відсутності міжмолекулярних водневих зв'язків суттєво нижчі за такі для відповідних вихідних сполук (**40**, **44**, **51**, **52**).

ВИСНОВКИ

В роботі описано синтез та розкрито синтетичний потенціал нових функціоналізованих похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та споріднених 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідинів. Розроблені загальні підходи до синтезу N(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, 6-сульфамідо-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, а також похідних, що містять активоване СН-положення та подвійний зв'язок циклу: етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та диетил 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів.

1. Реакція N-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та β-дикарбонільних сполук у системі TMSCl–DMFA призводить до утворення N(1)-метоксипохідних

4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Хіральність N(1)-атома продуктів реакції, яка пов'язана з альфа-ефектом атома кисню MeO-групи, проявляється за температури нижче -39°C .

2. Зручним способом синтезу 6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідинів є реакція 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів, ароматичних альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу в ДМФА. Утворення при цьому побічних 5-(амідосульфонілметил)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів пояснюється високою активністю метильної групи сульфамідокетону, а також стеричною навантаженістю метиленової групи. 1-(1-Піперидинілсульфоніл)ацетони можуть бути отримані дією аліфатичних альдегідів на продукт літійування N-метилсульфонілпіперидину з подальшим окисненням отриманих β -сульфамідоспиртів.

3. Похідні диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів можуть бути отримані при взаємодії карбаміду, ароматичних альдегідів та щавлевооцтового ефіру, а похідні 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів – при реакції аміноазолів, ароматичних альдегідів та щавлевооцтового ефіру.

4. Етил 4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилати та диетил 4-феніл-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилати алкілюються за положеннями 1 та 3, а диетил 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилати – за положенням 4 гетероциклічного кільця.

5. Молекули отриманих N-алкілпохідних етил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, диетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та диетил 4,7-дигідроазоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів не містять NH-атомів та метильних груп, а СН-положення та C=C-зв'язок гетероциклічного кільця активовані етоксикарбонільними групами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Колосов М. А. Синтез и 1,3-диметилирование 4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она / М. А. Колосов, **М. Д. К. Ал-Огаили**, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету. – 2012. – Вип. 21 (44). – С. 108-111. *(Здобувач виконав синтез та алкілювання 4-феніл-5-етоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, провів аналіз спектральних даних).*

2. Синтез и алкилирование диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов / М. А. Колосов, **М. Д. К. Ал-Огаили**, В. С. Пархоменко, В. Д. Орлов // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. - № 10. – С. 1599-1605. *(Здобувач виконав значну роботу з синтезу цільових сполук, прийняв участь в обговоренні отриманих результатів).*

3. Синтез производных 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1*H*,6*H*)-хиназолиндиона / М. А. Колосов, О. Г. Кулык, **М. Д. К. Ал-Огаили**, В. Д. Орлов // Вісник Харківського національного університету. – 2014. – Вип. 24 (47), № 1136. – С. 82–88. *(Здобувач виконав синтез цільових сполук, прийняв участь в обговоренні результатів та підготовці статті).*

4. An effective Biginelli-type synthesis of 1-methoxy-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones / M. A. Kolosov, O. G. Kulyk, **M. J. K. Al-Ogaili**, V. D. Orlov // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56. – 4666–4669 (*Здобувач виконав синтез вихідних та цільових сполук, прийняв участь в обговоренні результатів та підготовці статті*).

5. Synthesis and N-alkylation of diethyl 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5,6-dicarboxylates / M. A. Kolosov, **M. J. K. Al-Ogaili**, O. G. Kulyk, V. D. Orlov // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2015. – Т. 13, вип. 2 (50). – С. 47–51 (*Здобувач виконав синтез вихідних та цільових сполук, прийняв участь в аналізі спектральних даних та обговоренні результатів*).

6. Синтез производных 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-сульфамидов / М. А. Колосов, **М. Д. К. Ал-Огаили**, О. Г. Кулык, В. Д. Орлов // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2015. – Т. 51. – С. 691–694 (*Здобувач виконав синтез вихідних, цільових сполук, дослідив їхнє алкілування, прийняв участь в обговоренні*).

7. A few of new in Biginelli compounds / Kolosov M. A., Kulyk O. G., **Al-Ogaili M.**, Parkhomenko V. S., Orlov V. D. // VI International conference «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles», 12–16 November 2012: abstract. – Kharkiv, Ukraine, 2012. – O-17.

8. 7-Арил-6-пиперидинилсульфонил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины: синтез и химические свойства / **Ал-Огаили М. Д. К.**, Кулык О. Г., Колосов М. А., Орлов В. Д. // VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські Читання – 2015», 20–22 квітня 2015 р.: тези доповідей. – Харків, Україна, 2015. – С. 200.

9. Синтез N(1)-метоксипроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов / **Ал-Огаили М. Д. К.**, Кулык О. Г., Колосов М. А. // Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття», 20 січня 2015 р.: тези доповідей. – Харків, Україна, 2015. – С. 419-420.

10. Синтез и алкилирование 4-арил-4,5-диэтоксикарбонил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов и их азолоазиновых аналогов / Орлов В. Д., **Ал-Огаили М. Д. К.**, Колосов М. А., Кулык О. Г. // Міжнародна науково-практична конференція «Методика навчання природничих дисциплін у середній та вищій школі» (XXII Каришинські читання), 21–22 травня 2015 р.: тези доповідей. – Полтава, Україна, 2015. – С. 160.

11. Синтез та хімічні властивості 7-арил-6-піперидилсульфоніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів / **Ал-Огаїлі М. Д. К.**, Кулик О. Г., Колосов М. О., В. Д. Орлов // XV наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015», 24–27 травня 2015 р.: тези доповідей. – Львів, Україна, 2015. – O31.

12. Functionalized 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines / Kolosov M. A., **Al-Ogaili M. J. K.**, Kulyk O. G., Manuyenkov D. A., Shvets E. H., Orlov V. D. VII International conference «Chemistry of Nitrogen-containing Heterocycles», 9–13 November 2015: abstract. – Kharkiv, Ukraine, 2015. – O-9.

АНОТАЦІЯ

Ал-Огаїлі М. Д. К. Функціоналізовані похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 — органічна хімія. Інститут фізико-органічної хімії імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, 2016.

Робота присвячена отриманню функціоналізованих похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів та вивченню їх хімічних властивостей.

У роботі вперше показано можливість введення *N*-метоксисечовини та 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів у трикомпонентну конденсацію Біджинеллі, що значно розширює синтетичний потенціал вказаної реакції.

В результаті взаємодії 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів, ароматичних альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу в ДМФА утворюються похідні 5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, причому при використанні 4-нітробензальдегіду єдиним продуктом реакції є ароматичне похідне – 5-метил-7-(4-нітрофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин.

Запропоновано ефективні способи отримання низки етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів та диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, їхніх 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинових аналогів, а також продуктів *N*-алкілювання зазначених сполук, які є перспективними об'єктами для вивчення реакції активованих СН-положення та С=C-зв'язку гетероциклічного кільця.

Розроблено та оптимізовано методики синтезу *N*(1)-метокси-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів та 6-сульфамідо-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, диетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та диетил 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів.

Ключові слова: 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они, 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини, 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідини, 3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіони, реакція Біджинеллі, *N*-метоксисечовина, алкілювання, β-кетосульфаміди.

АННОТАЦИЯ

Ал-Огаили М. Д. К. Функционализованные производные 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она и родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия. Физико-химический институт имени А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, 2016.

Работа посвящена получению функционализованных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она, родственных 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов и изучению

их химических свойств.

В работе впервые показана возможность введения N-метоксимочевины и 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов в трехкомпонентную реакцию Биджинелли, что значительно расширяет синтетический потенциал указанной реакции.

В результате взаимодействия 1-(1-пиперидинилсульфонил)ацетонов, ароматических альдегидов и 3-амино-1,2,4-триазола в ДМФА образуются производные 5-метил-6-(1-пиперидинилсульфонил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, причем при использовании 4-нитробензальдегида единственным продуктом реакции является ароматическое производное – 5-метил-7-(4-нитрофенил)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин.

Предложены эффективные способы получения ряда этил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатов и диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов, их 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидиновых аналогов, а также продуктов N-алкилирования указанных соединений, которые являются перспективными объектами для изучения реакции активированных СН-положения и С=С-связи гетероциклического кольца.

Разработаны и оптимизированы методики синтеза N(1)-метокси-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов, 4-арил-3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1*H*,6*H*)-хиназолиндионов и 6-сульфамидо-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, этил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатов, диэтил 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатов и диэтил 4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов.

Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-оны, 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидины, 3,4,7,8-тетрагидро-2,5(1*H*,6*H*)-хиназолиндионы, реакция Биджинелли, N-метоксимочевина, алкилирование, β-кетосульфамиды.

SUMMARY

Al-Ogaili M. J. K. Functionalized derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one and related 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines. – Manuscript.

Thesis for a Candidate's degree in Chemical Sciences, speciality 02.00.03 — organic chemistry. O. V. Bogatsky Physico-chemical institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, 2016.

The present work deals with the synthesis of functionalized derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one and related 4,7-dihydroazolo[1,5-*a*]pyrimidines and with the study of their chemical properties.

For the first time the ability of N-methoxyurea as well as 1-(1-piperidinylsulfonyl)acetones usage in the three-component Biginelli reaction is shown, that significantly widens the synthetic potential of the mentioned reaction.

The interaction of 1-(1-piperidinylsulfonyl)acetones, aromatic aldehydes and 3-amino-1,2,4-triazole in DMF result in 5-methyl-6-(1-piperidinylsulfonyl)-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines formation, but when 4-nitrobenzaldehyde is explored the

