

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Десенко Сергій Михайлович

СДМ

ДИГІДРОПОХІДНІ АЗОЛОПІРИМІДИНІВ, ЩО МАЮТЬ ВУЗЛОВИЙ АТОМ АЗОТУ

02.00.03 - органічна хімія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Харків - 1995

ЛННБ України ім.В.Стефаника



00779368 (/)

AB - 33.693

Дисертація в рукописом

Роботу виконано в Харківському державному університеті.

НАУКОВИЙ КОНСУЛЬТАНТ - доктор хімічних наук, проф.
ОРЛОВ Валерій Дмитрович

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ - доктор хімічних наук, с.н.с.
КУТУЛЯ Лідія Антонівна
(Інститут монокристалів
НАН України м. Харків)

доктор хімічних наук, проф.
КОВТУНЕНКО Володимир Олексійович
(Київський державний університет)

доктор хімічних наук, проф.
МАРКОВ Віктор Іванович
(Український державний хіміко-
технологічний університет,
м. Дніпропетровськ)

ПРОВІДНА ОРГАНІЗАЦІЯ - Фізикохімічний інститут ім. Богатського
НАН України, м. Одеса

Захист відбудеться "12" 01 1996 р. в 14 год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради (шифр Д 02.02.14)
при Харківському державному університеті (Україна, 310077,
Харків, м. Свободи, 4, ауд. 7-80).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій
бібліотеці Харківського державного університету.

Автореферат розіслано "28" 11 1995 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат хімічних наук, доцент

des

ЛНБ ім. В. Стефанько
АН України
Л.О.Слава

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Органічна хімія останніх десятиріч характеризується поглибленням уявлень про електронну будову молекул, активним використанням стереохімічних концепцій, широким застосуванням фізико-хімічних методів і квантово-хімічних розрахунків для виявлення загальних закономірностей, які зв'язують будову органічних сполук з їх властивостями. Серед основних завдань органічної хімії зберігає своє значення розвиток наукових основ органічного синтезу, розробка нових синтетичних методів та вивчення механізмів нових реакцій. На цій базі стає можливим пошук нових сполук, що мають необхідний комплекс фізико-хімічних та біологічних властивостей і є важливими для практичного застосування.

Ця задача, у застосуванні до хімії дигідропохідних азолопіримідинів, що мають вузловий атом азоту, і полягла в основу даної роботи. З практичної точки зору актуальність вибраного напрямку дослідження зв'язана, в першу чергу, з близькістю будови об'єктів дослідження та життєво важливих для організму людини сполук (аденін, гуанін та ін.), з тією виключною роллю, яку азотвміщуючі дигідрогетероцикли відіграють у біохімічних процесах, що лежать в основі енергетики клітин ($\text{НАД}\cdot\text{Н} \rightarrow \text{НАД}^+$ та ін.), а також з потенційною можливістю одержання нових сполук з широким спектром фізіологічної активності.

Втім дигідропохідні азолопіримідинів з вузловим атомом азоту до недавнього часу залишалися малодослідженими та звичайно розглядалися тільки як можливі інтермедіати синтезу їх гетероароматичних аналогів. До початку пропонованої роботи (1985 р) повідомлення про синтез дигідрозазолопіримідинів були практично відсутні; перші праці, які стосуються їх цілеспрямованого синтезу, з'явилися лише в середині 1980-х років. В них, зокрема, зазначалась різноманітна, перш за все серцево-судинна, активність цього класу сполук. Цей факт і обумовлює доцільність пошуку нових підходів до синтезу даних сполук з метою їх можливого подальшого практичного застосування. Зазначемо також, що потенційно висока хімічна лабільність дигідрозазолопіримідинових систем дає широкі можливості для їх хімічної модифікації з метою посилення практично цінних властивостей.

З точки зору теоретичної органічної хімії дигідропохідні азолопіримідинів викликають інтерес як моделі для з'ясування питань таутомерії, конформаційного аналізу частково гідрованих гетероциклів, їх стабільності, особливостей електронної будови та хімічної поведінки дигідрогетероароматичних систем.

48-35.293

Мета дослідження. Розробка ефективних синтетичних підходів до дигідропохідних азолопиримідинів та їх аналогів, вивчення будови, таутомерії, хімічних властивостей та біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідно до поставленої мети в роботі вирішувався комплекс взаємозв'язаних конкретних задач:

- дослідити циклоконденсацію аміноазолів з ароматичними α, β -ненасиченими кетонами як основного методу синтезу дигідроазолопиримідинових систем з вузловим атомом азоту, виявити її направленість, синтезувати систематичні ряди цільових сполук;
- вивчити трьохкомпонентну конденсацію аміноазолів з карбонільними сполуками як альтернативний засіб синтезу дигідроазолопиримідинів та споріднених сполук;
- дослідити основні хімічні властивості дигідроазолопиримідинів, виявити можливість їх хімічної модифікації з метою зниження токсичності, підвищення біологічної доступності та введення додаткових фармакофорних груп;
- на підставі розрахункових та експериментальних даних виявити фактори, від яких залежать особливості конформаційної поведінки дигідроазинозових систем;
- виявити внутрішньо- та міжмолекулярні фактори, що визначають положення імін-енамінної таутомерної рівноваги в рядах синтезованих сполук;
- дослідити фізіологічну активність синтезованих речовин.

Наукова новизна. Розроблено метод синтезу ароматичних заміщених дигідропіразоло[1,5-а]пиримідину, дигідромідазо[1,2-а]пиримідину, дигідропіримідо[1,2-а]бензімідазолу, дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримідину і дигідротетразоло[1,5-а]пиримідину циклоконденсацією аміноазолів з α, β -ненасиченими кетонами або гідрохлоридами β -диметиламінопропіофенонів.

Як новий синтетичний підхід до ароматичних заміщених дигідротриазолопиримідинів запропоновано трьохкомпонентну конденсацію аміноазолов з синтетичними попередниками α, β -ненасичених кетонів. Встановлена залежність направленості трьохкомпонентної конденсації від реакційної здатності карбонільних сполук та умов реакції. Запропоновано загальний метод синтезу ароматичних заміщених 2,3-дигідро-1H-1,5-бензодіазепіну конденсацією о-фенілєндіаміна з ацетиларенами в мольному співвідношенні 1:2.

Вперше вивчено реакції окислення, відновлення, алкілювання, ацилювання та нітрування дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримідинів. Синтезовані ароматичні заміщені нової гетероциклічної системи

3,8-дигідро-2Н-1,2,4-триазоло[1',5'-а]піримідо[4,5-а]бензо[б]пірану.

Вперше показана можливість синтезу 6-оксизаміщених піразоло-[1,5-а]піримідина і 3-оксизаміщених піримідо[1,2-а]бензімідазолу окисленням дигідроазолопіримідинів зі збереженням їх дигідро-структури.

Показана можливість перебігу циклоконденсації 1,2-діаміноазолів та халконів з елімуванням "гідразиної" аміногрупи і утворенням азолопіримідинових систем.

Модифіковано і доповнено набір параметрів силового поля молекулярної механіки, що дозволило розраховувати просторову будову гетероциклічних систем, які мають дигідроазиновий фрагмент. На підставі одержаної інформації виявлені закономірності молекулярної геометрії та конформаційної поведінки різних дигідропохідних піридину, піримідину та азолопіримідинів.

Встановлено, що дигідропохідні азолопіримідинів утворюють в розчинах суміші імінних та енамінних таутомерних форм. Проаналізовано вплив електронних та стеричних факторів на положення таутомерної рівноваги. Для ряду похідних дигідротриазолопіримідинів вперше виділено та охарактеризовано як імінну, так і енамінну форми.

Практична значимість. Розроблено принципи ціляспрямованого синтезу похідних дигідропіразоло[1,5-а]піримідину, дигідроімідазо[1,2-а]піримідину, дигідропіримідо[1,2-а]бензімідазолу, дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину і дигідротетразоло[1,5-а]піримідину. Запропоновано методи хімічної модифікації дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів, що дозволяють зменшити токсичність та підвищити біологічну доступність похідних цього ряду.

За результатами проведеного скрінінга фізіологічної активності одержаних дигідроазолопіримідинів та продуктів їх хімічних перетворень знайдені низкотоксичні сполуки з високу анальгетичною, гіпоглікемічною, токолітичною або нейролептичною активністю.

Вивчені реакції та запропановані методики суттєво підвищують доступність дигідропохідних азолопіримідинового ряду і можуть бути використані для одержання нових фізіологічно активних сполук.

Автор виносить до захисту:

-загальний метод синтезу дигідропохідних піразоло-, 1,2,4-триазоло-, тетразоло[1,5-а]піримідинів, імідазо[1,2-а]піримідинів і піримідо[1,2-а]бензімідазолов циклоконденсацією аміноазолів з ароматичними α, β -ненасиченими кетонами;

-метод синтезу 4,7(6,7)- і 4,5-дигідропохідних 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину трьохкомпонентною конденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з кетонами або з кетонами та альдегідами;

-виявлену можливість перебігу циклоконденсації аміноазолів з ненасиченими кетонами та їх синтетичними попередниками у протилежних напрямках, аналіз факторів, що визначають переважну направленість формування дигідропіримідинового циклу та експериментальні критерії вибору між альтернативними структурами продуктів циклізації;

-реакцію утворення азолопіримідинових систем при взаємодії халконів з о-діаміноазолами;

-методи хімічної модифікації дигідрозолопіримідинів, підходи до синтезу на їх основі нових гетероциклічних систем;

-спосіб синтезу 2,2,4-тризаміщених 2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепінів конденсацією ароматичних о-діамінів з ацетиларенами.

-одержані експериментальні та розрахункові дані про рівноважні конформації дигідропохідних піридина, піримідина и азолопіримідинів, аналіз залежності особливостей конформаційної поведінки цих систем від типу дигідроструктури та характеру аннелюваного азольного циклу;

-кількісні дані по рівноважному імін-енамінному таутомерному складу дигідрозолопіримідинів, комплексний аналіз факторів, які визначають положення цієї рівноваги.

Особистий вклад автора. Особистим внеском автора є обґрунтування, постановка та організація досліджень, розробка детального плану і методик проведення експериментів, участь в одержанні та аналізі розрахункових та експериментальних даних, формулюванні висновків та узагальнень.

Експериментальні дослідження здійснювались або особисто автором, або разом з аспірантами, якими він керував (к.х.н. Гетманський М.В., к.х.н. Шишкін О.В.) та аспірантами, в керівництві якими він брав участь (к.х.н. Естрада Х., к.х.н. Ліпсон В.В.). Значний вклад в організацію досліджень, а також консультативна допомога при їх виконанні здійснена д.х.н. Орловим В.Д.

Ряд досліджень здійснено у творчій співдружності з НДІ хімії ХДУ (ПМР - к.х.н. М.С.Півненко, спектри флюоресценції - д.х.н. О.А.Пономарев), УкрНДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (фізіологічна активність - д.х.н. О.В.Чувурін, к.х.н. В.В.Ліпсон, к.х.н. Н.І. Горбенко), ІОХ АН України (ПМР - к.х.н. С.В. Іксанова) и ИНБОС АН Росії (РСА - д.х.н., чл.кор. АН Росії Ю.Т.Стручков, к.х.н. О.В.Шишкін, к.х.н. С.В.Ліндемман, д.ф.-м.н. К.А. Потехін).

Апробація роботи. Окремі частини дисертації доповідались і обговорювались на II Всесоюзній нараді з хімії азинів (Свердловськ, 1985), I Всесоюзній конференції "Хімія, біохімія и фармакологія

производных индола" (Тбілісі, 1986), VII Молодіжній конференції з синтетичних та природних фізіологічно активних сполук (Бреван, 1984), IV Всесоюзній конференції з мас-спектрометрії (Суми, 1986), XV, XVI та XVII Українських конференціях з органічної хімії (Ужгород, 1986, Тернопіль, 1992, Харків, 1995), I і II Уральських конференціях "Енамины в органическом синтезе" (Перм, 1986, 1991), III Всесоюзній нараді "Люминесцентный анализ в медицине и биологии и его аппаратное обеспечение" (Рига, 1989), Науково-технічної конференції "Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ" (Волгоград, 1990), конференції "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 1989), VI Всесоюзній конференції "Органические люминофоры и их применение в народном хозяйстве" (Харьков, 1990), VII Всесоюзній конференції "Химия дикарбонильных соединений" (Рига, 1991), VI Всесоюзній нараді з органічної кристалохімії (Київ, 1991), I-й Всесоюзній конференції з теоретичної органічної хімії (Волгоград, 1991), V-й Всесоюзній конференції з хімії азотвміщуючих гетероциклічних сполук (Черноголовка, 1991), I Конгресу світової федерації українських фармакоцевтичних товариств (Львів, 1994).

Публікації. Матеріали дисертації представлені в 48 статтях, 1-ом авторському свідотстві СРСР, а також надруковані в тезах вищевказаних конференцій.

Об'єм та структура роботи. Дисертація складається з вступу, 8-ми глав, списку цитованої літератури з 372 найменувань і додатку. Рукопис містить 44 таблиці і 25 рисунків, додаток містить 26 таблиць. Загальний об'єм дисертації (без додатку) – 347 сторінок.

Основний зміст роботи

I. Методи синтезу азолопиримідинових систем

I.1. Циклоконденсація ароматичних α,β -ненасичених

кетонів з аміноазолами

Як загальний метод синтезу дигідроазолопиримідинів, які містять вузловий атом азоту запропонована циклоконденсація аміноазолів з α,β -ненасиченими кетонами або гідрохлоридами основ Манніха. Розроблена загальна методика синтезу (кип'ятіння в ДМФА, 0,1–2 год) дозволила одержати дигідропохідні піразоло[1,5-a]- (I, II, VIII), имидазо[1,2-a]- (III) триазоло[1,5-a]- (V, VI, X, XI), тетразоло[1,5-a]пиримідину (VII) і пиримідо[1,2-a]бензімідазолу (IV, IX) (схема 1). При цьому, на відміну від аналогічних реакцій на основі

1.2. Трьохкомпонентна конденсація 3-аміно-1,2,4-триазолів з карбонільними сполуками.

Як альтернативний метод формування дигідроазолопіримідинових систем нами запропоновано новий синтетичний підхід - трьохкомпонентну конденсацію аміноазолів з карбонільними сполуками. Першою з карбонільних компонент в запропонованих реакціях виступає молекула кетону, другою - або ще одна молекула кетону, або молекула диметилформаміду чи заміщеного бензальдегіду. Нами встановлено, що 3-аміно- та 3,5-діамінотриазоли взаємодіють з циклогексаноном або ацетофеноном у мольному співвідношенні 1:2 з утворенням похідних 5,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину XIIa-г (схема 2). У разі циклогексанону ці сполуки були єдиними продуктами реакції, тоді як при взаємодії амінів з ацетофеноном разом з дигідропохідними XII утворювалися також 2-R-7-Феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідини XIII. У цьому випадку одним з компонентів конденсації виступив ДМФА, який застосовувався як розчинник (реакція "б").

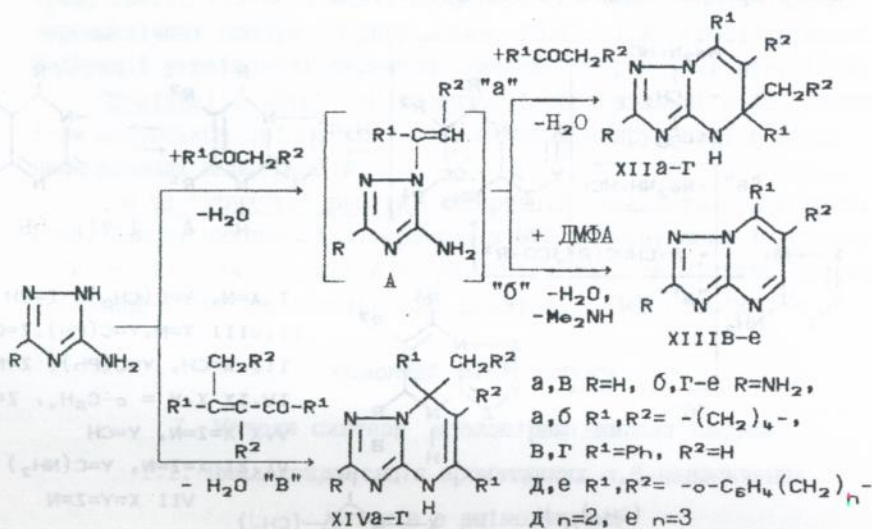


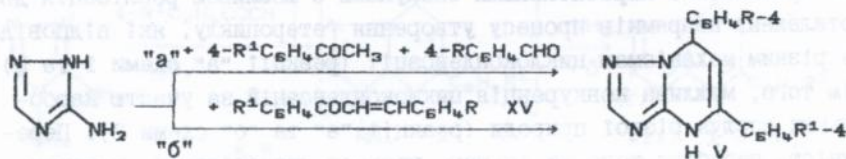
схема 2

Співвідношення виходів сполук XII і XIII суттєво залежить від використовуваного каталізатора. При використанні НОас основними продуктами реакції є дигідропохідні XII (вихід 50-55 %), а сполуки XIII утворюється лише в домішковій (~ 5 %) кількості. Навпаки, в присутності Н₃Р₄ або НСІ співвідношення виходів реакцій "а" і "б" було протилежним. У відсутності кислот аміни з ацетофеноном (на

відміну від циклогексанону) не реагували, а у реакціях з тетралоном та бензосубероном утворювали лише гетероароматичні похідні XII, е.

Таким чином, напрямком утворення піримідинового циклу в реакції "а" (схема 2) виявився протилежним напрямку за участю ненасичених кетонів (див. вище). Так, у реакції амінів з циклогексиліденциклогексаноном або діпноном (реакція "в") в умовах синтезу похідних XII було зафіксовано утворення лише 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло-[1,5-а]піримідинів XIV, тобто, зберігався загальний для ненасичених кетонів напрямком циклоконденсації. Все це вказує, що самоконденсація кетонів не може бути першою стадією реакції "а" і що вона протікає через послідовну взаємодію аміну з двома молекулами кетона. Її механізм (схема 2, реакції "а" і "б") включає утворення інтермедіату А, який потім циклізується за участю або другої молекули кетона (реакція "а"), або молекули ДМФА (реакція "б"). При цьому перебігу реакції по шляху "б" сприяє зниженню реакційної здатності кетона при переході від циклогексанону до ацетофенону. В реакції 3,5-діамінотриазолу з тетралоном та бензосубероном циклоконденсація йде лише за напрямком "б".

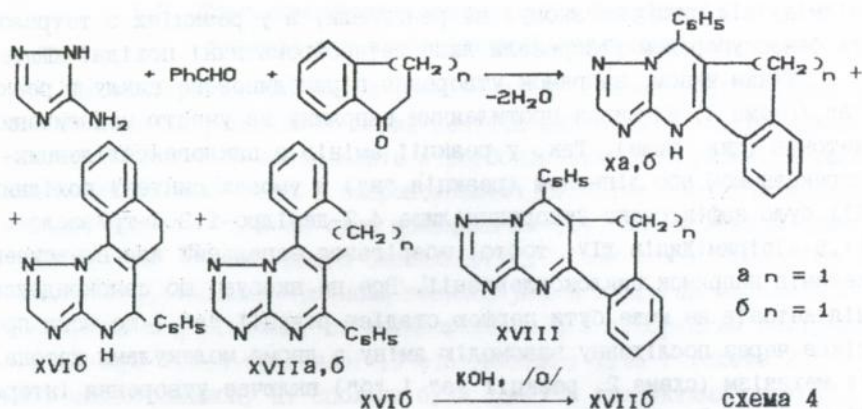
Інша картина спостерігається при взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з заміщеними бензальдегідами та ацетофенонами (схема 3).



R = H, CH₃, CH₃O, (CH₃)₂N, F, Cl, Br; R = H, CH₃O, 2-OH, Cl

схема 3

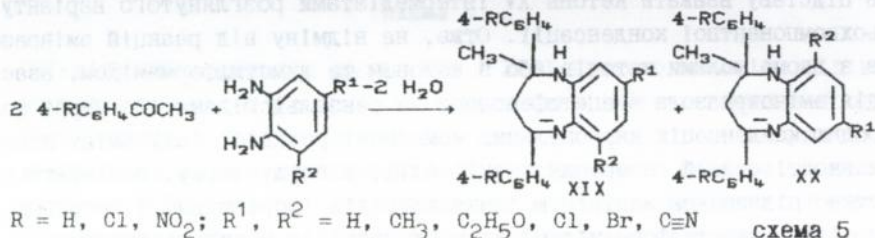
Кип'ятіння розчинів вихідних речовин в ДМФА приводить до утворення виключно 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів V, тих самих, що і у разі взаємодії амінотриазолу з халконами XV, причому помітно повільніше (час реакції 3-5 год замість 1 год) і з меншим виходом. Крім цього, кетони XI в кількостях до 5 % рееструвалися в реакційних сумішах під час реакції "а" (схема 3). Ці експериментальні факти дають підставу вважати кетони XV інтермедіатами розглянутого варіанту трьохкомпонентної конденсації. Отже, на відміну від реакцій аміноазолів з двома молями кетонів або з кетоном та диметилформамідом, взаємодія амінотриазолу з ацетофенонами та бензальдегідами іде через попередню конденсацію карбонільних компонент реакції. Таку зміну послідовності стадій гетероциклізації слід, в першу чергу, пов'язати з суттєво підвищеною здатністю бензальдегідів (порівнянно з кетонами і, тим більш, диметилформамідом) до конденсації з метиленактивними сполуками.



Конкуренція альтернативних напрямків гетероциклізації спостерігалась в реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з бензальдегідом та бензоциклоалканонами (схема 4). У цьому випадку основними продуктами реакції також були похідні 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину Ха,б, однак, з виходами 15-25 % утворювалися і сполуки XVI, XVII, будова яких відповідає протилежному напрямку циклоконденсації.

Таким чином, в реакціях трьохкомпонентної конденсації аміотриазолів з карбонільними сполуками є можливою реалізація двох протилежних напрямків процесу утворення гетероциклу, які відповідають різним механізмам циклоконденсації (реакції "а" схеми 1 та 2). Крім того, можлива конкуренція циклоконденсації за участю карбонільних сполук різної природи (реакції "а" та "б" схеми 2). Переважність перебігу того чи іншого процесу визначається, в першу чергу, реакційною здатністю карбонільних компонент реакції. У ряді випадків (реакція аміотриазолів з ацетофеноном у присутності ДМФА) суттєво впливають також умови взаємодії.

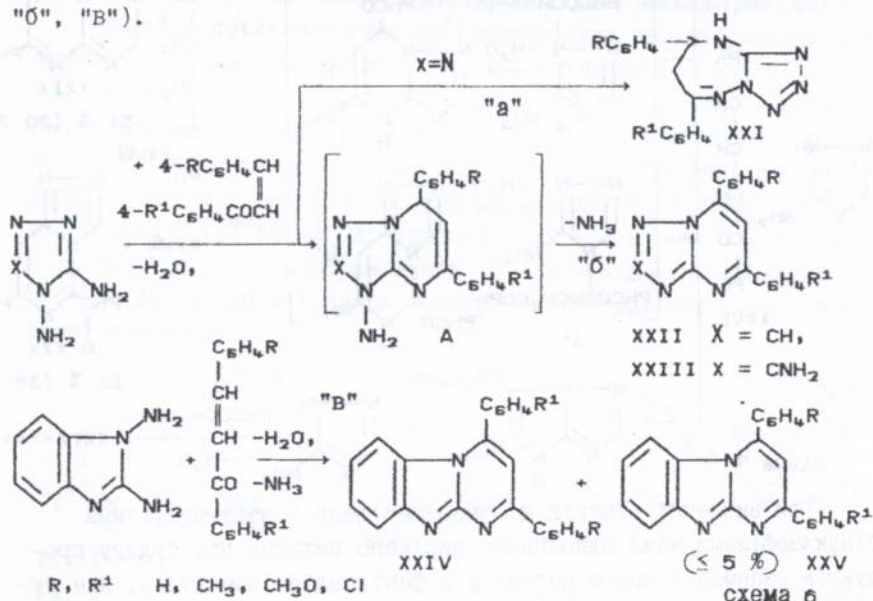
Можливість трьохкомпонентної конденсації азотвміщуючих бі-нуклеофілів з метиларилкетонами (реакції типу "а", схема 2) не обмежується синтезом дигідротриазолопіримідинових систем. Так, нами розроблено загальний метод синтезу ароматичних заміщених дигідробензодіазепинів XIX, XX реакцією о-феніллендіаміну та його заміще-



них з ацетиларенами (кип'ятіння в метанолі 1-5 ч, каталіз HCl або H₂SO₄, схема 5). Переважний напрямок процесу (перевага продуктів XIX або XX) завжди відповідає утворенню азометинового зв'язку за участю більш нуклеофільного атому азоту вихідного діаміну.

1.2. Утворення азолопіримідинів в реакції халконів з о-діаміноазолами

Відомо, що реакція о-діаминів з ненасиченими кетонами приводить, як правило, до формування семічленного циклу. З утворенням дигідротетразоло[1,5-б]триазепинів XXI реагував з ароматичними ненасиченими кетонами і 1,5-діамінотетразол (схема 6, реакція "а"). Навпаки, при взаємодії халконів з 3,4-діаміно-1,2,4-триазолом, 3,4,5-триаміно-1,2,4-триазолом та 1,2-діамінобензімідазолом в процесі циклоконденсації спостерігалось відщеплення не тільки молекули води, а й аміаку, та проходило утворення азолопіримідинів XXII-XXV (схема 6, реакції "б", "в").



Зроблено висновок, що відщеплення аміногрупи проходить на одній із стадій циклоконденсації в інтермедіатах типу А. Відмітимо також, що переважачий напрямок реакції "в" схеми 6 (положення замісників R і R¹ при R ≠ R¹) є протилежним тому, що спостерігався в реакції тих самих енонів з 2-амінобензімідазолом (див. схему 1).

1.3. Реакції моно- та діаминів з дібензоїлпохідними етілену та ацетілену

Реакція 3-аміно-1,2,4-триазола з дібензоїлпохідними етілену та

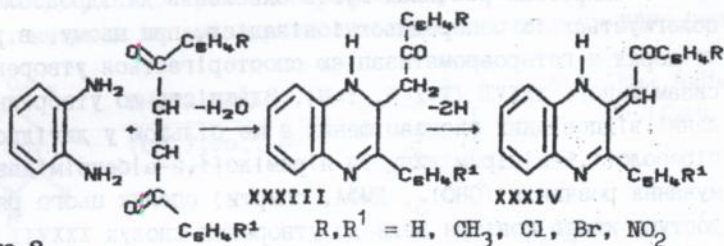


схема 8

Таким чином діароїлетилени при взаємодії з ФДА реагують як 1,2-, а з аміновозолами, а як 1,3-біелектрофіли. Цей факт свідчить про більшу термодинамічну вигідність утворення шестичленного циклу порівняно з семи- та п'ятичленими.

2. Хімічні властивості дигідропохідних азолопіримідинів

Загальною властивістю дигідропохідних азолопіримідинів є їх здатність до гетероароматизації, яка здійснюється при дії таких реагентів, як N-бромсукцинімід (NBS), Br_2/HOAc , SeO_2 (схема 9). Поряд з цим встановлено, що в умовах добре відомого методу гетероароматизації дигідрозвінів дією кислотних розчинів NaNO_2 , у разі сполуки VI спостерігалася утворення оксима XXXVI. Підвищена стабільність дигідросистем дигідротриазоло- ($X = Z = \text{N}$, $Y = \text{CH}$) та дигідротетразоло[1,5-а]піримідинів ($X = Y = Z = \text{N}$) проявилась також в їх стійкості до дії кисню повітря (в нейтральних середовищах) та тринітробензолу.

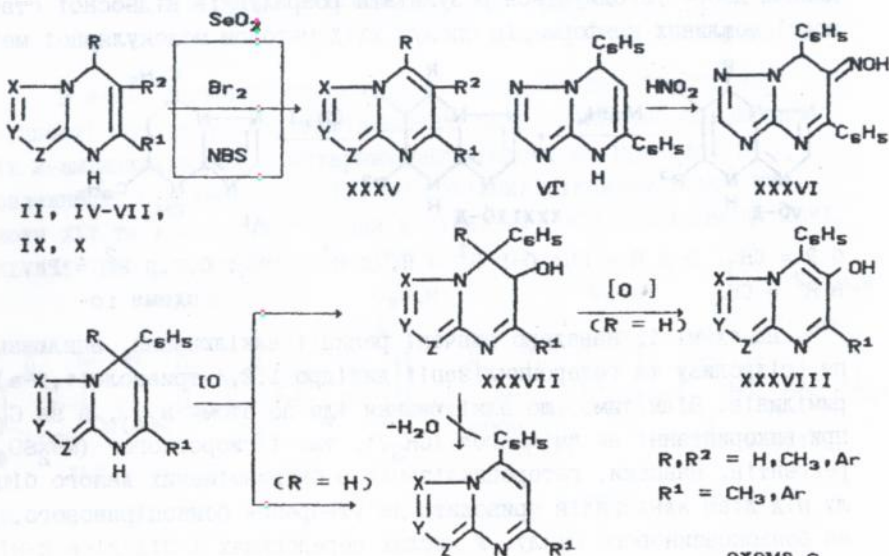
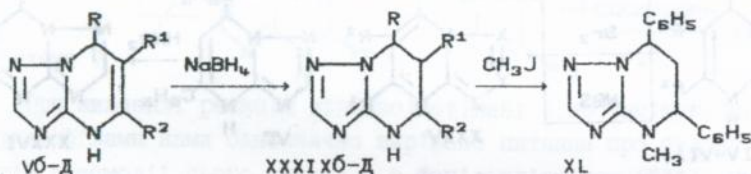


схема 9

У спиртових розчинах лугів окислення дигідроазолопіримідинів полегшується їх попередньою іонізацією, при цьому, в разі сполуки Vг поряд з гетероароматизацією спостерігається утворення і гідроксизаміщеного XXXVIII ($X=Z=N$, $Y=N$). Здатність до утворення при окисленні відповідних оксизаміщених в ще більшою у дигідропохідних піразоло[1,5-а]піримідину та піримідо[1,2-а]бензімідазолу. Витримування розчинів (CHCl_3 , ДМФА, спирти) сполук цього ряду в умовах доступу кисню повітря веде до утворення сполук XXXVII як основних ($X=N$, $Y=C(\text{CH}_3)$, $Z=CH$), або єдиних ($X,Y=O-C_6H_4$, $Z=N$) продуктів реакції. Значимо, що оксизаміщені XXXVI проявили незвичайну при $R=H$ стійкість до дії дегідратуючих реагентів, що пов'язано з несприятливою для цього процесу геометрією фрагменту $C(H)-C(OH)$ (за даними PCA).

Відновлення дигідротриазолопіримідинів вб-д борогідридом натрію привело до утворення тетрагідропохідних XXXIX (схема 10), при цьому в усіх випадках утворювався лише один з можливих геометричних ізомерів (цис- при $R^1=H$, цис-цис- при $R^1=CH_3$). За даними спектрів ПМР для сполук XXXIXб-г переважною є конформація з дієкваторіальною орієнтацією замісників R та R^2 , для тризаміщеного XXXIXд - еае-орієнтація замісників R , R^1 та R^2 . У випадку N -метильного заміщеного XL усереднення віцинальних КССВ свідчить про наявність конформаційної рівноваги з близькими концентраціями еє та аа конформерів (в розчинах CF_3COOD), тоді як у твердій фазі за даними PCA реалізується дієкваторіальна орієнтація фенольних замісників. З експериментальними даними добре узгоджуються результати розрахунків відносної стабільності можливих конформерів сполук XXIX методом молекулярної механіки.



б $R=CH_3$, в-д $R=Ph$; б-г $R^1=H$, д $R^1=CH_3$; б, г, д $R^2=Ph$,
в $R^2=CH_3$

схема 10

На схемі 11 наведено вивчені реакції алкілювання, ацилювання, гідролізу та гетероциклізації дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів. Відмітимо, що алкілювання іде по атому $N_{(4)}$, а не $C_{(6)}$, при використанні як "м'якого" (CH_3J), так і "жорсткого" (Me_2SO_4) реагентів. Навпаки, гетероциклізація о-оксизаміщених даного біциклу під дією альдегідів приводить до утворення бензопіранового, а не бензоксазинового циклу. У кислих середовищах і під дією п-ніт-

робензальдегіду дигідротриазолопіримідини розпадаються з утворенням ненасичених кетонів та амініотриазолу (або азометину на його основі).

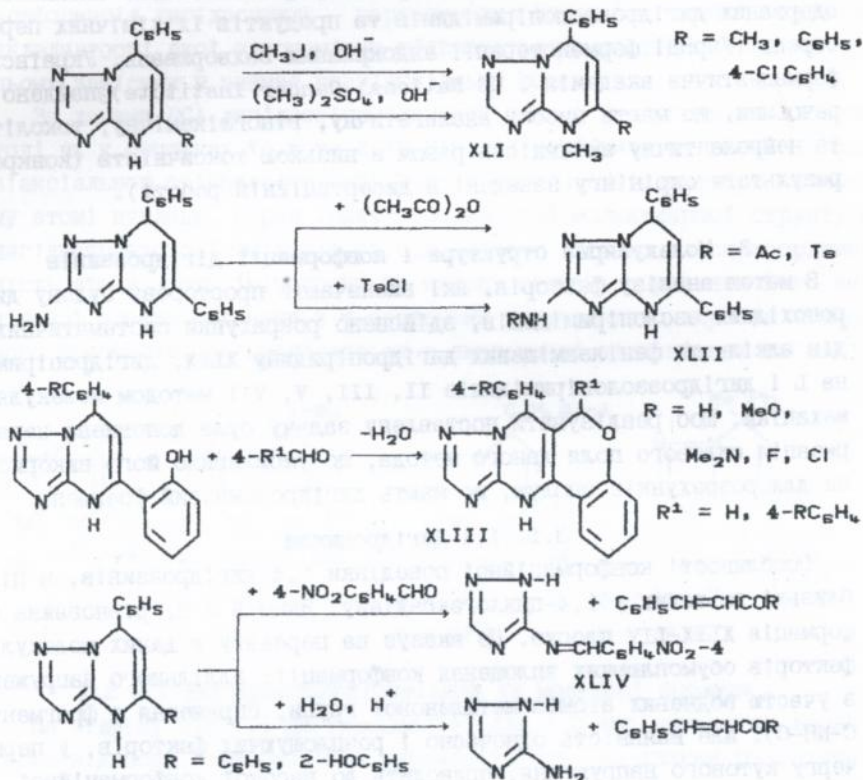
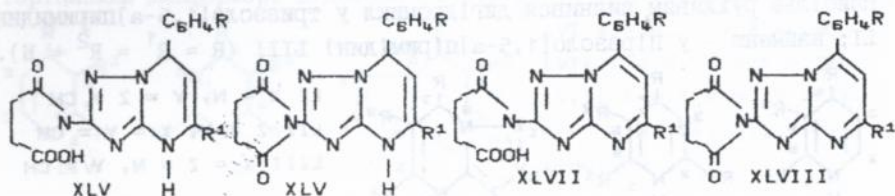


Схема 11

З метою зниження токсичності та підвищення біологічної доступності сполук азолопіримідинового ряду здійснено ацилювання їх 2-амінозаміснених янтарним ангідридом, що привело, в залежності від умов реакції, до похідних сукцинамінової кислоти XLV та XLVII (кіп'ятіння у піридині) або сукцинаміду XLVI, XLVIII (без розчинника, $t = 150\text{-}170^\circ\text{C}$).



$\text{R} = \text{H, 4-Cl, 2-F, 2-CF}_3; \text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

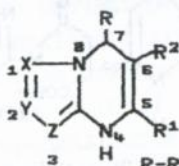
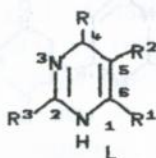
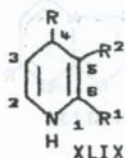
В результаті здійсненого скрінінгу фізіологічної активності одержаних дигідроазолопиримідинів та продуктів їх хімічних перетворень (Українці Фармакотерапії ендокринних захворювань, Українська фармацевтична академія, US National Cancer Institute) знайдено речовини, що мають високу анальгетичну, гіпоглікемічну, токолітичну та нейролептичну активність разом з низькою токсичністю (конкретні результати скрінінгу наведені в дисертаційній роботі).

3. Молекулярна структура і конформації дигідроазинів

З метою аналізу факторів, які визначають просторову будову дигідропохідних азолопиримідинів, здійснено розрахунки систематичних рядів алкіл- та фенілзаміщених дигідропіридину XLIX, дигідропіримідина L і дигідроазолопиримідинів II, III, V, VII методом молекулярної механіки. Щоб реалізувати поставлену задачу була доповнена параметризація силового поля даного метода, що уможливило його використання для розрахунків сполук, що мають дигідроазиновий фрагмент.

3.1. 1,4-Дигідроцикли

Особливості конформаційної поведінки 1,4-дигідроазинів, в цілому, близькі до таких у 1,4-циклогексадієну. Якщо $R = H$, рівноважна конформація XLIX-LIV плоска. Це вказує на перевагу в даних молекулах факторів обумовлюючих зплеснення конформації: алільного напруження з участю водневих атомів метиленової групи, спряження в фрагменті $C-NH-C$). Але наявність одночасно і розплющуючих факторів, у першу чергу кутового напруження, приводить до високої конформаційної гнучкості дигідроциклу. Однак, на відміну від циклогексадієну, в процесі зовнішніх коливань відхилення насиченого атома вуглецю від площини неводневих атомів подвійних зв'язків помітно більше ніж відхилення атома азоту іміногрупи. Також зазначимо, що за даними розрахунків як методом молекулярної механіки, так і квантовохімічними методами (MNDO) ступень гнучкості дигідроциклу в дигідроазолопиримідинах LI-LIII помітно залежить від типу азольного ядра. Найбільш рухливим виявився дигідроцикл у триазоло[1,5-а]пиримідині LI; найменш - у піразоло[1,5-а]пиримідині LIII ($R = R^1 = R^2 = H$).



LI $X = N, Y = Z = CH$

LII $Z = N, X = Y = CH$

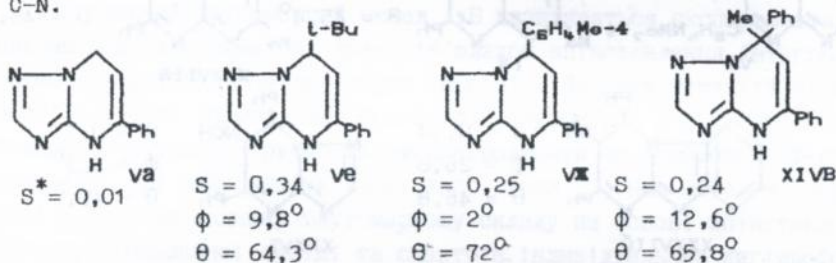
LIII $X = Z = N, Y = CH$

$R-R^3 = H, Me, Et, i-Pr, t-Bu, Ph$

Якщо $R = H$, то замісники R^1-R^3 суттєво не впливають на рівноважну конформацію дигідроциклу сполук XLIX-LIV, однак зростання об'єму

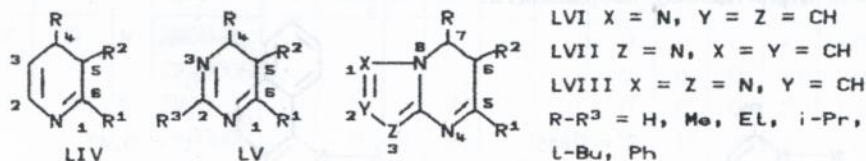
R^2 веде до помітного зниження гнучкості. Якщо $R \neq H$, то рівноважна конформація дигідроциклу - нерівномірно зплющена "ванна", ступінь складчатості якої закономірно підвищується з ростом об'єму R, при цьому замісник R займає квазіаксіальне положення.

За даними РСА дигідропіримідиновий цикл в Va практично плоский, тоді як у сполуках Ve, ж та XIVB він має конформацію "ванна" з квазіаксіальною орієнтацією найбільш об'ємного замісника при насиченому атомі вуглецю. Серед інших особливостей молекулярної структури дигідротриазолопіримідинів Va, e, ж, XIVB відмітимо плоскокоординатність атома азоту іміногрупи та високу ступінь спряження його неподіленої електронної пари з π -системами триазольного ядра та етиленового фрагменту, що проявляється в зкороченні відповідних зв'язків C-N.



3.2 6,7-Дигідротриазолопіримідини та модельні сполуки

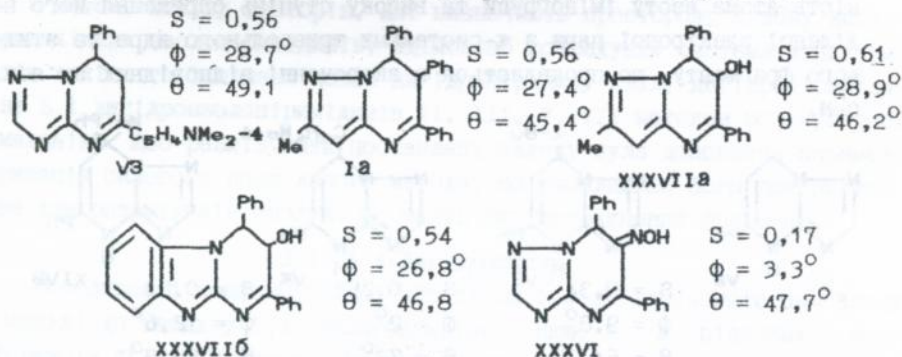
На відміну від 1,4-дигідроциклів, для 1,2-дигідросистем характерна відносна конформаційна одноманітність. За даними розрахунків методом молекулярної механіки, незалежно від числа та об'єму замісників дигідроцикл сполук LV-LX зберігає форму "зкривлена софа". Таким чином, з факторів, що визначають рівноважну конформацію цих молекул - спряження в азабутадієновому фрагменті (сплюсуючий фактор) і кутова напруга (розплюсуючий фактор) переважний вплив здійснює останній. Алкільні замісники R і R^2 переважно займають квазіаксіальне положення. Однак, якщо R = Ph дещо більш стабільним є екваторіальний конформер. Відносна стабілізація екваторіального конфор-



* Тут і далі форма дигідропіримідинового циклу характеризується параметрами складчатості S, ϕ , θ , які розраховані по Зефірову-Палкіну (Докл.акад.наук СССР.-1980.-Т.252.-№10.-С.144-145).

меру при переході від R = Me, t-Bu до R = Ph в разі дигідропохідних 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідину експериментально підтверджується спектроскопією ПМР.

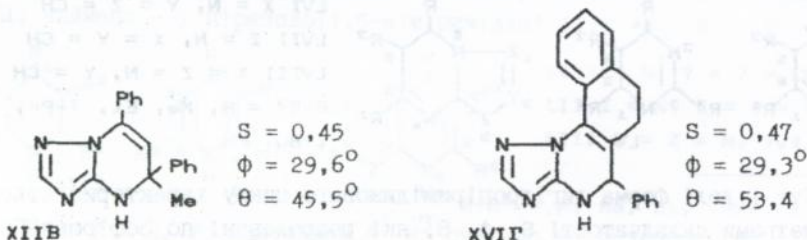
Результати РСА сполук Ia, V3, XXXVI, XXXVIIa,б підтверджують слабку залежність форми дигідропіримідинового циклу як від замісників, так і від характеру аннелюваного азольного циклу. За даними РСА замісники у насичених атомів у сполуках Ia, V3, XXXVI, XXXVIIa,б займають квазіаксіальне положення. Близьке до цисоїдної орієнтації оксигрупи та атома водню фрагмента СН-С(ОН) у сполуках XXXVIIa,б є причиною стійкості цих речовин до дегідратації.



Введення додаткового sp^2 -гібридного центра в піримідинове ядро (оксим XXXVI) приводить до помітного зплочення системи, яка лише формально відноситься до ряду дигідропохідних азолопіримідинів.

3.3. 4,5-Дигідрозолопіримідини

РСА сполук XIIВ, XVIГ показав, що дигідропіримідинове кільце існує в конформації зкривленої софи дуже близької до такої у 6,7-дигідрозолопіримідинах. У молекулах XIIВ і XVIГ найбільш об'ємний замісник при насиченому атомі вуглецю знаходиться в псевдоаксіальному положенні. На відміну від 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідинів, атом азоту в сполуках XIIВ і XVIГ має пірамідальну координацію.



4. Імін-єнамінна таутомерна рівновага в ряду дигідрозолопіримідинів

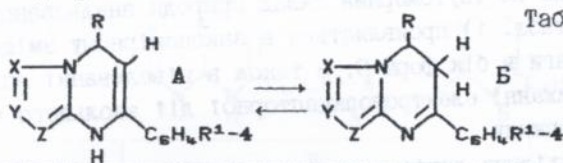
Розповсюдженням явищем в ряду дигідрозолопіримідинів з вузловим атомом азоту виявилось утворення в розчинах сумішей єнамінних (А) та імінних (Б) таутомерних форм. Квантовохімічні розрахунки (AM1) показують, що ці форми мають близькі значення своїх термодинамічних параметрів (для дигідропохідних незаміщених піразоло[1,5-а]-, імідазо[1,2-а]- і 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів величина $\Delta H_{fA} - \Delta H_{fB}$ не перебільшує 1,2 кДж/моль, $|\Delta G_{A \rightarrow B}^{300}| < 0,4$ кДж/моль).

Таким чином, навіть незначні структурні зміни можуть суттєво впливати на положення рівноваги, що робить сполуки цього класу зручними моделями для вивчення цього типу таутомерії.

Рівноважний таутомерний склад А:Б визначається експериментально насамперед за даними ПМР спектрів шляхом зіпставлення інтегральних інтенсивностей відповідних груп сигналів. Завдяки суттєвій відмінності основних хромофорних фрагментів таутомерів А і Б, процеси таутомерного переходу зручно також контролювати за допомогою УФ-спектроскопії; для ряду сполук (див. напр. табл. 3) цим методом одержані дані і по рівноважному таутомерному складу на основі зіпставлення спектру рівноважної суміші та спектрів індивідуальних дигідроформ.

Для виявлення факторів, що визначають положення таутомерної рівноваги в ряду дигідрозолопіримідинів, доцільно розглядати характер зміни рівноважного складу при вар'юванні 1-2 та постійності інших структурних фрагментів молекули. Сгруповані таким чином результати вибірково відображені в табл. 1-4.

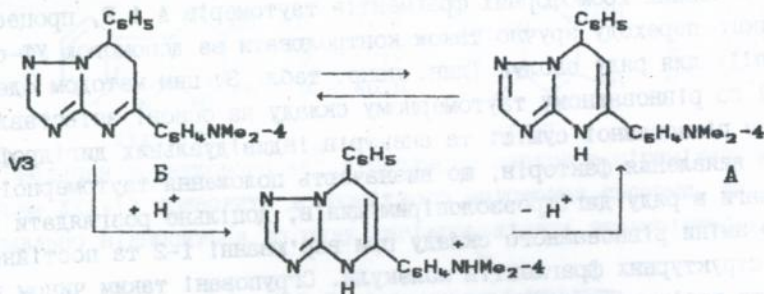
Вміст таутомера
Б у розчинах (%)



Таблиця 1.

X	Y	Z	Розчинник	R			CH ₃		C ₆ H ₅				
				R ¹	NO ₂	H	MeO	H	MeO	NO ₂	H	Me	MeO
N	N	N	DMCO-d ₆						0	0	0	0	40
			CF ₃ COOH						0	0	0	0	40
N	CH	N	DMCO-d ₆	0	15	40	0	10	0	0	0	0	55
			CF ₃ COOH	0	50	90	45	90	0	15	35	60	0
	o-C ₆ H ₄	N	DMCO-d ₆	0	0	20	0	0	0	0	0	0	60
			CF ₃ COOH	5	55	80	70	90	0	50	70	90	0
CH	C(Ph)	N	DMCO-d ₆	80	80	100	100	100	90	95	90	95	95
N	C(Ph)	CH	DMCO-d ₆	90	90	95	100	100	100	100	100	100	100

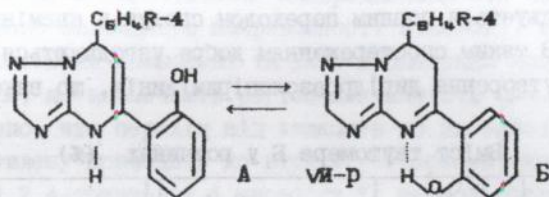
Дані табл. 1 ілюструють суттєву залежність рівноважного таутомерного складу від характеру азольного циклу та замісника R¹. В рядях дигідропохідних 1,2,4-триазоло-, тетразоло- [1,5-а]пиримідинів та піримідо[1,2-а]бензімідазолів спостерігається виражена тенденція до відносної стабілізації форм Б з підвищенням електронодонорного характеру R¹. Це пов'язано з кон'югаційними ефектами, так як саме в дигідроформі Б реалізується можливість кон'югації R¹ з електроноакцепторною азометиновою групою та азольним фрагментом молекули. Дана закономірність використана для одержання обох індивідуальних дигідроформ сполуки Vз. Ця речовина кристалізується з спиртів та хлороформу у вигляді переважачої у цих розчинах імінної форми Б. У розчинах в CF₃COOH діметиламіногрупа протонується, змінює свій електронний характер, у наслідок чого спостерігається практично повний перехід сполуки Vз у дигідроформу А, в вигляді якої її і вда-лося закристалізувати після швидкої нейтралізації розчину.



Вплив на таутомерний склад природи анельованого азольного циклу (див. табл. 1) проявляється в закономірному зміщенні таутомерної рівноваги в бік форм Б, а також в нівелюванні впливу замісника R¹ при зниженні електроноакцепторної дії азольного ядра на π-систему дигідроциклу.

У похідних дигідроазолопиримідинів, що містять о-оксіарильний замісник, суттєвим фактором, який додатково стабілізує імінну таутомерну форму, є внутрішньомолекулярний водневий зв'язок. Проявленням дії цього фактору є і явно виражений вплив на рівноважний склад природи розчинника (див. табл. 2). Сольватаційні ефекти було використано для одержання обох дигідроформ сполук Vi, л, н-п, шляхом кристалізації із спиртів та хлороформу (дигідроформи Б) або ДМСО (дигідроформи А).

Таутомерна рівновага мало чутлива до електронного характеру замісників R=Ar при насиченому атомі вуглецю; спостерігається лише слабо виражена тенденція до її зміщення у бік дигідроформ Б при посилен-



Таблиця 2

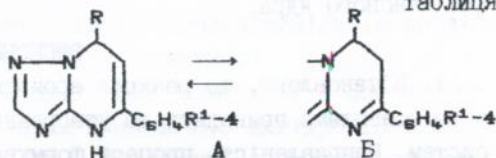
Вміст таутомера "Б" (%) в розчинах сполук VII-p

Розчинник	R							
	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N	F	Cl	Br	3-NO ₂
i-PrOH*	68	70	74	75	60	65	63	59
CDCl ₃ **	100	100	100	100	100	100	100	---
DMCO-D ₆ **	25	25	30	35	25	20	20	---

* За даними УФ-спектроскопії. ** За даними ПМР-спектроскопії.

ні електронодонорного характеру R. В той же час, представлені у табл.3 дані свідчать про помітну відносну стабілізацію таутомерів А при введенні об'ємних замісників R. Вірогідною причиною підвищення рівноважної концентрації таутомерів А при збільшенні об'єму R є різниця у конформаційній поведінці 4,7- і 6,7-дигідроазолопіримідинів, а саме, більша конформаційна лабільність дигідроциклу в таутомерах А.

Таблиця 3

Вміст таутомера Б (%)
в розчинах

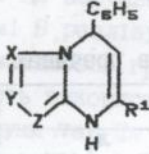
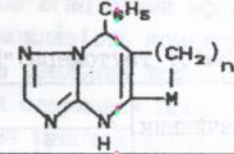
R ¹	Розчинник	R			
		H	CH ₃	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅
H	CDCl ₃	20	20	0	0
	DMCO-D ₆	15	0	0	0
	CF ₃ COOD	50	45	10	15
CH ₃ O	CDCl ₃	65	65	30	35
	DMCO-D ₆	40	10	0	0
	CF ₃ COOD	90	90	65	60

Для стеричних факторів ще більш виражена у випадку дигідроазолопіримідинів, анелюваних по піримідиновому ядру частково гідро-

ваним карбоциклом. Як видно з табл. 4, анелювання практично завжди супроводжується повним переходом сполук в енамінну таутомерну форму. З таким спостереженням добре узгоджуються дані розрахунків теплот утворення дигідроазолопіримідинів, що виконано методом моле-

Таблиця 4.

Вміст таутомера Б у розчинах (%)

X	Y	Z	Роз- чин- ник								
				R ¹	CH ₃	C ₆ H ₅	M = (CH ₂) ₂		M = o-C ₆ H ₄		
							n	1	2	1	2
N	CH	N	DMCO-d ₆	0	0		0	0	0	0	0
			CF ₃ COOH	0	15		0	0	0	0	0
	o-C ₆ H ₄	N	DMCO-d ₆	0	0		0	0	0	0	0
			CF ₃ COOH	20	50		0	0	0	0	0
N	C(Ph)	CH	DMCO-d ₆	100	100		0	0	0	100	0

кулярної механіці, які вказують на більшу стабілізацію енамінних таутомерних форм при введенні карбоциклічного фрагменту. Найменш виражений цей ефект у випадку M = C₆H₄, n = 2, тому що в цих сполуках він частково компенсується напругою, що виникає завдяки вимушеному зближенню атома водню іміногрупи та о-водневого атома феніленового ядра.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що реакція ароматичних α,β-ненасичених кетонів з аміноазолами приводить до утворення дигідроазолопіримідинових систем. Направленість процесу формування дигідропіримідинового ядра визначається взаємодією β-вуглецевого атому енону з найбільш нуклеофільним ендоциклічним реакційним центром аміну.
2. При взаємодії 1,2-діамінобензімідазолу, 3,4-діаміно- і 3,4,5-триаміно-1,2,4-триазолу з халконами спостерігається відщеплення "гідразинної" аміногрупи і утворення похідних піримідо[1,2-a]-бензімідазолу та 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідину. Встановлено, що переважна направленість формування піримідинового циклу в реакціях 1,2-діамінобензімідазолу з халконами протилежна аналогічній конденсації на основі 2-амінобензімідазолу.
3. Розроблено методи синтезу ароматичних заміщених 4,7- і 4,5-дигідротриазолопіримідинових систем шляхом трьохкомпонентної конденсації

ції 3-амінотриазолу з синтетичними попередниками α, β -ненасичених кетонів. Встановлено залежність направленості взаємодії від реакційної здатності карбонільних компонент та умов проведення конденсації; обговорено фактори, що визначають регіоселективність цих процесів.

4. Встановлено, що перехід від халконів до дибензоілопохідних етилену та ацетилену приводить до втрати регіоселективності в реакції з 3-аміно-1,2,4-триазолом і перебігу її першої стадії - алкілювання аміну еноном - по всіх можливих реакційних центрах гетероциклу. Показано, що реакція діароїлетиленив з о-фенілєндіаміном приводить до формування хіноксалінового, але не бензодіазепінового біциклу.

5. Запропоновано умови гетероароматизації дигідроазолопіримідинів; вивчено реакції відновлення, алкілювання і нітрузування дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів. Ацилюванням 2-амінозаміщених даного біциклу вперше одержані похідні сукцинамінаної кислоти та сукцинамиду, що містять дигідроазолопіримідиновий фрагмент. Новою реакцією гетероциклізації- взаємодією 5-(2-оксифеніл)-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів з карбонільними сполуками синтезовані ароматичні замщені неописаної раніш гетероциклічної системи - 3,8-дигідро-2H-1,2,4-триазоло[1',5'-a]піримідо[4,5-d]бензо[b]-пірану, показана можливість утворення цих сполук безпосередньо при взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з о-оксиацетофеноном та замщеними бензальдегідами.

6. Розроблено метод синтезу 6-оксизаміщених піразоло[1,5-а]піримідину і 3-оксизаміщених піримідо[1,2-а]бензімідазолу безпосередньо окисленням киснем повітря зі збереженням їх дигідроструктури. Показано, що стійкість оксизаміщених дигідроазолопіримідинів до дії дегідратуючих агентів має стереохімічні причини.

7. Взаємодія о-фенілєндіаміну та його замщених з ацетиларенами веде до утворення 2,4-діарил-2-метил-2,3-дигідро-1H-1,5-бензодіазепінів. Встановлено, що в формуванні азометинного зв'язку діазепінового циклу приймає участь найбільш нуклеофільний атом азоту діаміну. Обгрунтовано механізм гетероциклізації, який включає азометинові інтермедіати.

8. Доповнено параметрами силове поле методу молекулярної механіки, для розрахунку дигідроазининових систем, що дозволило одержувати результати, які задовільно узгоджуються з експериментом. Одержано дані про рівноважні конформації систематичних рядів алкіл- та фенілзаміщених дигідроазолопіримідинів та модельних сполук. На основі аналізу експериментальних та розрахункових даних встановлено, що 1,4-дигідроазининовий фрагмент молекул характеризується високою конформаційною гнучкістю. Показана залежність ступеню рухливості циклу

від стеричних характеристик замісників та електронного характеру азольного ядра. Для заміщених 1,2-дигідрованих похідних піридину, прімідину та азолопрімідинів є характерним відносна конформаційна одноманітність: у рівноважних конформаціях форма дигідроциклу - зкривлена софа, переважна орієнтація замісників при насичених атомах вуглецю - квазіаксіальна.

9. Для ароматичних заміщених дигідротетразоло-, дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]прімідинів і дигідропірімідо[1,2-а]бензімідазолу, у загальному випадку, найбільш стабільна єнамінна, а для дигідропохідних імідазо[1,2-а]- і піразоло[1,5-а]прімідину - імінна таутомерна форма. Встановлено, що введення електронодонорних замісників в ароматичне ядро, яке супряжене з азометиноюю групою та електроноакцепторним азольним циклом, приводить до відносної стабілізації імінних таутомерних форм. Введення об'ємних замісників до насиченого атому вуглецю дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]прімідинів, а також аелювання дигідропірімідинового ядра насиченими карбоциклами відображується у зміщенні рівноваги в бік єнамінних таутомерів. Проаналізовано можливі механізми дії стеричних факторів на положення таутомерної рівноваги. В похідних дигідрозолопрімідинів, які мають о-оксиарильний замісник, імінна таутомерна форма додатково стабілізується внутрішньомолекулярним водневим зв'язком. Ярко виражений вплив природи розчинника на рівноважний склад, що спостерігається в цьому випадку, було використано для виділення як імінної, так і єнамінної дигідроформ ряду сполук.

10. Серед одержаних дигідрозолопрімідинів та продуктів їх хімічних перетворень знайдено низько токсичні сполуки з високою анальгетичною, гіпоглікемічною, токолітичною та нейрорелітичною активністю.

Основні результати опубліковані в роботах:

1. Десенко С.М. Дигідропроизводные азолопиримидинов с узловым атомом азота: синтез, реакции, таутомерия (обзор) // Химия гетероцикл. соед. - 1995. - N 2. - С. 147-159.
2. Орлов В.Д., Десенко С.М., Колос Н.Н. Синтез и свойства 2,2,4-тризамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов // Химия гетероцикл. соед. - 1984. - N 1. - С. 126-131.
3. Орлов В.Д., Десенко С.М. Производные 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина на основе замещенных о-фенилендиаминов и ацетиларенов // Химия гетероцикл. соед. - 1985. - N 12. С. 1673-1678.
4. Орлов В.Д., Инсуасти Б. Десенко С.М. Реакции диарилэтиленов с о-фенилендиамином и его производными // Химия гетероцикл. соед.

- 1986. - N 5. - С. 656-661.
5. Образование пиримидо[1,2-а]бензимидазолов в реакции 1,2-диамино-бензимидазола с халконами / В.Д. Орлов, С.М. Десенко, В.П.Кругленко, В.П.Гнидец, Н.А.Клюев, М.В.Повстаной // Химия гетероцикл. соед. - 1986. - N 8. - С. 1136-1137.
 6. Орлов В.Д., Десенко С.М., Кироба Х. Ароматические производные 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина // Химия гетероцикл. соед. - 1987. - N 3. - С. 370-375.
 7. Исследование продуктов взаимодействия диарилэтиленов с о-фенилендиамином и 1,3-диметил-5,6-диаминоурацилом / В.Д. Орлов, С.М. Десенко, Б. Инсуасти, К.А. Потехин, Ю.Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. - 1987. - N 4. - С. 523-527.
 8. Орлов В.Д., Десенко С.М., Пивненко Н.С. Химические свойства 2,2,4-тризамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов // Химия гетероцикл. соед. - 1987. - N 8. - С. 1122-1126.
 9. Циклоконденсация α,β -непредельных кетонов с 3-амино-1,2,4-триазолом / В.Д. Орлов, С.М. Десенко, К.А. Потехин, Ю.Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. - 1988. - N 2. - С. 229-234.
 10. Ароматические производные 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидина / В.Д. Орлов, Н.Н. Колос, Х. Кироба, С.М. Десенко // Химия гетероцикл. соед. - 1988. - N 7. - С. 962-965.
 11. Орлов В.Д., Десенко С.М., Пивненко Н.С. Синтез и таутомерия 5,7-диарил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидинов // Химия гетероцикл. соед. - 1988. - N 11. - С. 1489-1493.
 12. Оксарилильні заміщені дигідрозолопіримідинів / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.І. Безкоровайний, Б.В.Успенський // Доп. Акад. наук УРСР. Сер. Б. - 1989. - N 3. - С. 36-38.
 13. Десенко С.М., Орлов В.Д. Таутомерные формы 5-(2-оксифенил)-7-фенилдигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина // Химия гетероцикл. соед. - 1989. - N 7. - С. 1000-1001.
 14. Десенко С.М., Орлов В.Д. Циклоконденсация халконов с 2-амино- и 1,2-диаминобензимидазолами // Химия гетероцикл. соед. - 1989. - N 8. - С. 1071-1075.
 15. Циклоконденсация халконов с ди- и триамино-1,2,4-триазолами / С.М. Десенко, Н.Н. Колос, М. Туэни, В.Д. Орлов // Химия гетероцикл. соед. - 1990. - N 7. - С. 938-941.
 16. Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х. Образование производных 1,2,4-триазолохиназолина в реакциях amino-1,2,4-триазолов с циклогексанонами // Химия гетероцикл. соед. - 1990. - N 7. - С. 999-1000.
 17. Реакции непредельных 1,4-дикетонов с аминазолами / С.М. Де-

- сенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон, А.А. Кагановский, З. Ван-Туэ, С.М. Ивков // Докл. Акад. наук УССР. Сер. Б. - 1990. - N 7. - С. 44-47.
18. 5,7-Диарил-5,6-дигидро-4Н-тетразоло[1,5-*b*]-1,2,4-триазепины / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, П.Н. Гапоник, В.П. Каравай // Химия гетероцикл. соед. - 1990. - N 11. - С. 1533-1535.
19. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В. Химические превращения 5,7-дизамещенных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Химия гетероцикл. соед. - 1990. - N 12. - С. 1638-1642.
20. Производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина, аннелированные карбоциклами / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Х. Эстрада, О.А. Пономарев // Химия гетероцикл. соед. - 1991. - N 1. - С. 105-108.
21. Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х. 2-Аминозамещенные 4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина // Вестник ХГУ. - 1991. N 359, - С. 75-80.
22. Десенко С.М., Орлов В.Д., Бескоровайный В.И. Таутомерия дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих *o*-оксиарильный заместитель // Химия гетероцикл. соед. - 1991. - N 2. - С. 245-249.
23. Десенко С.М., Орлов В.Д., Эстрада Х. Конденсация аминозолов с бензоциклоалканонами и диметилформамидом // Химия гетероцикл. соед. - 1991. - N 5. - С. 694-695.
24. Десенко С.М., Орлов В.Д., Липсон В.В., Эстрада Х. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 2. Синтез и таутомерия 1,4(3,4)-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов // Химия гетероцикл. соед. - 1991. - N 9. - С. 1215-1219.
25. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 3. 5-Арилзамещенные 4,7(6,7)-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. - 1991. - N 11. - С. 1539-1544.
26. Влияние заместителей при ненасыщенных атомах углерода на конформацию 1,3-циклогексадиенового кольца / О.В. Шишкин, В.Б. Зархин, Т.В. Тимофеева, С.В. Линдеман, С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Ю.Т. Стручков // Теор. и эксп. химия. - 1992. - N 4. - С. 334-336.
27. Ароматические замещенные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Н.В. Ретманский, О.В. Шишкин, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // Докл. АН СССР - 1992. - Т. 324. - № 4. - С. 801-804.
28. Молекулярная структура и таутомерные переходы 5-(4-диметиламинофенил)-7-фенил-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, О.В. Шишкин, В.В. Липсон, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. - 1992. - № 7. - С. 933-936.
29. Синтез и окисление ароматических замещенных 6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, В.В. Липсон,

- О.В. Шишкин, К.А. Потехин, Ю.Т. Стручков // *Химия гетероцикл. соед.* - 1993. - № 1. - С. 109-113.
30. 2-Methyl-5,6,7-triphenyl-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidine / S.V. Lindeman, Yu.T. Struchkov, O.V. Shishkin, S.M. Desenko, V.V. Lipson, V.D. Orlov // *Acta Cryst.* - 1993. - V. C49. - P.896-898.
31. Подвижность цикла в 1,4-дигидропиридине и его моноалкил и фенилзамещенных / О.В. Шишкин, Т.В. Тимофеева, С.М. Десенко, В.Д. Орлов, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // *Изв. Росс. Акад. наук. Сер. хим.* - 1993. - № 7. - С. 1217-1220.
32. Фторсодержащие дигидропроизводные 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Е.Н. Рындина, В.И. Попов, Л.М. Ягупольский // *Доп. акад. наук Украины. Сер. Б.* -1993. - N 8. - С.122-125.
33. Инверсия цикла в 1,3-циклогексадиене и его 5-алкилзамещенных / О.В. Шишкин, В.Б. Зархин, Т.В. Тимофеева, С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Ю.Т. Стручков // *Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим.* - 1993. - N 6. - С. 1142-1144.
34. Кристаллическая и молекулярная структура 6-оксиимино-5,7-дифенил-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина / О.В. Шишкин, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков, В.В. Липсон, С.М. Десенко, В.Д. Орлов // *Кристаллография.* - 1993. - Т. 38. - Вып. 2. - С. 275-277.
35. Трехкомпонентная конденсация 3-амино-1,2,4-триазола с карбонильными соединениями - новый метод синтеза производных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, О.В. Шишкин, Н.В. Гетманский, В.В. Липсон, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // *Химия гетероцикл. соед.* -1993. - № 4. - С. 481-485.
36. 3-Оксизамещенные пиримидо[1,2-а]бензимидазола / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, О.В. Шишкин, В.В. Липсон, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // *Химия гетероцикл. соед.* -1993. - № 5. - С. 688-693.
37. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 4. Синтез и таутомерия 5-(2-оксифенил)замещенных дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Н.В. Гетманский, С.А. Комыхов // *Химия гетероцикл. соед.* -1993. - № 10. - С. 1353-1356.
38. Имин-енаминная таутомерия дигидроазолопиримидинов. 5. Стерические факторы и таутомерное равновесие в ряду дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, О.В. Шишкин, К.Э. Барькин, С.В. Линдеман, Ю.Т. Стручков // *Химия гетероцикл. соед.* -1993. - № 10. - С. 1357-1363.
39. Производные новой гетероциклической системы - 4,11-дигидро-10-Н-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидо[6,5-с]бензо[в]пиранов / С.М. Десенко, В.Д. Орлов, Н.В. Гетманский, Б.В. Папонов, С.А. Комыхов // *Химия гетероцикл. соед.* -1993. - № 10. - С. 1433.

40. Молекулярная и кристаллическая структура 7-метил-5,7-дифенил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина / О.В.Шишкин, С.М.Десенко, Н.В.Гетманский, В.Д.Орлов, С.В. Линдеман, Ю.Т.Стручков // Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим. - 1993. - N 11. - С. 1420-1422.
41. Синтез и фармакологическая активность N-пиримидинилсук цинаминовых кислот и сукцинимидов. / С.М.Десенко, В.Д.Орлов, В.В.Липсон, Е.Н.Рындина, А.В.Чувурин, А.А.Кириченко, Н.И.Горбенко / Хим.-фарм. журн. - 1994. - N 2. С. 14-16.
42. 1,4-Дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолы и их биологическая активность / С.М.Десенко, В.Д.Орлов, В.В.Липсон, Е.Н.Рындина, А.В.Чувурин, Н.И.Горбенко, А.А.Кириченко / Хим.-фарм. журн. - 1994. - N 3. С. 19-21.
43. Конформационный анализ 3,4-дигидропиридина и его алкилпроизводных / О.В.Шишкин, А.С.Полякова, С.М.Десенко, В.Д.Орлов, С.В. Линдеман, Ю.Т.Стручков // Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим. - 1994. - N 6. - С. 1009-1011.
44. Влияние заместителей на конформацию гетероцикла в 1,4-дигидропиримидине и его производных / О.В.Шишкин, С.М.Десенко, В.Д.Орлов, С.В. Линдеман, Ю.Т.Стручков // Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим. - 1994. - N 8. - С. 1394-1396.
45. Влияние азольного цикла на конформационную гибкость дигидропиримидинового кольца дигидроазолопиримидинов по данным метода MNDO / О.В.Шишкин, А.С.Полякова, С.М.Десенко, В.Д.Орлов, Ю.Т.Стручков, Е.И.Михедькина // Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим. - 1994. - N 8. - С. 1418-1420.
46. Влияние электронных взаимодействий между двойными связями на конформационную гибкость 1,4-циклокексадиена / О.В.Шишкин, А.С.Полякова, О.В.Преждо, С.М.Десенко, В.Д.Орлов, Ю.Т.Стручков // Изв. Российск. Акад. наук. Сер. хим. - 1994. - N 9. - С. 1676-1677.
47. Conformational Flexibility of 1,4-dihydroazines / O.V.Shishkin, A.S. Polyakova, Yu.T.Struchkov, S.M.Desenko // Mend. Comm. - 1994. - N 5. P.182-183.
48. Синтез и особенности пространственной структуры 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов / С.М.Десенко, О.В. Шишкин, В.Д.Орлов, В.В.Липсон, С.В.Лидеман, Ю.Т. Стручков // Химия гетероцикл. соед. -1994. -№ 7. -С. 981-986.
49. А.В. Чувурин, С.М. Дроговоз, М.А. Бистрова, В.П. Черних, С.І. Сальникова, В.Д. Орлов, С.М. Десенко, В.В. Липсон // Авторське сві-дотство СРСР N 1626645 від 8.10.1990 (публікацію відкритим друком заборонено).

Десенко С.М. Дигидропроизводные азолопиримидинов с узловым атомом азота.

Диссертация - на правах рукописи - на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, Харьковский государственный университет, Харьков, 1995.

Защищается 49 научных работ, в которых приведены результаты исследований синтеза, строения, таутомерии и реакций дигидропроизводных азолопиримидинов, содержащих узловый атом азота. Изучены реакции аминазолов с непредельными кетонами и их синтетическими предшественниками. Рассмотрены основные химические свойства дигидроазолопиримидинов. Проведен анализ особенностей молекулярной структуры и конформационного поведения молекул, содержащих дигидроазинные фрагменты различных типов. Проанализированы внутри- и межмолекулярные факторы, определяющие положение имин-енаминного таутомерного равновесия в рядах дигидроазолопиримидинов.

Desenko S.M. Dihydroderivatives of azolopyrimidines with bridgehead nitrogen.

Dr.Sci.Chem.Thesis (manuscript) on organic chemistry (02.00.03), Kharkov State University, Kharkov, 1995.

49 Papers containing results of the investigation of synthesis, structure, tautomerism and reactions of dihydroderivatives of azolopyrimidines with bridgehead nitrogen are defended. Reactions of aminoazoles with α,β -unsaturated ketones and their synthetic precursors have been studied. The main chemical properties of dihydroazolopyrimidines are investigated. The analysis of molecular structure and conformational behavior particularities of molecules with various types of dihydroazines fragments has been made. Intra- and intermolecular factors affecting imine-enamine tautomeric equilibrium state in series of dihydroazolopyrimidines have been analysed.

Ключові слова: дигідроазолопиримідини, синтез, циклоконденсація, конформаційний аналіз, реакції, таутомерія.

Ав 33693

АВ 33.693

Підп. до друку 10.11.95 Формат 60x84 1/16. Друк офсетний
Ум.друк.арк. 2.0 Уч.вид.арк. 2.0 Тираж 100 Замов 521 Безкоштовно

Харківське міжвузівське арендне поліграфічне підприємство
310093, Харків, вул. Свердлова, 115