

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

**ГРАНАТ ДМИТРО СТАНІСЛАВОВИЧ**

УДК 547.779:547.859:547.853.5

**СИНТЕЗ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]-4,5-ДИГІДРОПРИМІДИНІВ  
[5+1] ЦИКЛІЗАЦІЄЮ**

02.00.03 – органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Шиванюк Олександр Миколайович**  
Київський національний університет  
імені Тараса Шевченка,  
Інститут високих технологій  
заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук,  
старший науковий співробітник  
**Тимошенко Вадим Михайлович**  
Інститут органічної хімії НАН України  
провідний науковий співробітник  
відділу хімії органічних сполук сірки

кандидат хімічних наук  
**Кондратов Іван Сергійович**  
Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України  
старший науковий співробітник  
відділу №1 тонкого органічного синтезу

Захист відбудеться **«31» травня 2016 р.** о **16<sup>00</sup>** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Льва Толстого, 12, хімічний факультет, ауд. 518.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий **«29» квітня 2016 р.**

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради, д.х.н.,

Савченко І. О.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Одним із найбільш перспективних підходів до створення нових лікарських засобів у сучасній медичній хімії є синтез молекул, близьких за структурою до тих природних речовин, що відіграють ключову роль у певних біохімічних процесах. Це значною мірою відноситься до різноманітних конденсованих гетероциклічних систем із ядром піримідину. Незважаючи на те, що перші здобутки у хімії конденсованих піримідинів налічують уже понад двісті років, інтенсивність вивчення властивостей відомих та пошуку шляхів синтезу нових сполук цього класу лише зростає. Неможливо перебільшити значимість піримідинів у живій природі, достатньо лише згадати наскільки важливі сполуки ряду пурину для функціонування організмів. На сьогодні відома значна кількість піримідинів з анельованими по грані *d* бензеновим циклом, а також різноманітними гетероциклами. Серед них вирізняються ізомерні пуринам піразолопіримідини, адже, з одного боку схожість структур гарантує високу біологічну активність піразолопіримідинів, з іншого – відмінність у будові дозволяє очікувати нових властивостей. Однак, порівняно із іншими конденсованими піримідинами, група піразолопіримідинів є відносно нечисельною, а відомі методи синтезу даної гетероциклічної системи не дають змогу комбінаторній хімії створювати достатньо великі бібліотеки сполук для подальшого пошуку нових ефективних лікарських засобів.

Універсальним для синтезу багатьох конденсованих піримідинів є прийом [5+1] циклізації, коли до функціоналізованої циклічної молекули добудовують піримідиновий фрагмент, включаючи додатковий атом Карбону за схемою  $NCNCC+C$ . І саме у випадку залучення сполук ряду піразолу, враховуючи їх активність до електрофільної атаки, наприклад, атомом Карбону карбонільних сполук, даний прийом може виявитися зручним знаряддям одержання нових піразолопіримідинів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася в рамках бюджетної наукової теми кафедри органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка “Конденсовані гетероцикли рослинного та синтетичного походження в синтезі нових типів біорегуляторів – шлях до створення лікарських засобів нової генерації” (№ теми 06БФ 037-03).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є розробка методик одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів згідно схеми, завершальною стадією якої є замикання піримідинового циклу шляхом реакції [5+1] циклізації. Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- проаналізувати відомі способи синтезу конденсованих піримідинів шляхом [5+1] циклізації;
- синтезувати активні, здатні до реакції [5+1] циклізації за принципом  $NCNCC+C$ , функціоналізовані піразоли;
- встановити оптимальні умови конденсації моноциклічних та гетериланельованих піразолів, що містять у 5-ому положенні піразольного ядра амідиновий фрагмент або залишок сечовини, з карбонільними сполуками, а також адаптувати розроблені реакції до потреб комбінаторного синтезу;
- продемонструвати ефективність розроблених методик шляхом створення бібліотек піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, зосередивши увагу в першу чергу на сполуках, що за основними параметрами (молекулярна маса,  $cLogP$  тощо) відповідають правилам Ліпінського для потенційних лікарських засобів.

*Об'єкт дослідження* – комбінаторний синтез піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

*Предмет дослідження* – реакції [5+1] циклізації за схемою  $NCNCC+C$  в ряду 5-амінофункціоналізованих піразолів за участі карбонільних сполук як спосіб побудови піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинової системи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Продемонстровано результативність та високу ефективність застосування реакційноздатних функціоналізованих піразолів в рамках  $NCNCC+C$  підходу в синтезі піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Розроблено нові методики синтезу дигідропіразолопіримідинів за участю моноциклічних та гетериланельованих піразолів з амідиновим фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра та карбонільних сполук. Показано, що оптимальним для замикання дигідропіримідинової системи є використання ароматичних альдегідів; натомість варіанти побудови спіросистем (за участю кетонів) обмежуються лише карбонільними сполуками ряду ізатину, а спроби застосування кетонів аліфатичного ряду призводять до утворення ациклічних енамів.

В ході досліджень можливості синтезу оксааналогів піразолопіримідинів (піразолооксазинів) шляхом  $OCNCC+C$  підходу встановлено, що піразоли із амідним фрагментом у положенні 5, а також інші близькі за будовою електронозбагачені циклічні сполуки із амідною групою, з альдегідами не взаємодіють.

Під час одержання різноманітних за будовою амідів для вищезгаданого перетворення, вперше знайдено цікаву трикомпонентну реакцію, що дозволяє в

одну стадію отримати  $\beta$ -імідазолілпропіоаміди – міметики гістидину – шляхом взаємодії  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот (акрилових та коричної), амінів та карбонілдіімідазолу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Опрацьовано нові синтетичні методики, що дозволяють залучати сполуки із піразольним циклом до побудови дигідропіримідинової системи шляхом  $[5+1]$  циклізації і отримувати ізомерні пуринам піразолопіримідини на основі доступних речовин та з високим виходом.

Завдяки розробленим методикам комбінаторного синтезу отримано понад 100 нових піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та понад 100 піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Удосконалено методи синтезу піразолів із амідиним фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра. Отримано понад 150 нових сполук даного ряду, які, завдяки високій реакційній здатності піразольної системи у реакціях з електрофілами та наявності активних функціональних груп, окрім як для одержання конденсованих піримідинів, можуть бути застосовані в інших напрямках органічного синтезу.

Розроблено нову трикомпонентну одностадійну реакцію синтезу  $\beta$ -імідазолілпропіоамідів, що характеризується високим виходом й дозволяє варіювати замісники у базовому фрагменті у досить широких межах, отже, має значні переваги перед відомими раніше методами синтезу даного класу сполук.

Молекулярна будова та фізико-хімічні параметри синтезованих речовин відповідають вимогам до об'єктів біологічного скринінгу.

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз літературних даних із методів синтезу конденсованих піримідинових систем з використанням  $NCNCC+C$  підходу, основна частина експериментальної роботи, обробка експериментальних даних виконані особисто здобувачем. Постановка задачі, планування синтетичної роботи, обговорення результатів дослідження, аналіз експериментальних даних і формулювання висновків дисертації проводилися спільно з к.х.н. Рябухіним С. В. та науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком О. М., на окремих етапах роботи разом з д.х.н., проф. Толмачовим А. О., д.х.н., проф. Воловенком Ю. М., д.х.н. Волочнюком Д. М. Оформлення результатів у вигляді публікацій проводилося спільно з к.х.н. Рябухіним С. В., науковим керівником д.х.н., проф. Шиванюком О. М., к.х.н. Григоренком О. О., к.х.н. Бійцевою А. В., Лукіним О. В. Синтез частини сполук для проведення досліджень було зроблено разом з к. х. н. Ходаковським П. В., к.х.н. Смалієм Р. В. та к.х.н. Пласконом А. С. Хемоінформативний аналіз синтезованих бібліотек проводився спільно з к.х.н. Григоренком О. О.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи був представлений на International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2006 (м. Харків), 4<sup>th</sup> International Chemistry Conference Toulouse-Kiev – 2007 (м. Тулуза, Франція), V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CHCN – 2009 (м. Харків), XXII Українській конференції з органічної хімії – 2010 (м. Ужгород) та International symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry “ASMC – 2011” (м. Санкт-Петербург, РФ).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей у провідних міжнародних та вітчизняних фахових виданнях та 7 тез доповідей.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені результати досліджень та їх обговорення (розділи 2–5, наприкінці кожного розділу подано *експериментальну частину*, де наведені синтетичні методики та фізичні характеристики отриманих сполук) та списку використаних джерел (160 найменувань). Повний обсяг дисертації – 137 сторінок, обсяг основного тексту – 118 сторінок; дисертація містить 66 схем, 14 рисунків, 5 таблиць.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

**Перший розділ** присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертаційної роботи, а саме синтезу конденсованих похідних піримідину з використанням  $NCNCC+C$  підходу. Обговорено реакції  $NCNCC$  бінуклеофілів (зокрема, *N*-арилсечовин та -тіосечовин, похідних аніліну та аміногетероциклів, *N*-імідолімінофосфоранів та *N*-ариламідинів) з карбонільними сполуками, паладій-каталізовані процеси та інші перетворення.

У **другому розділі** обговорено синтез піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з використанням [5+1] підходу.

Першим етапом синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів було одержання нами амідинів з піразольним фрагментом **3{1(1,2)-2(1-7)}** шляхом ацилювання 5-амінопіразолів **1(1,2)** імідолхлоридами **2(1-7)**. Реакція відбувалась у розчині  $CH_2Cl_2$  в присутності  $Et_3N$  за відомою методикою, вихід цільових амідинів **3** становив 52–67 % (Схема 1).

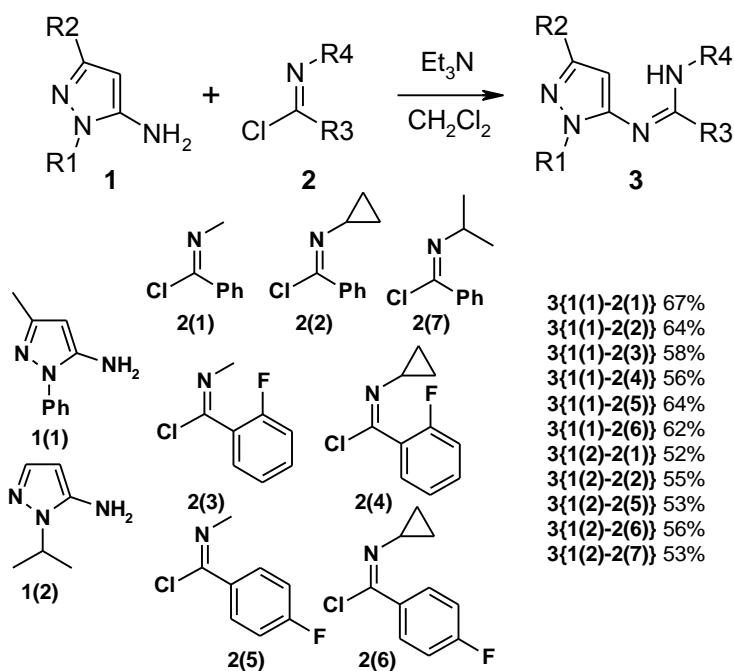


Схема 1

Для проведення другої стадії синтезу – конденсації амідинів **3** із альдегідами **4(1–4)** – особливо сприятливим виявилось використання у якості конденсуючого агенту триметилсилілхлориду (ТМСХ). Це дозволило підвищити виходи продуктів та уникнути неприйнятної, з точки зору комбінаторної хімії, необхідності змінювати умови синтезу залежно від характеру карбонільної компоненти. Реакція проводилась у розчині ДМФА, а вихід одержаних піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів **5{1(1–2)-2(1–7)-4(1–4)}** становив 73–91 % (Схема 2). Процедура їх виділення та очистки полягала в осадженні водою та перекристалізації з ацетонітрилу.

Ізатин **4(5)** також реагував із амідиним **3{1(1)-2(1)}** з утворенням спіропохідної піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідину **5{1(1)-2(1)-4(5)}** (вихід 73 %). Водночас, взаємодія амідинів **3{1(1)-2(1,2)}** з циклогексаном **4(6)** за тих самих умов зводилася до електрофільного заміщення за активним положенням піразолу 4 з утворенням сполук **6{1(1)-2(1,2)-4(6)}** (вихід, відповідно, 76 % та 72 %). Такий напрям реакції пояснюється тим, що у випадку аліфатичного кетону **4(6)** стабілізація цвіттер-йону типу **7** досягається не внутрішньомолекулярною рекомбінацією, а переносом протону з циклогексильного фрагменту до N<sup>+</sup> (Схема 3).

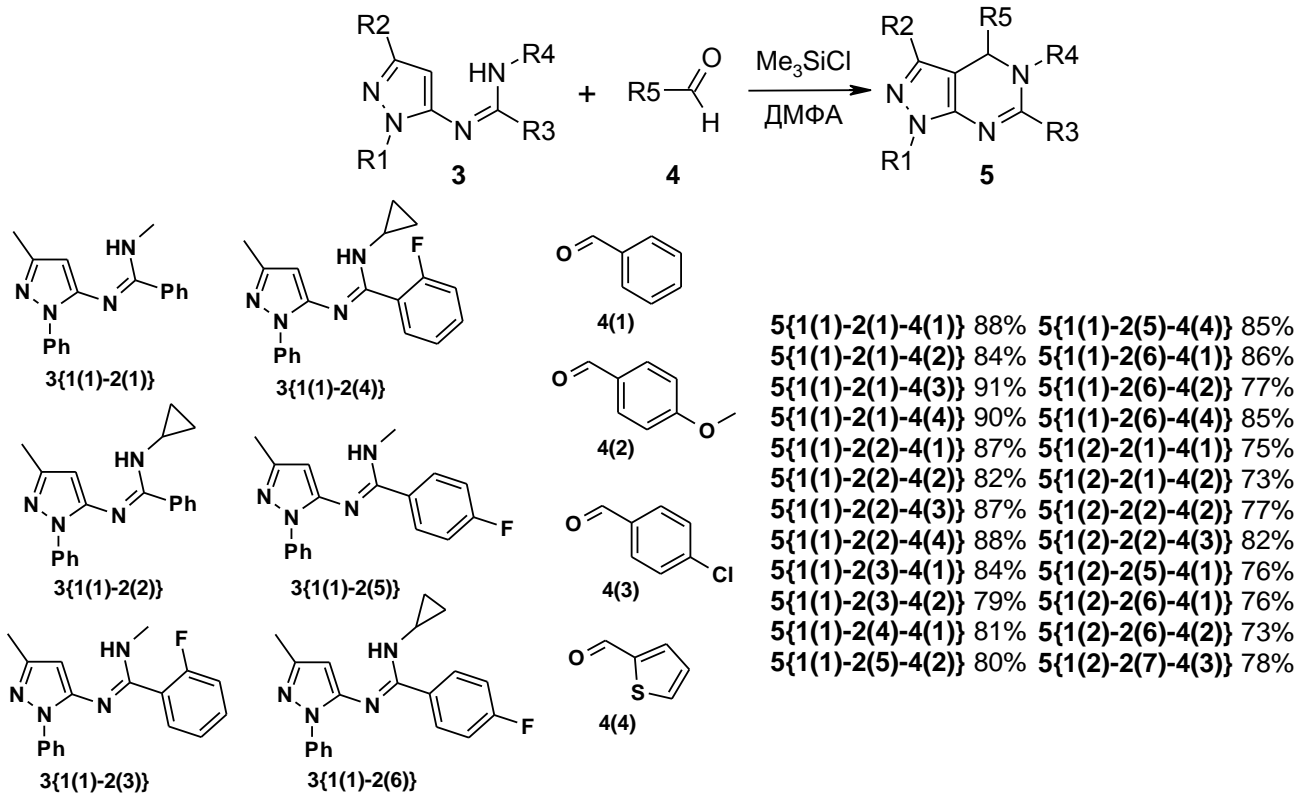


Схема 2

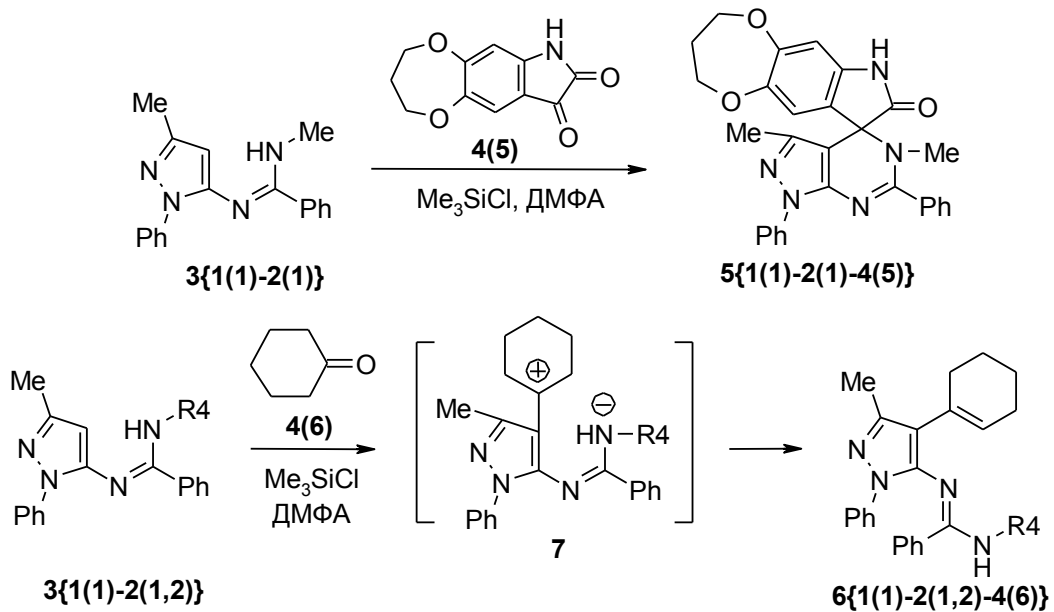


Схема 3

Роль ТМСХ як промотора реакції полягає не лише у зв'язуванні води, що виділяється в процесі конденсації, а й у активації карбонільної компоненти та атому Нітрогену у положенні 5 піразолу шляхом силіювання (Схема 4).

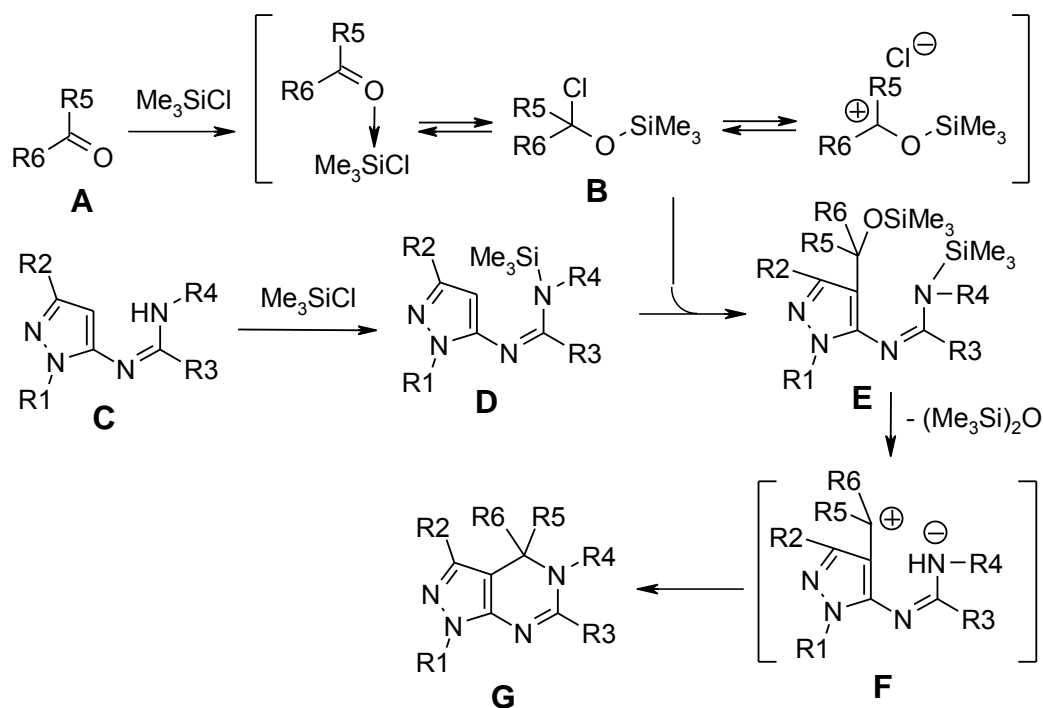


Схема 4

**Третій розділ** присвячено синтезу конденсованих трициклічних лінійних піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів по грані *f* нітрогенвмісним гетероциклом.

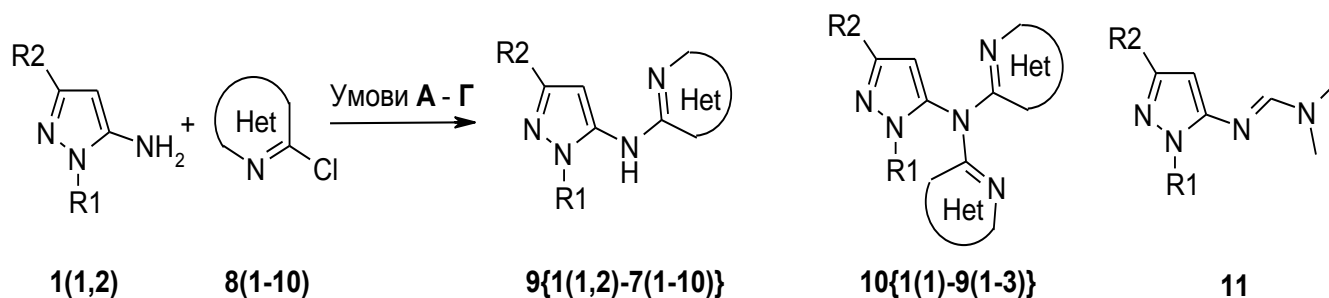
Як і у попередньому розділі, схема синтезу розпочиналася з побудови NCNCC бінуклеофільного фрагменту, виходячи з амінопіразолів **1(1,2)**. У даному випадку використовувалася реакція їх арилювання  $\alpha$ -хлоразінами та азолами **8(1–10)** (Схема 5). При оптимізації умов цієї стадії спочатку на прикладі похідних піридину **8(1–3)** було випробувано чотири різні методики:

(А) нагрівання у ДМФА при 100 °С впродовж 12 год, основа – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/LiF;

(Б) нагрівання у ДМФА при 100 °С, 12 год, основа – NaH;

(В) нагрівання у ТГФ при 60 °С, 12 год, основа – NaH;

(Г) нагрівання у *t*-BuOH при 60 °С, 12 год, основа – *t*-BuOK.



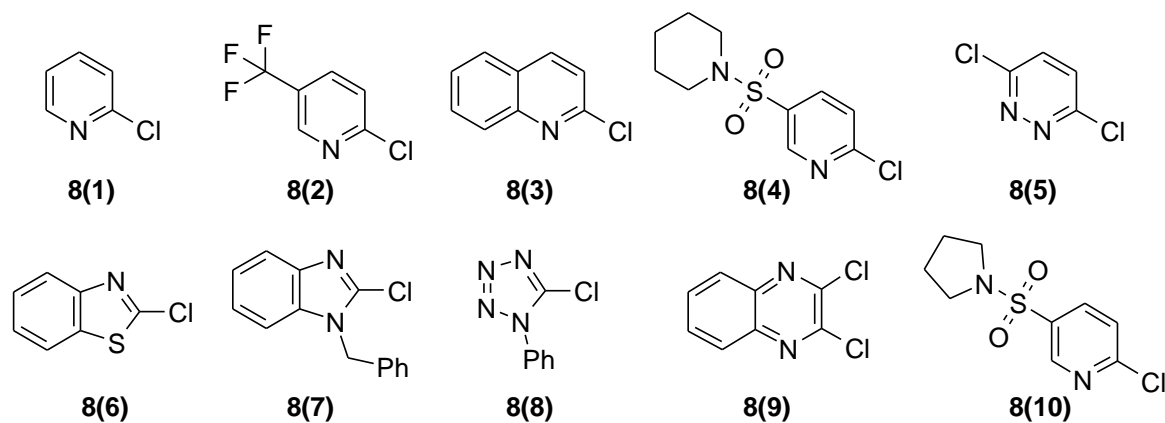


Схема 5

В умовах реакції А ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{LiF}$  у ДМФА,  $100^\circ\text{C}$ ) при взаємодії речовин **1(1,2)** з **8(1–3)** утворювалася або суміш очікуваного продукту **9** та продукту подвійного арилювання **10**, або виключно сполука **10**. В умовах Г ( $t\text{-BuOK}$  у  $t\text{-BuOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ ) продукти **9** були основними (49–64 %), проте утворення домішок сполук **10** (5–26 %) також спостерігалось. Спроба провести реакцію між амінопіразолами **1(1,2)** та галогенпіридином **8(1)** в умовах Б ( $\text{NaN}$  у ДМФА,  $100^\circ\text{C}$ ) призвела до утворення лише амідину **11** – продукту реакції амінопіразолу та ДМФА; водночас у тих же умовах більш реакційноздатні хлоропохідні **8(2,3)** утворювали суміш продуктів **9** та **11**. В останньому випадку вміст сполуки **11** був невисоким (6 %), тому цільовий продукт **8** можна легко очистити за допомогою простої перекристалізації. Умови В ( $\text{NaN}$  у ТГФ,  $60^\circ\text{C}$ ) були позбавлені описаних недоліків.

Проводячи реакцію в умовах Б (для субстратів **8(6–9)**) або В (для решти арилюючих агентів), нам вдалося одержати продукти **9{1(1,2)-8(1–10)}** з виходами 62–93 % (Таблиця 1).

Таблиця 1

№ <sup>п/п</sup>	<b>1</b>	R1	R2	<b>8</b>	УМОВИ	<b>9</b>	Вихід, %
1	<b>1(1)</b>	Ph	Me	<b>8(1)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(1)-7(1)}</b>	78
2				<b>8(2)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(1)-7(2)}</b>	78
3				<b>8(3)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(1)-7(3)}</b>	81
4				<b>8(4)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(1)-7(4)}</b>	83
5				<b>8(5)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(1)-7(5)}</b>	64
6				<b>8(6)</b>	<b>Б</b>	<b>9{1(1)-7(6)}</b>	91
7				<b>8(7)</b>	<b>Б</b>	<b>9{1(1)-7(7)}</b>	87
8				<b>8(8)</b>	<b>Б</b>	<b>9{1(1)-7(8)}</b>	72
9				<b>8(9)</b>	<b>Б</b>	<b>9{1(1)-7(9)}</b>	93
10	<b>1(2)</b>	<i>i</i> -Pr	H	<b>8(1)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(2)-7(1)}</b>	62
11				<b>8(2)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(2)-7(2)}</b>	69
12				<b>8(3)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(2)-7(3)}</b>	84
13				<b>8(10)</b>	<b>В</b>	<b>9{1(2)-7(10)}</b>	79

Для замикання піримідинового циклу дією карбонільних сполук **4** на 5-(гетариламіно)піразоли **9**{**1(1,2)**-**8(1–10)**} були випробувані дві методики, що включали застосування для активації карбонільної компоненти та/або зв'язування води ТМСХ у ДМФА (умови **Д**) або оцтової кислоти (умови **Е**). Внаслідок проведення 36 експериментів у 29 з них було одержано 23 конденсовані гетероциклічні сполуки **12**{**1(1,2)**-**8(1–10)**-**4(1–3,7)**} з виходами 42–85 %, що були очищені звичайною перекристалізацією (синтетична ефективність паралельного синтезу 80 %). В усіх випадках використання системи ТМСХ – ДМФА (умови **Д**) дало кращі виходи у порівнянні з класичним промотором даного типу гетероциклізацій – оцтовою кислотою.

Як і у випадку реакції з амідинами **3**, при взаємодії сполук **9**{**1(1,2)**-**8(1–4,10)**} з циклогексаноном **4(6)** утворювалися продукти електрофільного заміщення **13**{**1(1,2)**-**8(1–4,10)**-**4(6)**}. Знову ж таки, виходи продуктів **13** були вищими при використанні в якості промотора реакції системи ТМСХ – ДМФА (умови **Д**).

У випадку ацетофенону **4(8)**, ізомасляного альдегіду **4(9)** та формальдегіду **4(10)** жодних продуктів реакції виділити не вдалося, ймовірно, внаслідок проходження низки невстановлених побічних процесів (Схема 6).

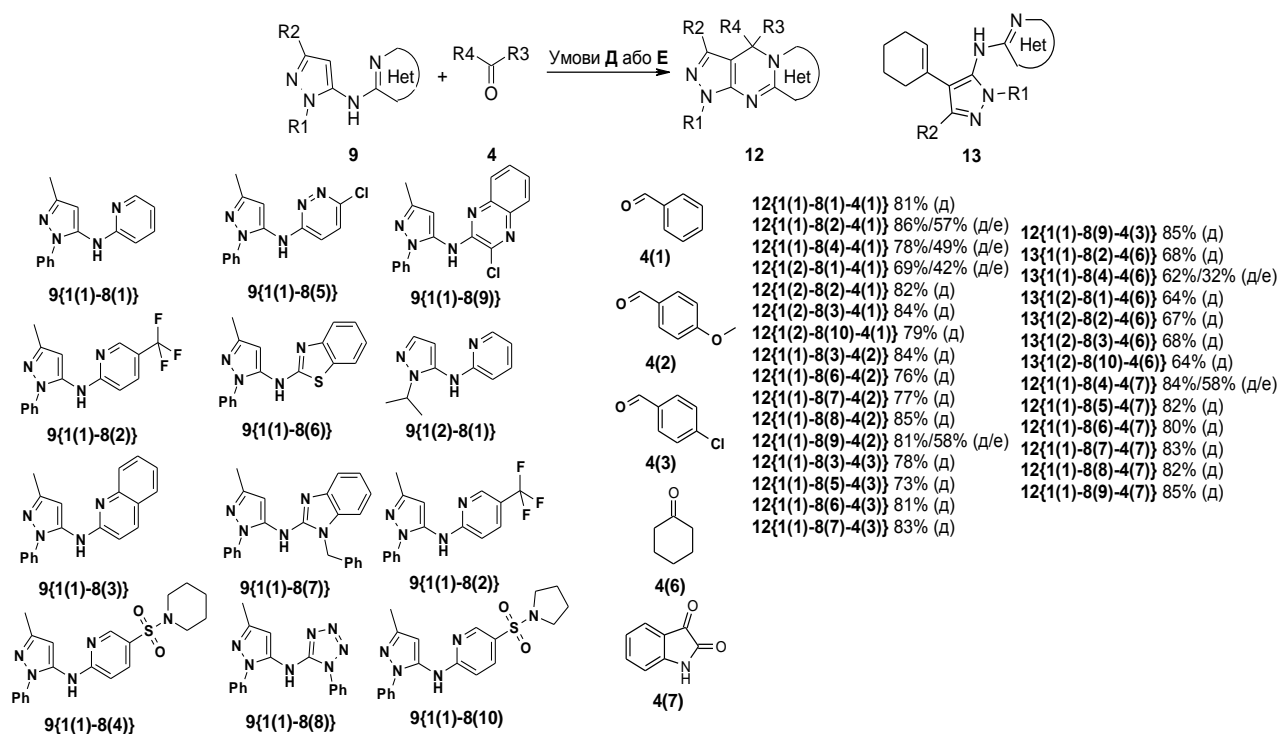


Схема 6

У четвертому розділі описано синтез піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.

Синтетичні попередники для проведення [5+1] циклізації у цьому випадку – піразолілсечовини **14**{**1(1–4)**-**15(1–4)**} – було одержано взаємодією 5-амінопіразолів **1(1–4)** з ізоціанатами **15(1–4)** (Схема 7). Реакція відбувалася при

нагріванні (60 °С) у розчині ацетонітрилу та характеризувалася достатньо високими виходами (60–84 %).

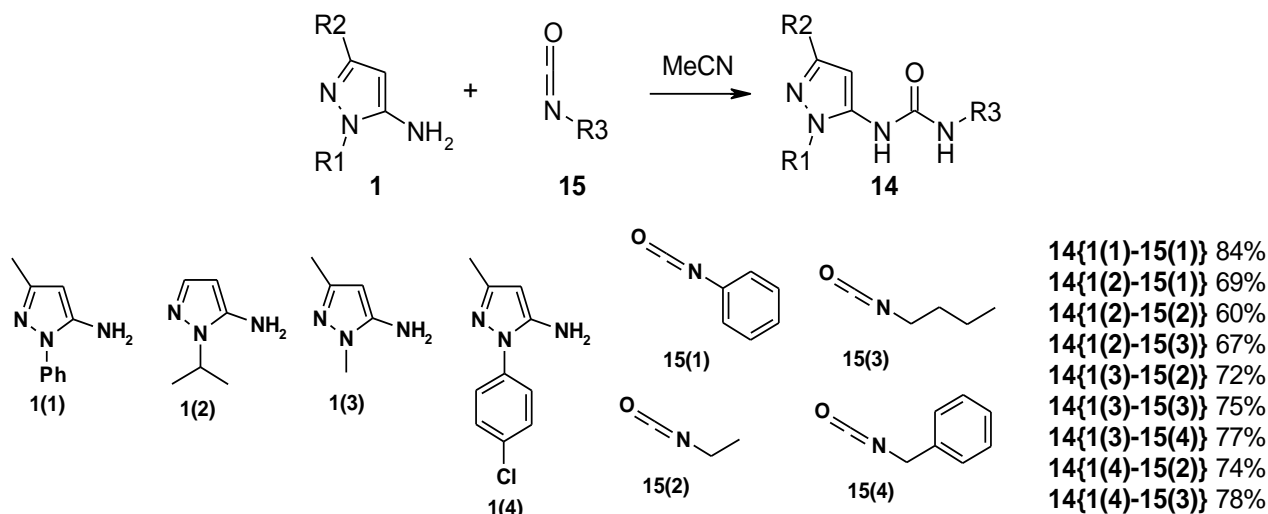


Схема 7

Як і для замикання піримідинового циклу сполук **5** та **9**, найкращим промотором [5+1] циклізації сечовин **14{1(1–4)-15(1–4)}** та альдегідів **4(1–3,11–14)** виявився ТМСХ у розчині ДМФА (температура реакції 100 °С). За даних умов було синтезовано 20 продуктів **16{1(1–4)-15(1–4)-4{1–3,11–14}}** з виходами 74–94 %. Окрім альдегідів у [5+1] циклізації з сечовинами **14{1(2–4)-15(1–3)}** був залучений ізатин **4(7)**: в аналогічних наведеним вище умовах реакції вихід спіропохідних **16{1(2–4)-15(1–3)-4(7)}** склав 72–87 % (Схема 8).

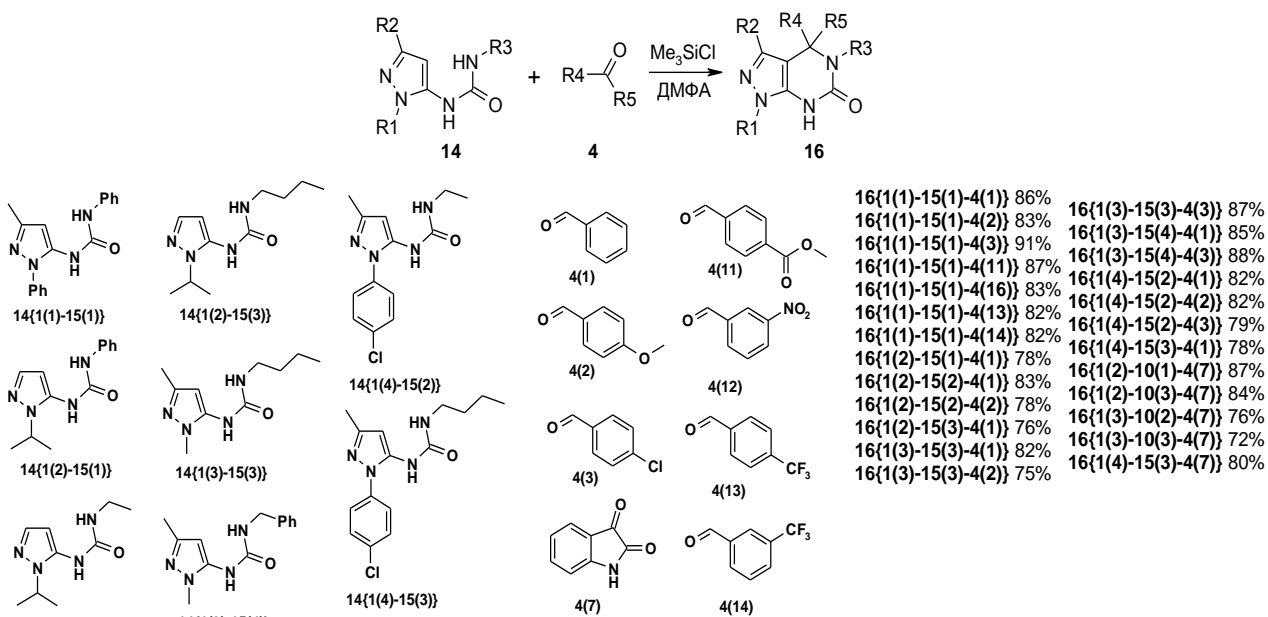


Схема 8

У п'ятому розділі обговорено несподіваний побічний результат даної роботи, одержаний при невдалих спробах здійснити [5+1] циклізацію за схемою OCNCC + C, – одностадійний синтез  $\beta$ -імідазолілпропіоамідів.

У даній частині дисертаційної роботи очікувалося утворення похідних 1,4-дигідропіразоло[3,4-*d*][1,3]оксазину **17** за реакцією *N*-піразоліламідів **18** з карбонільними сполуками. Подібні перетворення були відомими для *P*-електрофілів: зокрема, при реакції амідів **18** з PhPCl<sub>2</sub> у піридині утворювалися 1,5-дигідропіразоло[4,3-*c*][1,5,2]оксазафосфініни **20**. За стандартною методикою (карбонілдіімідазол (КДІ), ДМФА, 70–100 °С) було одержано низку амідів **18**, які були введені у реакцію з альдегідами **4** у присутності системи ТМСХ – ДМФА. Нажаль, навіть за жостких умов та тривалому часі проведення реакції утворення продуктів типу **17** не спостерігалось. Припущення щодо вирішального впливу піразольного циклу на такий перебіг реакції виявилось хибним, оскільки амід на основі інших електронозбагачених гетероциклічних амінів, а також анілінів із сильними електронодонорними замісниками, що мали б сприяти електрофільній атаці атому Карбону карбонільної групи альдегіду, також не вступали у згадане перетворення (Схема 9).

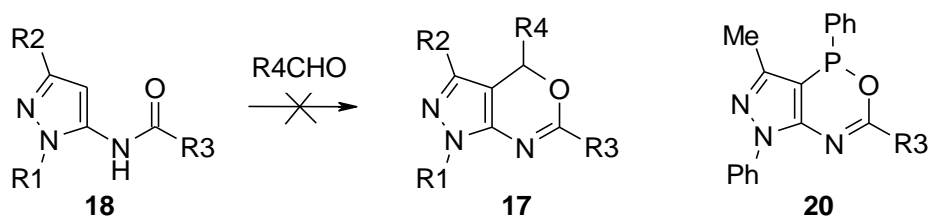


Схема 9

У ході дослідження було проведено реакцію амінопіразолів **1** та інших електронозбагачених (гетеро)ароматичних амінів з низкою карбонових кислот, активованих за допомогою КДІ, у тому числі  $\alpha,\beta$ -ненасичених. Несподівано було знайдено, що результатом взаємодії коричної кислоти з заміщеними анілінами були не очікувані  $\alpha,\beta$ -ненасичені амідні, а продукти, в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР яких, окрім сигналів амідного протона й протонів залишку аміну, можна було спостерігати сигнали, типові для імідазольного циклу; натомість сигнали олефінових протонів коричної кислоти зникали, а з'являлися додаткові сигнали в аліфатичній ділянці спектра. Було зроблено припущення про взаємодію коричної кислоти як з аміном (за карбоксильною функцією з утворенням амідів), так і з КДІ (приєднання

імідазолу за подвійним зв'язком). Знайдене перетворення було нами досліджене для різноманітних  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот.

Було знайдено, що до такої трикомпонентної конденсації може бути залучено досить широке коло акрилових кислот **21(1–6)** та амінів **22(1–14)**. Цікаво, наприклад, що однаково легко і з високими виходами можна синтезувати амід **23{21(1–6)-22(1–12)}** на основі як первинних та вторинних аліфатичних, так й ароматичних та електронозбіднених гетероциклічних амінів. З іншого боку, успішними були й перетворення за участі просторово утрудненої 3,3-диметилакрилової кислоти **21(3)**, хоча відповідні продукти утворювалися з дещо меншими виходами (Схема 10).

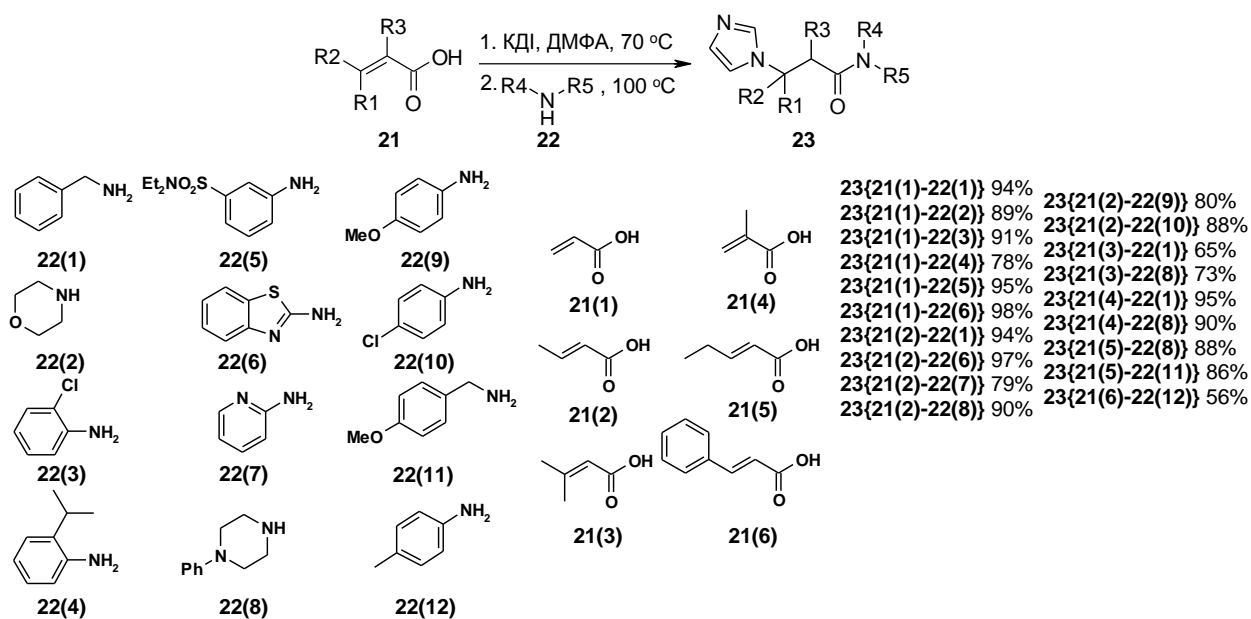


Схема 10

З метою з'ясування почерговості стадій даної трикомпонентної реакції було проведено серію модельних експериментів. У першому із них амід акрилової кислоти **24{21(1)-22(1)}** (одержаний за методикою Мукаями, що включає використання в якості активатора 1-метил-2-хлоропіридиній йодид) нагрівали із імідазолом в умовах, аналогічних синтезу імідазольних похідних **23**; проте утворення останніх не відбувалось. Отже приєднання імідазолу за кратним зв'язком акрилової кислоти передуює формуванню амідного фрагмента. З іншого боку, імідазолілпропіонова кислота **25** за вказаних умов безпосередньо з аміном **22(1)** не взаємодіє. Залишається припустити, що в приєднання за Міхаелем імідазолу вступає активна проміжна сполука – імідазолід **26** (Схема 11).

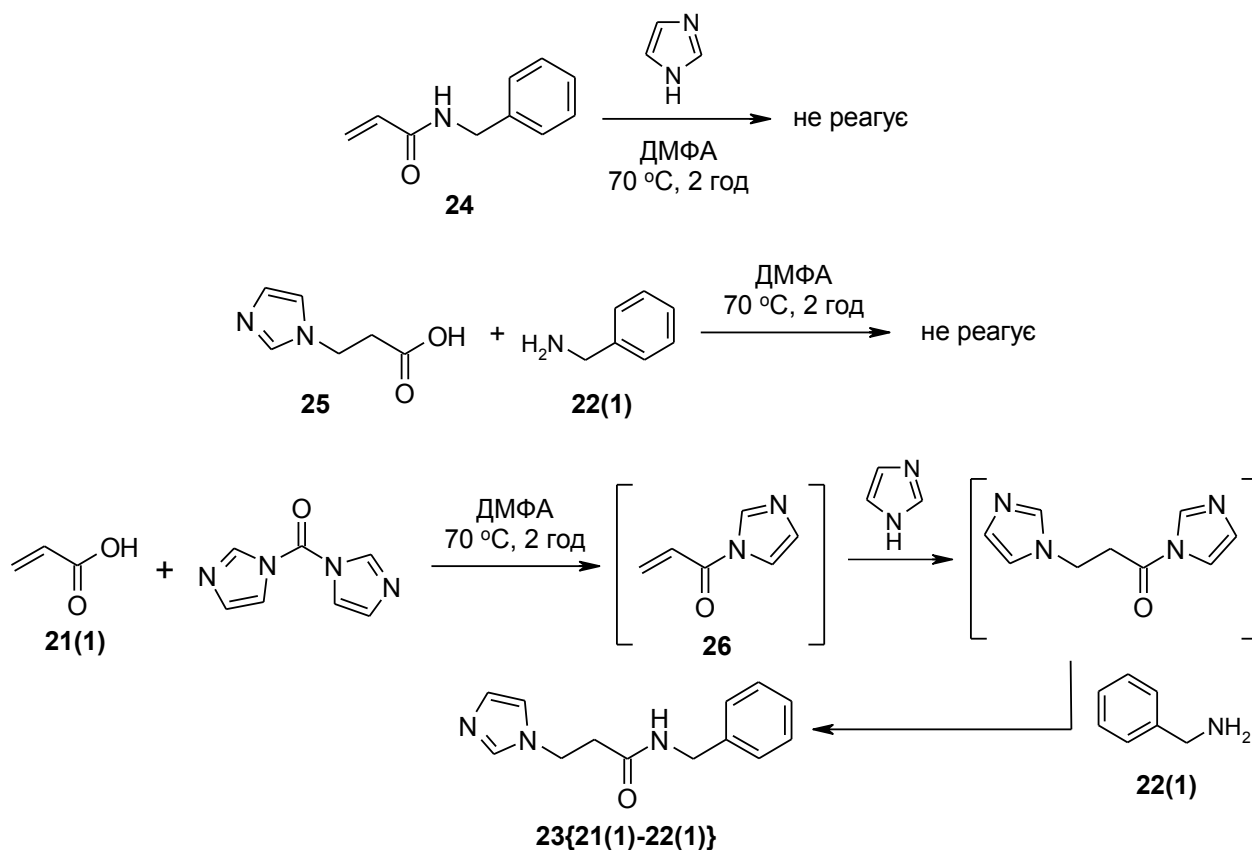


Схема 11

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено просту двостадійну методику синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідро піримідинів – структурних ізомерів пуринів, завдяки якій створено комбінаторну бібліотеку речовин з потенційними біологічно активними властивостями по чотирьох точках варіації.
2. Опрацьовано препаративну методику одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з анельованим по грані *f* *N*-гетероциклом, ефективність та зручність якої дозволила створити бібліотеку із понад 500 представників, основні фізико-хімічні параметри більшості із яких відповідають правилам Ліпінського для потенційних лікарських засобів.
3. Розроблено просту двостадійну препаративну методику комбінаторного синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, що базується на використанні доступних реагентів: амінопіразолів, ізоціанатів та ароматичних альдегідів.
4. Удосконалено методи одержання вихідних сполук для *NCNCC+C* синтезу піразолодигідропіримідинів, а саме моноциклічних та гетериланельованих піразолів із амідиновим фрагментом або залишком сечовини у третьому положенні піразольного ядра.

5. Зважаючи на високу результативність вивчених реакцій та значний обсяг отриманого у результаті дослідження експериментального матеріалу, доведено перспективність використання реакції [5+1] циклізації за схемою  $NCNCC+C$  на основі функціоналізованих піразолів та ароматичних альдегідів для синтезу нових піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів та піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів.
6. Показано, що амідні на основі електронозбагачених гетероциклічних амінів, а також анілінів із сильними електронодонорними замісниками, незважаючи на високу активність *α/орто*-положення до електрофільної атаки, не вступають у реакцію [5+1] циклізації з альдегідами.
7. У ході синтезу амідів на основі різноманітних амінів та карбонових кислот, відкрито нову трикомпонентну конденсацію за участю акрилових кислот, карбонілдіімідазолу та амінів (первинних і вторинних аліфатичних та первинних ароматичних і гетероциклічних). Дана реакція, внаслідок більшої економічності та результативності з точки зору загального виходу цільових речовин, має беззаперечні переваги перед раніше відомими багатостадійними методами синтезу β-імідазоліл-пропіоамідів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті у наукових фахових виданнях*

1. Ryabukhin S. V. One-pot synthesis of β-imidazolylpropionamides. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Khodakovskiy P. V., Shivanyuk A. N., Tolmachev A. A. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 25. – P. 3997–4002. (*Особистий внесок здобувача: синтез сполук, аналіз та систематизація спектральних даних*).
2. Ryabukhin S. V. High throughput synthesis of extended pyrazolo[3,4-*d*]dihydropyrimidines. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S., Shivanyuk A. N., Tolmachev A. A., Volovenko Y. M. // *ACS Comb. Sci.* – 2012. – Vol. 14, № 8. – P. 465–470. (*Особистий внесок здобувача: синтез сполук, аналіз та систематизація спектральних даних*).
3. Ryabukhin S. V. Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines through [5+1] cyclocondensation. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S., Volochnyuk D. M., Shivanyuk A. N. // *Synlett.* – 2013. – Vol. 24, № 20. – P. 2675–2678. (*Особистий внесок здобувача: синтез сполук, аналіз та систематизація спектральних даних*).

4. Ryabukhin S. V. Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidin-6-ones. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S., Shivanyuk A. N. // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, № 10. – P. 1846–1847. (*Особистий внесок здобувача: синтез сполук, аналіз та систематизація спектральних даних*).
5. **Гранат Д. С.** Синтез конденсованих похідних піримідину з використанням  $NCNCC+C$  підходу. **Гранат Д. С.**, Бійцева А. В., Григоренко О. О., Рябухін С. В. // *Журн. Орг. Фарм. Хім.* – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 3–16. (*Особистий внесок здобувача: систематизація літературних даних, написання розділу статті*).

### *Тези наукових доповідей*

1. **Granat D. S.** Carbonyldiimidazole - a versatile reagent for the synthesis of 2-(1H-imidazol-1-yl)propionamides. **Granat D. S.**, Ryabukhin S. V., Khodakovskiy P. V., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A. // *International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH - 2006*, Kharkiv, 2006, P. 173.
2. **Granat D. S.** One-pot synthesis of 2-(1H-imidazol-1-yl)propionamides starting from derivatives of acrylic acid assisted by CDI. **Granat D. S.**, Ryabukhin S. V., Khodakovskiy P. V., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A. // *4th International Chemistry Conference Toulouse-Kiev-2007*, Toulouse, France, 2007, P. 49.
3. **Гранат Д. С.** N-метилпіридиний йодид в реакциях арилирования метиленактивных соединений. **Гранат Д. С.**, Рябухін С. В., Пласконь А. С., Волочнюк Д. М., Толмачев А. А. // *XXI Українська конференція з органічної хімії*, м. Чернігів, 2007 р., С. 137.
4. Ryabukhin S. V. A new efficient combinatorial approach for synthesis [2,3-*b*]heteroannelated pyrimidines. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A. // *V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles [“CHCN–2009”]*, Kharkiv, 2009, P-184.
5. Ryabukhin S. V. A new efficient combinatorial approach for synthesis [2,3-*b*]heteroannelated pyrimidines. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A. // *XXII Українська конференція з органічної хімії*, м. Ужгород, 2010 р., С. 143.
6. Smaliy R. V. A new efficient combinatorial approach for synthesis [2,3-*b*]heteroannelated-5aminopyridine-6-ones proceeded from aminoheterocycles and oxazolones. Smaliy R. V., Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A. // *XXII Українська конференція з органічної хімії*, м. Ужгород, 2010 р., С. 144.

7. Ryabukhin S. V. A new efficient combinatorial approach for synthesis [2,3-b]heteroannulated pyrimidines. Ryabukhin S. V., **Granat D. S.**, Plaskon A. S. Volochnyuk D. M. // International symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry [“ASMC-2011”], St. Petersburg, Russia, 2011, P174 (p. 287).

## АНОТАЦІЯ

**Гранат Д. С. Синтез піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів [5+1] циклізацією.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів за *NCNCC+C* підходом.

Розроблено зручну двостадійну методику синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів – структурних ізомерів пуринів, що базується на реакції амінопіразолів з імідоїлхлоридами та наступною конденсацією утворених *N*-піразоліламідинів з карбонільними сполуками.

Опрацьовано препаративну методику одержання піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідинів з анельованим за гранню *f* нітрогенвмісним гетероциклом, що може бути використана в умовах комбінаторного синтезу.

Розроблено просту двостадійну препаративну методику комбінаторного синтезу піразоло[3,4-*d*]-4,5-дигідропіримідин-6-онів, що базується на використанні доступних реагентів: амінопіразолів, ізоціанатів та ароматичних альдегідів.

Удосконалено методи одержання вихідних сполук для *NCNCC+C* синтезу дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідинів, а саме (*N*-гетариламіно)піразолів, а також піразолів із амідиним фрагментом або залишком сечовини у п'ятому положенні гетероциклічного ядра.

В ході синтезу амідів на основі різноманітних амінів та карбонових кислот, відкрито нову трикомпонентну конденсацію за участю акрилових кислот, карбонілдіімідазолу та амінів. Дана реакція має беззаперечні переваги перед раніше відомими багастадійними методами синтезу β-імідазолілпропіоамідів.

**Ключові слова:** комбінаторна хімія, піразоли, піримідини, конденсація, триметилсилілхлорид, аналоги пуринів.

## АННОТАЦІЯ

**Гранат Д. С. Синтез пиразоло[3,4-*d*]-4,5-дигидропиримидинов [5+1] циклизацией.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины Киев, 2015.

Диссертационная работа посвящена синтезу пиразоло[3,4-*d*]-4,5-дигидропиримидинов по *NCNCC+C* подходу.

Разработана удобная двухстадийная методика синтеза пиразоло[3,4-*d*]-4,5-дигидропиримидинов – структурных изомеров пуринов, которая основывается на реакции аминопиразолов с имидоилхлоридами и последующей конденсации полученных *N*-пиразолиламинов с карбонильными соединениями.

Отработана препаративная методика получения пиразоло[3,4-*d*]-4,5-дигидропиримидинов с аннелированным по грани *f* азотсодержащим гетероциклом, которая может быть использована в условиях комбинаторного синтеза.

Разработана простая двухстадийная методика комбинаторного синтеза пиразоло[3,4-*d*]-4,5-дигидропиримидин-6-онов, которая основывается на использовании доступных реагентов: аминопиразолов, изоцианатов и ароматических альдегидов.

Оптимизированы методы получения исходных соединений для *NCNCC+C* циклизации с получением дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, а именно (*N*-гетариламино)пиразолов, а также пиразолов с амидиновым фрагментом или остатком мочевины в третьем положении гетероциклического ядра.

Показано, что амиды, полученные из электронообогащённых гетероциклических аминов, а также из анилинов с сильными донорными заместителями, не вступают в реакцию [5+1] циклизации с альдегидами, и соответствующие аннелированные оксазины не образуются.

В ходе синтеза амидов на основе различных аминов и карбоновых кислот была открыта новая трёхкомпонентная конденсация с участием акриловых кислот, карбонилдиимидазола и аминов (первичных и вторичных алифатических, первичных (гетеро)ароматических). Данная реакция, вследствие большей экономичности и результативности с точки зрения общего выхода целевых соединений, обладает несомненными преимуществами по сравнению с ранее известными многостадийными методами синтеза β-имидазолилпропиоамидов.

**Ключевые слова:** комбинаторная химия, пиразолы, пиримидины, конденсация, триметилсилилхлорид, аналоги пуринов.

## SUMMARY

**Granat D. M. Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines by [5+1] cyclization.** – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree in chemical science in speciality 02.00.03 – organic chemistry. – Kyiv National Taras Shevchenko University of MES of Ukraine, Kyiv, 2015.

The thesis is related to the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines by *NCNCC+C* approach.

A convenient two-step method for the synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines (structural isomers of purines) was developed, based on reaction of aminopyrazoles and imidoyl chlorides, followed by condensation of *N*-pyrazolylamidines formed with carbonyl compounds.

A preparative procedure for the preparation of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines with nitrogen heterocycle annelated at the *f* edge is described, which can be used under combinatorial synthesis conditions.

A simple two-step preparative method for the combinatorial synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidin-6-ones was developed, based on the use of commonly available reagents: amino pyrazoles, isocyanates and aromatic aldehydes.

Methods for the preparation of the starting compounds for *NCNCC+C* synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]-4,5-dihydropyrimidines, namely, (*N*-hetaryl-amino)pyrazoles, as well as pyrazoles with amidine or urea fragment at the position 5 of the heterocyclic ring, were improved.

During the synthesis of amides starting from various amines and carboxylic acids, a novel three-component condensation involving acrylic acids, carbonyldiimidazole, and amines was discovered. This reaction is undoubtedly advantageous over the multistep methods for the synthesis of  $\beta$ -imidazolylpropionamides reported previously.

**Keywords:** combinatorial chemistry, pyrazoles, pyrimidines, condensation, chlorotrimethylsilane, purine analogues.