

На правах рукописи



Замараева Татьяна Михайловна

ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА
ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОУКСУСНОЙ И
ЗАМЕЩЁННОЙ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора
химических наук

Иваново – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор **Гейн Владимир Леонидович**

Официальные оппоненты:

Юровская Марина Абрамовна – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник;

Бельская Наталия Павловна – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Химико-технологический институт, кафедра технологии органического синтеза, профессор;

Юнникова Лидия Петровна – доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», кафедра общей химии, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «28» сентября 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.063.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7, тел. (4932)32-54-33, факс. (4932)32-54-33, E-mail: dissovvet@isuct.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 10 и на сайте по ссылке https://www.isuct.ru/sites/default/files/department/ighu/dissertacionnye-sovety/files/zamaraeva_tatyana_mihaylovna-04022020/dissertaciya_zamaraeva_t.m.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.063.07

Данилова Елена Адольфовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности.

В настоящее время поликомпонентные реакции успешно применяются в целенаправленном синтезе моноциклических и сложнопостроенных конденсированных гетероциклических систем (мостиковых, аннелированных, спироциклических). Особый интерес представляют исследования по расширению границ применимости известных многокомпонентных реакций за счёт вовлечения в них новых доступных субстратов и изучения их влияния на возможность новых направлений гетероциклизации. С этой точки зрения интересным объектом для исследования является ключевой метод получения производных дигидропиримидинов – реакция Биджинелли, вследствие большого синтетического потенциала данной реакции и проявляемого широкого спектра биологической активности её продуктов. Принимая во внимание, что направленное изменение структуры дигидропиримидинов, путём замены исходных составляющих классической реакции Биджинелли, может привести к изменению фармакологических свойств, в связи с этим становится актуальным поиск новых методов синтеза, а также реагентов, позволяющих осуществлять всестороннюю функционализацию пиримидинового цикла, что значительно расширит круг потенциально биологически активных соединений. В литературе основное внимание уделяется синтезу 5-алкоксикарбонилпроизводных пиримидина, полученных на основе эфиров ацетоуксусной кислоты и изучению их биологической активности. Значительно меньше работ посвящено изучению реакции Биджинелли в ряду амидов ацетоуксусной кислоты. Участие в реакции Биджинелли субстратов, содержащих оксалильную группу, изучено не достаточно, данные об использовании метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот носят единичный характер, а использование амидов ароилпировиноградных кислот в литературе не описано.

Препаративный интерес в синтезе продуктов реакции Биджинелли, а также других труднодоступных азотсодержащих гетероциклов и конденсированных систем из гетероциклов путем *one-pot* реакций представляет натриевая соль диэтилоксалилацетата.

В связи с вышесказанным, исследование, направленное на изучение возможности использования функциональных производных ацетоуксусной и замещённой пировиноградной кислот в поликомпонентных реакциях в синтезе гетероциклов, реализация которой позволит расширить круг потенциально биологически активных соединений и создаст предпосылки для возможности формирования на их основе конденсированных систем из гетероциклов, а также на разработку методов их гетероциклизации, является актуальным и может найти применение в решении одной из важнейших проблем органической и медицинской химии – разработка научных подходов к созданию новых практически значимых классов органических соединений.

Цель работы.

Разработка фундаментальных основ синтеза функционализированных пиримидинов, тетраолопиримидинов, тетраолохиназолинов, пиранопиразолов и

спиросоединений, обладающих потенциально практически важными фармакологическими свойствами, при помощи поликомпонентных реакций на основе функциональных производных ацетоуксусной и замещённой пировиноградной кислот.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

- осуществить синтез и изучить особенности строения карбамоилпроизводных пиримидинов и конденсированных систем из гетероциклов трёхкомпонентной реакцией Биджинелли, используя в качестве исходных субстратов амиды ацетоуксусной кислоты или циклические 1,3-дикетоны, арилальдегиды, мочевины или её аналоги;
- изучить трёхкомпонентную реакцию метиловых эфиров ацил(гетароил)пировиноградных кислот, ароматических альдегидов и мочевины (тиомочевины, 5-аминотетразола моногидрата);
- исследовать применимость натриевой соли диэтилоксалилацетата в реакции Биджинелли для синтеза тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов и их аннелированных производных;
- изучить особенности реакции Биджинелли с участием амидов бензоилпировиноградной кислоты;
- показать возможность использования в поликомпонентных реакциях натриевой соли диэтилоксалилацетата в качестве синтона для синтеза этоксикарбонилзамещённых дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов, спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразолов], спиро[индолин-3,2'-хинолинов];
- изучить структурные особенности синтезированных соединений и возможность образования конденсированных систем из гетероциклов на их основе;
- осуществить оценку биологической активности ряда синтезированных соединений.

Научная новизна.

Выявлены особенности реакции Биджинелли на основе функциональных производных ацетоуксусной и замещённой пировиноградной кислот.

Образование 5-карбамоилпроизводных пиримидина в трёхкомпонентной реакции *N*-арил(*N,N*-диалкил)амидов ацетоуксусной кислоты с ароматическим альдегидом и мочевиной или тиомочевиной протекает без растворителя и катализатора. Показана возможность функционализации тетрагидропиримидинового цикла в данных условиях за счёт вовлечения в реакцию субстратов: *N*-метилмочевины, *N*-метил- и *N*-фенилтиомочевины, цианогуанидина. Установлено региоселективное протекание реакции с образованием *N*(3)-метил-, *N*(3)-фенил- и 2-цианоиминозамещённых пиримидинов.

Впервые взаимодействием *N*-арил(*N,N*-диэтил)амидов ацетоуксусной кислоты с салициловым альдегидом и мочевиной (тиомочевиной, *N*-фенилтиомочевиной) получены производные метанобензооксадиазоцина. Доказано влияние катализатора, растворителя, строения амида ацетоуксусной кислоты на структуру образующегося продукта.

На основании исследования пространственного строения тетразолопиримидинов, содержащих в своём составе *N,N*-диалкиламидную группу, и производного тетразолопиримидина с оксиэтиленовым фрагментом установлено, что трёхкомпонентная реакция *N,N*-диалкиламидов ацетоуксусной кислоты с ароматическим альдегидом или формил-подандом и 5-аминотетразолом моногидратом в условиях отсутствия растворителя и катализатора протекает региоселективно с образованием 1,4-дигидропроизводных. Показано влияние структурных особенностей *N,N*-диалкиламидов ацетоуксусной кислоты на направление протекания реакции. Предложена схема образования *N,N*-диметил-2-(7-арил-6,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-илиден)ацетамидов.

Впервые доказано, что взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с ариальдегидами и мочевиной или тиомочевиной в метаноле приводит к недегидратированным продуктам – метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатам. Установлено, что в данных условиях реакция протекает диастереоселективно.

Обнаружена четырёхкомпонентная реакция Биджинелли, позволяющая получать недегидратированные продукты с одновременным метилированием третичной гидроксильной группы, что позволит существенно расширить границы использования реакции Биджинелли для синтеза биологически активных соединений.

Разработан общий метод синтеза замещённых тетразолопиримидинов, содержащих в своей структуре γ -дикарбонильный фрагмент. Показано влияние растворителя на структуру образующихся продуктов.

Проведена модернизация реакции Биджинелли и впервые предложено использовать натриевую соль диэтилоксалилацетата в синтезе диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов в качестве альтернативного соединения щавелевоуксусному эфиру, а также впервые продемонстрирована возможность использования в реакции Биджинелли амидов бензоилпировиноградной кислоты.

Обнаружено, что натриевая соль диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты является удобным субстратом для введения этоксикарбонильных групп в структуру тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, дигидропирано[2,3-*c*]пиразола, спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразола], спиро[индолин-3,2'-хинолина], за счёт которых будет возможна дальнейшая химическая модификация указанных гетероциклических систем.

Определены особенности реакционной способности тетрагидропиримидина и дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидинов, содержащих в структуре γ -дикарбонильный фрагмент. Установлена возможность образования конденсированных систем из гетероциклов в реакциях с этилхлорацетатом, моно- и бинуклеофильными реагентами, фенилизоцианатом. Определено влияние заместителя в 6 положении метил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов на структуру образующихся продуктов в реакциях с моонуклеофильными реагентами. Впервые подтверждено, что 9-арил-8-ароил(фуран-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-оны, полученные реакцией метил 7-арил-6-ароил(фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-

a]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом, в кристаллическом состоянии находятся преимущественно в лактамной таутомерной форме. Показана роль соотношения реагентов в реакции метил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с фенилизоцианатом на структуру образующихся продуктов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты диссертационного исследования дополняют имеющиеся теоретические представления в органической химии о синтезе функционализированных гетероциклических систем на основе поликомпонентных реакций, их реакционной способности и путях практического применения.

Раскрыты возможности использования амидов ацетоуксусной кислоты, циклических 1,3-дикетонов, эфиров и амидов ароилпировиноградных кислот, натриевой соли диэтилоксалилацетата в качестве удобных синтонов для поликомпонентных реакций в синтезе замещённых пиримидинов, тетразолопиримидинов, тетразолохиназолинов, пиранопиразолов и спиросоединений на их основе.

Разработаны общие, простые, хорошо воспроизводимые одnoreакторные методики синтеза *N*,6-диарил-4-метил-2-оксо(тиоксо-, цианоимино)-, 6-арил-4-метил-*N,N*-диэтил-2-тиоксо-, *N*,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-, *N*,6-диарил-4-метил-3-метил(фенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов; *N*-арил(*N,N*-диэтил)-2-метил-4-оксо(тиоксо)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамидов и их *N*(3)-фенилпроизводных; метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси(метокси)-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов; алкил 7-арил-6-ацил(2-гетароил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов, 9-арил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов и их 6,6-диметилпроизводных; *N*,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксамидов; замещённых тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов и 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов, а также методики *one-pot* реакций получения замещённых 2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол-3-карбоксилатов, спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразол]-3'-карбоксилатов, спиро[индолин-3,2'-хинолин]-3',4'-дикарбоксилатов, что представляет практический интерес в синтезе потенциально биологически активных соединений.

Предложены методики и осуществлён синтез конденсированных систем: тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, пирроло[3,4-*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидина, тетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазина, имидазоло[1,5-*c*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Синтезировано 273 соединения. Проведен первичный скрининг биологической активности полученных соединений, среди которых выявлены вещества, обладающие анальгетической, противовоспалительной, гипогликемической и противомикробной активностью, которая находится на уровне или превосходит действие лекарственных препаратов, применяющихся в медицине. Выявлены некоторые закономерности между структурой соединений и их биологической активностью, которые могут

использоваться в целенаправленном синтезе биологически активных веществ рассмотренных групп.

Методы исследования.

В работе использованы современные методы органической химии и представления о реакционной способности органических соединений, позволяющие получать воспроизводимые и однозначные результаты. Для характеристики полученных соединений использовался комплекс физико-химических и спектральных методов анализа, элементный и рентгеноструктурный анализ.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием современных сертифицированных и поверенных приборов для определения структуры и чистоты полученных соединений, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов, их статистической обработкой. Фармакологический скрининг проводился на основе утвержденных стандартных методик.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.

Выбор направления диссертационного исследования, постановка цели и задач, формирование плана, обсуждение результатов, формулирование выводов проводилось совместно с научным консультантом. В диссертационной работе представлены, обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором проведен обзор и анализ данных литературы, выполнен химический эксперимент, осуществлена интерпретация, описание, систематизация результатов, обработаны и обобщены результаты биологических испытаний, оформлены научные статьи и заявки на патенты.

Положения, выносимые на защиту:

1. Строение карбамоилпроизводных пиримидинов полученных реакцией N-замещённых амидов ацетоуксусной кислоты, ароматических альдегидов и 1,3-бинуклеофилов.
2. Результаты изучения реакции метиловых эфиров ацил(гетароил)пировиноградных кислот, ароматических альдегидов и мочевины (тиомочевины, 5-аминотетразола моногидрата).
3. Результаты исследования возможности применения натриевой соли диэтилоксалилацетата в синтезе тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов и конденсированных систем из гетероциклов.
4. Синтез и строение амидов бензоилпировиноградной кислоты. Результаты изучения их химического поведения в реакции Биджинелли.
5. Изучение реакционной способности полученных соединений в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами.
6. Оценка биологической активности ряда синтезированных соединений.

Апробация результатов.

Основные положения и результаты диссертационной работы обсуждены на международных конференциях: «Образование и наука: современное состояние и перспективы развития» (г. Тамбов, 2013 г.); «Техническая химия. От теории к практике» (г. Пермь, 2014 г.); «Теоретические и прикладные вопросы науки и образования» (г. Тамбов, 2015 г.); всероссийских конференциях с международным

участием: «Современные проблемы химической науки и образования» (г. Чебоксары, 2012 г.), «Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России» (г. Чебоксары, 2013 г.), «Современные проблемы химической науки и фармации» (г. Чебоксары, 2015 г.), «Енамины в органическом синтезе» (Синтез и биологическая активность азотсодержащих соединений), посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева (1917-2003 гг.) (г. Пермь, 2017 г.); всероссийской конференции «Химия и технология гетероциклических соединений» (г. Уфа, 2017), а также на ежегодных научно-практических конференциях, проводимых ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (г. Пермь, 2012-2019 гг.); ФГБОУ «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (г. Пермь, 2011, 2012, 2014 гг.).

Публикации.

Основные результаты диссертационной работы представлены в 51 публикации, из них 34 статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 17 статей в сборниках. Получены 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объём работы.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (главы 2, 3), экспериментальной части (глава 4), изучения результатов биологической активности (глава 5), заключения, списка литературы, включающего 370 источников, из них 239 иностранных. Диссертация содержит 272 схемы, 71 рисунок, 18 таблиц, 1 приложение. Объём работы 441 страница.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (Обзор литературы)

В обзоре литературы представлены примеры поликомпонентных реакций, позволяющих получать четырёх-, пяти-, шестичленные гетероциклические соединения, конденсированные системы из гетероциклов, спиросоединения, подтверждающие повышенный интерес к применению данного подхода в органической химии и свидетельствующие о перспективности его, как с теоретической, так и практической точек зрения.

ГЛАВА 2. ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОУКСУСНОЙ И ЗАМЕЩЁННОЙ ПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТ

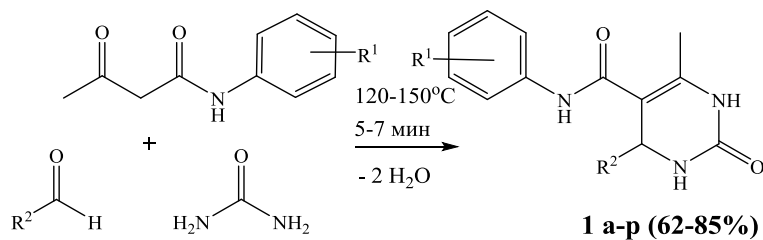
2.1 Синтезы на основе *N*-замещённых амидов ацетоуксусной кислоты

2.1.1 Синтез и строение *N*,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

С целью получения ранее неизвестных производных пиримидин-5-карбоксамидов и изучения их биологической активности нами разработан метод

синтеза *N*,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**1a-p**) на основе взаимодействия *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты, ароматических альдегидов и мочевины.

Схема 2.1



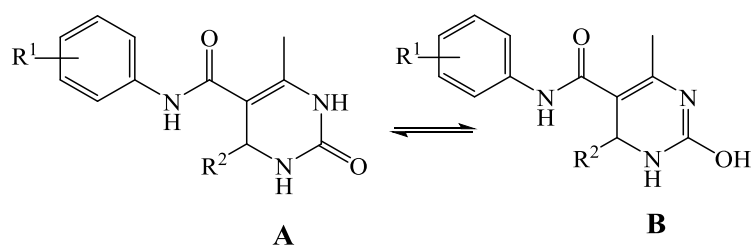
1 (a-p): R¹ = H (**a**), 2-CH₃ (**б** - **е**), 2,4-(CH₃)₂ (**ж**), 2-CH₃O (**з** - **л**), 2-Cl (**м** - **р**); R² = 4-C₆H₅C₆H₄ (**a**), 4-O₂NC₆H₄ (**б**), 2-ClC₆H₄ (**в**, **ж**, **и**, **о**), 3-FC₆H₄ (**г**, **к**), 2,5-(CH₃O)₂C₆H₃ (**д**), 2-FC₆H₄ (**е**, **л**), 4-HO-3-C₂H₅OC₆H₃ (**з**), H (**м**), 4-CH₃OC₆H₄ (**н**), 4-CH₃C₆H₄ (**п**), 3-O₂NC₆H₄ (**р**).

Соединения (**1a-p**) – бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений ряда **1** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп CON (1676-1688 см⁻¹) и лактамной (1704-1720 см⁻¹), связей N–H (3168-3432 см⁻¹) и C=C (1600-1620 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**1a-p**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдаются синглет группы CH₃-4 (1.78-2.20 м.д.), дублеты Н-6 (5.05-5.70 м.д.) и Н-1 (6.77-7.80 м.д.) *J*_{1,6} 1.8-2.4 Гц, уширенный синглет Н-3 (7.85-8.93 м.д.), синглет протона амидной группы (8.68-9.80 м.д.). Положение сигнала Н-1 было установлено в серии экспериментов с подавлением сигналов NH боковой цепи, Н-1 и Н-3. При подавлении резонансной частоты Н-1 сигнал Н-6 записывается в виде синглета.

Схема 2.2



В ДМСО наблюдается уширенный синглет Н-3, что, вероятно, обусловлено наличием близко расположенных сигналов ОН и NH, что показывает возможность существования соединений в двух таутомерных формах (**A**, **B**).

Структура соединения (**1и**) доказана методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (Рис. 1).

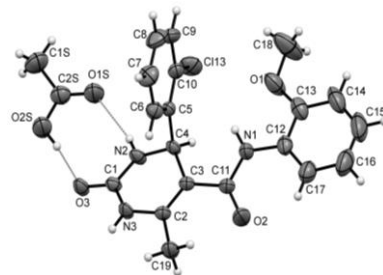


Рис. 1. Структура соединения (**1и**) по данным РСА

2.1.2 Синтез и строение *N*,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

Продолжая изучение возможностей реакции Биджинелли в ряду амидов ацетоуксусной кислоты, с целью исследования влияния наличия заместителя в мочевины на протекание реакции и получения ранее неизвестных *N*-замещённых

тетрагидропиримидин-2-онов нами в реакцию с *N*-ариламидом ацетоуксусной кислоты и ароматическим альдегидом в аналогичных условиях была вовлечена *N*-метилмочевина. Установлено, что реакция протекает в течение 10-15 мин с образованием *N*,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**2а-п**).

Схема 2.3

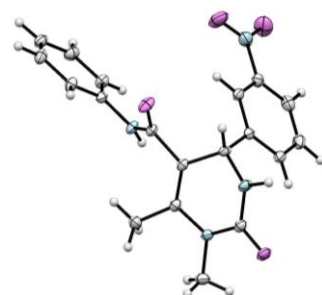
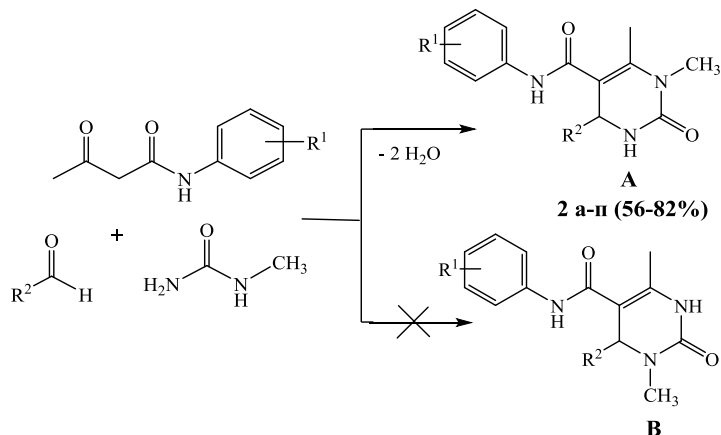


Рис. 2. Структура соединения (**2д**) по данным РСА

2 (а-п): $R^1 = \text{H}$ (**а - и**), 2- CH_3 (**к, л**), 2- Cl (**м - п**); $R^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**а**), 4- FC_6H_4 (**б**), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (**в**), 4- ClC_6H_4 (**г**), 3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**д, м**), 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**е**), пиридин-3-ил (**ж, к, п**), 3- BrC_6H_4 (**з**), 4- BrC_6H_4 (**и**), 2- ClC_6H_4 (**л, н**), 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**о**).

Структура соединений ряда **2** установлена на основании анализа данных ИК-, ЯМР ^1H , масс-спектров, РСА (Рис. 2). Данные ЯМР ^1H спектров и РСА свидетельствуют о том, что реакция протекает региоселективно и, в качестве единственных продуктов, образуются соединения структуры **А** (Схема 2.3).

2.1.3 Синтез и строение *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

С целью получения ранее неизвестных производных пиримидин-2-тионов, установления их пространственного строения и изучения их биологической активности взаимодействием *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты, ароматических альдегидов и тиомочевины нами осуществлён синтез новых *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**3а-я**).

Схема 2.4

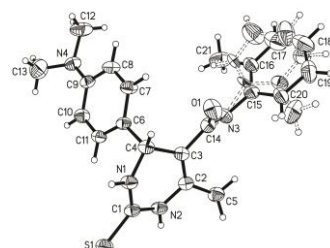
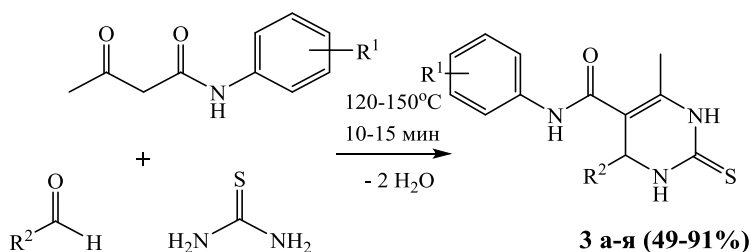


Рис. 3. Структура соединения (**3е**) по данным РСА

3 (а-я): $R^1 = \text{H}$ (**а - в**), 2- CH_3 (**г - р**), 2,4- $(\text{CH}_3)_2$ (**с - ц**), 2- Cl (**ч - я**); $R^2 = 2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**а**), 3- BrC_6H_4 (**б**), 4- $\text{HO-3-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_3$ (**в**), 4- FC_6H_4 (**г, э**), 4- $\text{CH}_3\text{OOC}_6\text{H}_4$ (**д, т**), 4- $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**е**), 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**ж**), 4- BrC_6H_4 (**з, ш**), 2- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**и**), 4- HOC_6H_4 (**к, я**), 4- ClC_6H_4 (**л**), 2- FC_6H_4 (**м, ц**), 3,4- $(\text{CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**н**), 2,5- $(\text{CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**о, ы**), тиофен-2-ил (**п, ф**), пиридин-3-ил (**р, у, ю**), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ (**с**), 3- FC_6H_4 (**х, ч**), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**ш**).

Соединения (**3а-я**) - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этиловом спирте, нерастворимые в воде, толуоле, бензоле.

В ИК спектрах соединений ряда **3** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями группы CON (1656-1688 см⁻¹), связей N–H (3120-3410 см⁻¹), C=C (1596-1630 см⁻¹), C=S (1170-1216 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**3а-я**), кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, наблюдаются синглет группы CH₃-4 (1.83-2.18 м.д.), дублеты Н-6 (5.19-6.02 м.д.) и Н-1 (8.89-9.75 м.д.) J_{1,6} 1.8-3.3 Гц, синглет протона амидной группы (8.83-9.49 м.д.), уширенный синглет Н-3 (9.69-10.10 м.д.).

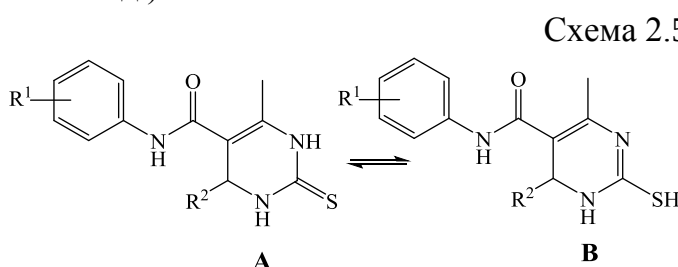
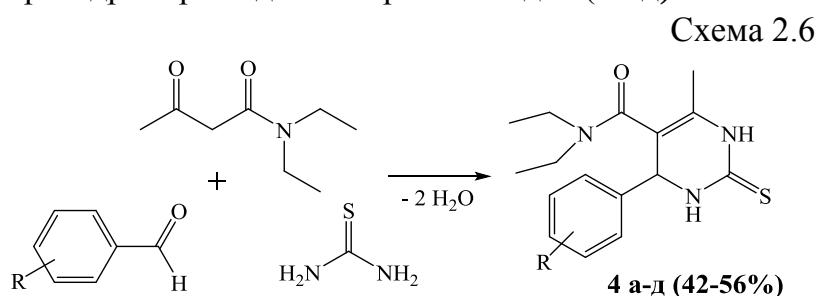


Схема 2.5 Данные ЯМР ¹H спектров полученных соединений свидетельствуют о существовании соединений в растворе ДМСО в двух таутомерных формах **A** и **B**.

Структура соединений (**3х, 3э**) дополнительно доказана спектрами ЯМР ¹³C в ДМСО-*d*₆. Анализ данных масс-спектров соединений (**3а, 3б, 3в, 3с**) подтверждают структуру соединений. Структура соединения (**3е**) доказана методом РСА (Рис. 3).

2.1.4 Синтез и строение 6-арил-4-метил-*N,N*-диэтил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

Установлено, что выдерживание смеси *N,N*-диэтиламида ацетоуксусной кислоты, тиомочевины и ариальдегида при 120-150°C без растворителя в течение 10-15 мин приводит к образованию 6-арил-4-метил-*N,N*-диэтил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**4а-д**).



4 (а-д): R = 3-CH₃O (**а**), 3-O₂N (**б**), 4-F (**в**), 3-HO (**г**), 3-Br (**д**).

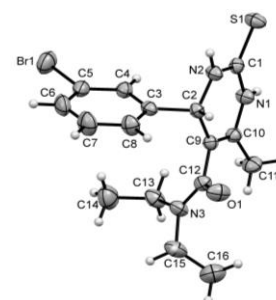


Рис. 4. Структура соединения (**4д**) по данным РСА

Соединения (**4а-д**) - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, этиловом спирте, нерастворимые в воде.

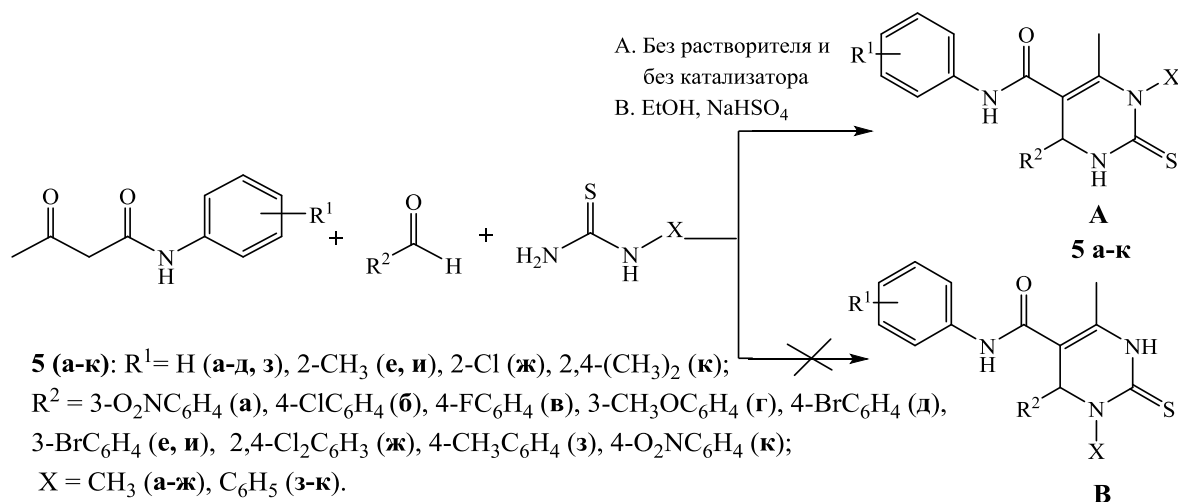
Структура соединений ряда **4** установлена на основании анализа данных ИК и ЯМР ¹H спектров, структура соединения (**4д**) также подтверждена методами масс-спектрометрии и РСА (Рис. 4).

2.1.5 Синтез и строение *N*,6-диарил-4-метил-3-метил(фенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

С целью изучения влияния заместителя в тиомочевине на протекание данной реакции, получения ранее неизвестных соединений в ряду *N*-замещённых-2-тиоксотетрагидропиримидина, исследования их пространственного строения, биологической активности нами было изучено взаимодействие *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты с ароматическим альдегидом и *N*-метил- и *N*-фенилтиомочевинной.

Установлено, что реакция протекает без растворителя и катализатора в течение 2-12 мин при 120-150°C с образованием *N*,6-диарил-4-метил-3-метил(фенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**5а-к**) с выходами (следовые количества-69%) (Метод А). Осуществление реакции в условиях кипячения реагентов в этаноле в присутствии натрия гидросульфата в течение 20-60 минут приводит к получению продуктов с такой же структурой, но с большими выходами 39-81% (Метод В).

Схема 2.7



Соединения (**5а-к**) - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании - в уксусной кислоте, этаноле, нерастворимые в воде.

Структура соединений установлена на основании спектров ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C и РСА (Рис. 5, Рис. 6). Данные ЯМР ¹H спектров и РСА свидетельствуют о том, что реакция протекает региоселективно и, в качестве единственных продуктов, образуются соединения структуры **А** (Схема 2.7).

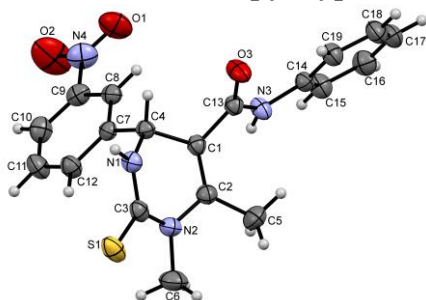


Рис. 5. Структура соединения (**5а**) по данным РСА

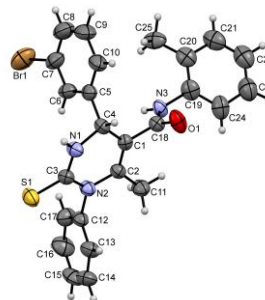
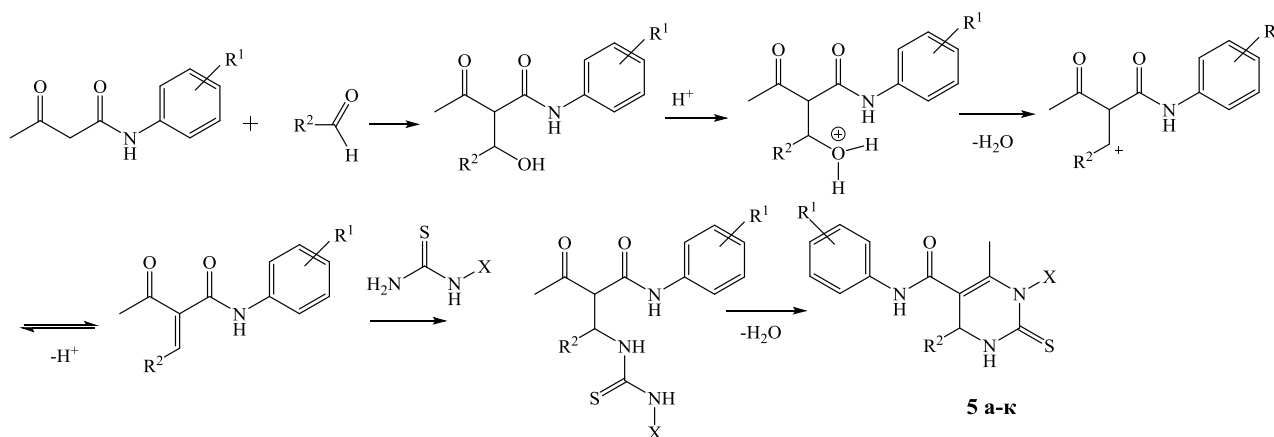


Рис. 6. Структура соединения (**5и**) по данным РСА

Предположительно, данная реакция протекает по следующей схеме:

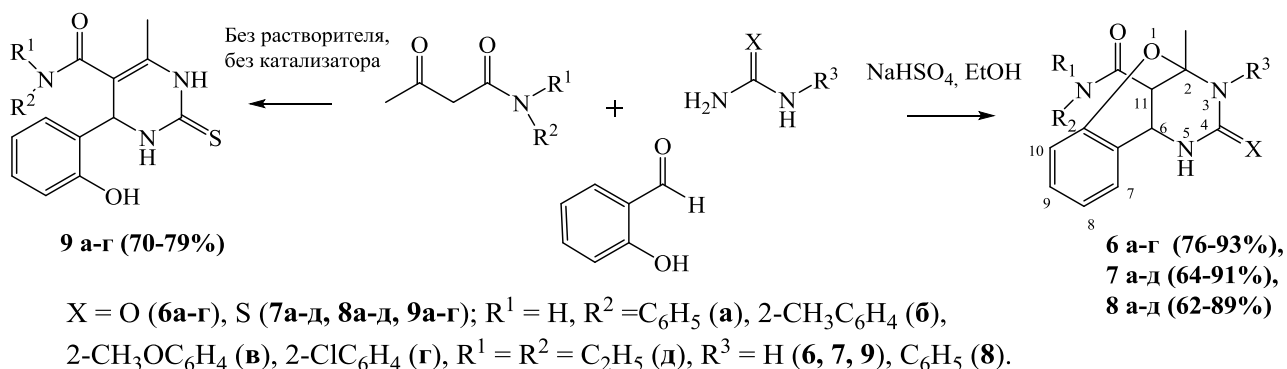
Схема 2.8



2.1.6 Синтез и строение *N*-арил(*N,N*-диэтил)-2-метил-4-оксо(тиоксо)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамидов и их *N*-фенилпроизводных

Мы изучили трёхкомпонентную реакцию *N*-арил(*N,N*-диэтил)амидов ацетоуксусной кислоты, салицилового альдегида и мочевины (тиомочевины, *N*-фенилтиомочевины) при кипячении в этаноле в течение 1 часа в присутствии NaHSO₄ в качестве катализатора. Согласно данным ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА установлено, что единственными продуктами в данных условиях являются *N*-арил(*N,N*-диэтил)-2-метил-4-оксо(тиоксо)-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамиды (**6а-г**, **7а-д**) и 3-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамиды (**8а-д**).

Схема 2.9



Осуществление данной реакции без растворителя и катализатора приводит к *N*-арил-6-(2-гидроксифенил)-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидам (**9а-г**), спектры ЯМР ¹H которых аналогичны описанным для (**3 а-я**), синглет ОН группы наблюдается в области ароматических протонов (6.73-7.96 м.д.).

Полученные результаты РСА соединений (**6б**, **7а**, **7д**, **8в**) находятся в полном согласии с предложенной структурой (Рис. 7, Рис. 8, Рис. 9, Рис. 10).

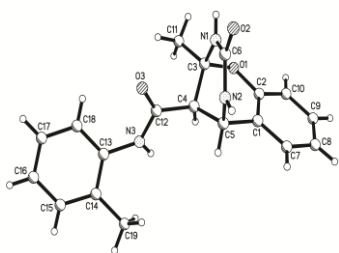


Рис. 7. Структура соединения (6б)
по данным РСА

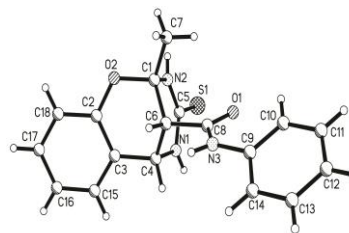


Рис. 8 Структура соединения (7а)
по данным РСА

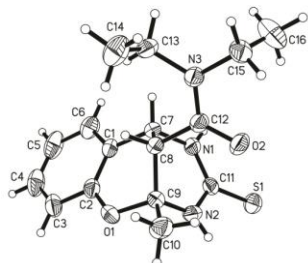


Рис. 9. Структура соединения (7д)
по данным РСА

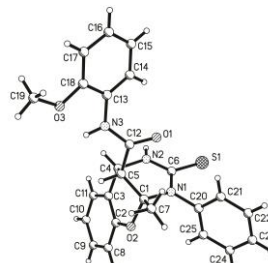


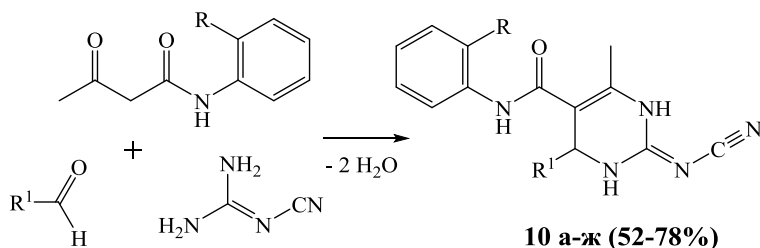
Рис. 10. Структура соединения (8в)
по данным РСА

2.1.7 Синтез и строение *N*,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов

В литературе приводятся противоречивые данные о строении продуктов реакции Биджинелли, полученных реакцией β -кетозэфиров, ароматических альдегидов и цианоганидина.

С целью получения ранее неизвестных производных пиримидина представлялось целесообразным изучить данную реакцию в ряду амидов ацетоуксусной кислоты.

Схема 2.10



10 (а-ж): R = H (**а-г**), CH₃ (**д, е**), CH₃O (**ж**); R¹ = C₆H₅ (**а**), 2-ClC₆H₄ (**б**), 3-CH₃OC₆H₄ (**в**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**г, ж**), пиридин-3-ил (**д**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**е**).

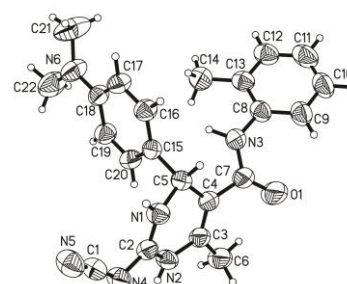


Рис. 11. Структура соединения (10е) по данным РСА

Полученные результаты РСА соединения (10е) (Рис. 11) свидетельствуют об образовании 2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов в реакции *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты, ариальдегидов и цианоганидина в условиях выдерживания реагентов при 120-150°C в течение 5-7 мин.

Соединения (**10а-ж**) - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этаноле, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений (**10а-ж**) наблюдаются полосы поглощения при 2288 см⁻¹ и 1640-1642 см⁻¹, которые относятся к валентным колебаниям C≡N и C=NH,

соответственно, а также полосы валентных колебаний амидной группы и связей N–H, C=C. Спектры ЯМР ^1H подтверждают структуру соединений (**10а-ж**). Структура соединений (**10а**, **10б**) дополнительно подтверждена спектрами ЯМР ^{13}C в ДМСО- d_6 и масс-спектрами.

2.1.8 Синтез и строение тетразолопиримидинов, содержащих в своём составе *N,N*-диалкиламидную группу. Строение поданда, функционализированного фрагментом 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина

Нами на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 12, Рис. 13) подтверждено региоселективное протекание реакции *N,N*-диэтил(*N*-арил)амидов ацетоуксусной кислоты с 5-аминотетразолом моногидратом (5-АТ) и ароматическим альдегидом или формил-подандом в условиях сплавления при 120-150°C без катализатора и растворителя с образованием 1,4-дигидропроизводных.

Схема 2.11

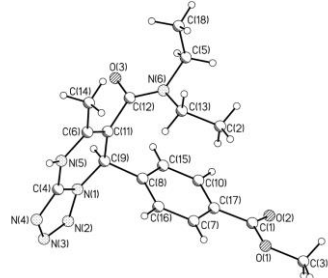
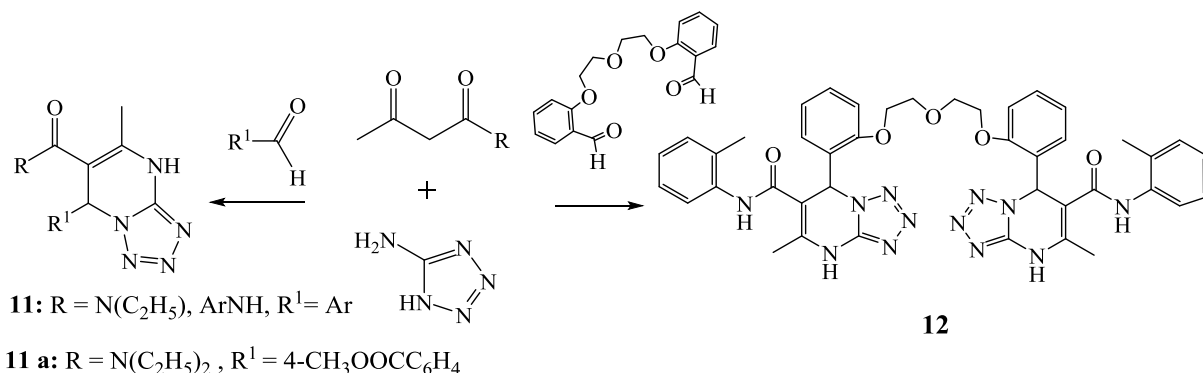


Рис. 12. Структура соединения (**11a**) по данным РСА

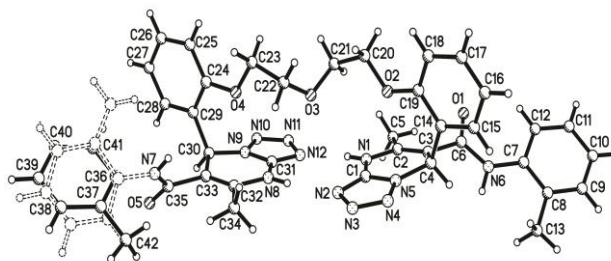
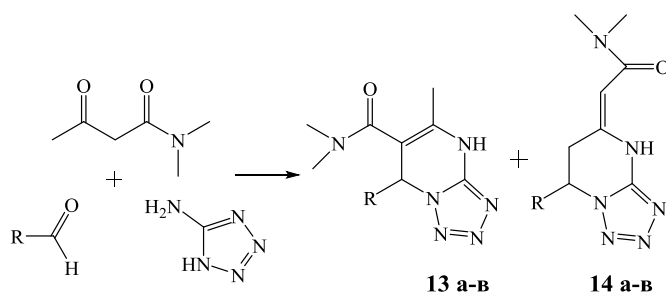


Рис. 13. Структура соединения (**12**) по данным РСА

Впервые обнаружено, что введение в реакцию с ароматическим альдегидом и 5-АТ *N,N*-диметиламида ацетоуксусной кислоты в аналогичных условиях приводит к образованию, наряду со стандартными продуктами реакции (**13а-в**), *N,N*-диметил-2-(7-арил-6,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*))илиден)ацетамидов (**14а-в**).

Схема 2.12



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**а**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**б**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**в**).

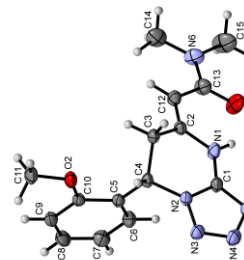
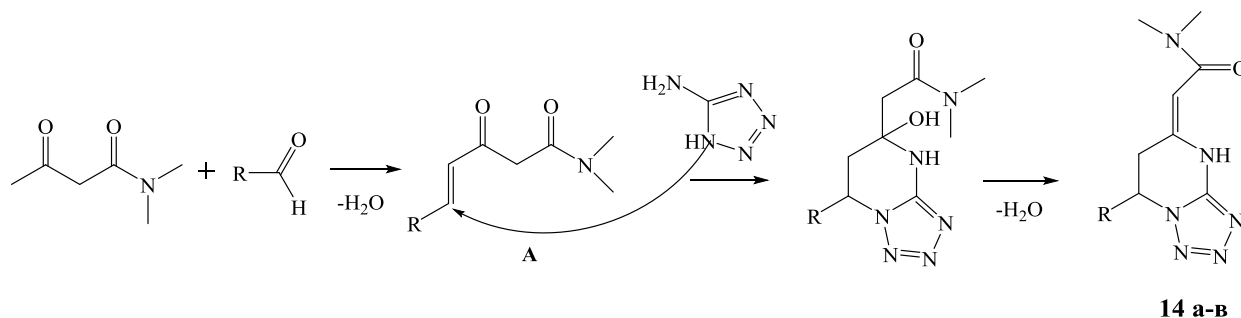


Рис. 14. Структура соединения (**14б**) по данным РСА

Строение аномального продукта данной реакции было доказано данными РСА (Рис. 14). Вероятно, образование соединений (**14 а-в**) протекает по следующей схеме:

Схема 2.13



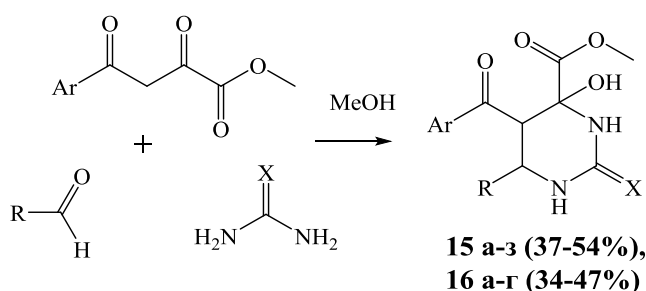
2.2 Синтезы на основе эфиров ацилпировиноградных кислот

Проведённые нами исследования реакции Биджинелли, в которой в качестве β -дикарбонильного субстрата выступали амиды ацетоуксусной кислоты, показали богатые препаративные возможности изучаемой реакции. Продолжая исследования в данном направлении, представляло интерес использовать в качестве β -дикарбонильной системы в реакции Биджинелли эфиры ацилпировиноградных кислот, которые отличаются от эфиров ацетоуксусной кислоты тем, что содержат α,γ -дикарбонильную систему по отношению к сложноэфирной группе, что должно привести к более высокой реакционной способности полученных на их основе функционализированных пиримидинов.

2.2.1 Синтез и строение метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов

Нами впервые обнаружено, что трёхкомпонентная реакция метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот, ароматического альдегида и мочевины или тиомочевины в метаноле приводит к метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатам (**15а-з**, **16а-г**).

Схема 2.14



15(а-з), 16(а-г): R = 4-CH₃OC₆H₄ (**а**), 4-FC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**г**), 4-НОС₆H₄ (**д**), 3-CH₃OC₆H₄ (**е**), 4-(CH₃)₂CHC₆H₄ (**ж**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**з**);
Ar = C₆H₅ (**а-в**, **д-ж**); 4-CH₃C₆H₄ (**г**, **з**); X = O (**15а-з**); S (**16а-г**).

Полученные соединения - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений (**15а-з**, **16а-г**) является наличие, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп,

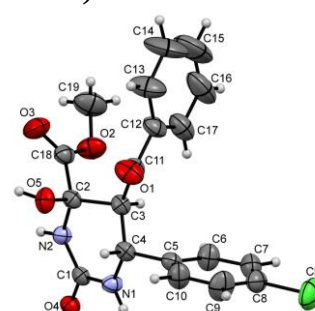


Рис. 15. Структура соединения (**15г**) по данным РСА

синглетов групп CH_3OCO (2.79-3.23 м.д.) и OH в 4 положении гетероцикла (6.17-6.82 м.д.), дублетов H-5 и H-6 (4.25-4.52 м.д. и 4.88-5.28 м.д. J 12 Гц), уширенных синглетов H-1 (6.64-6.95 м.д. (**15a-з**); 8.39-8.70 м.д. (**16a-г**)) и H-3 (7.00-7.33 м.д. (**15a-з**); 8.81-8.93 м.д. (**16a-г**)).

Структура соединений также подтверждена спектрами ЯМР ^{13}C в $\text{DMSO}-d_6$.

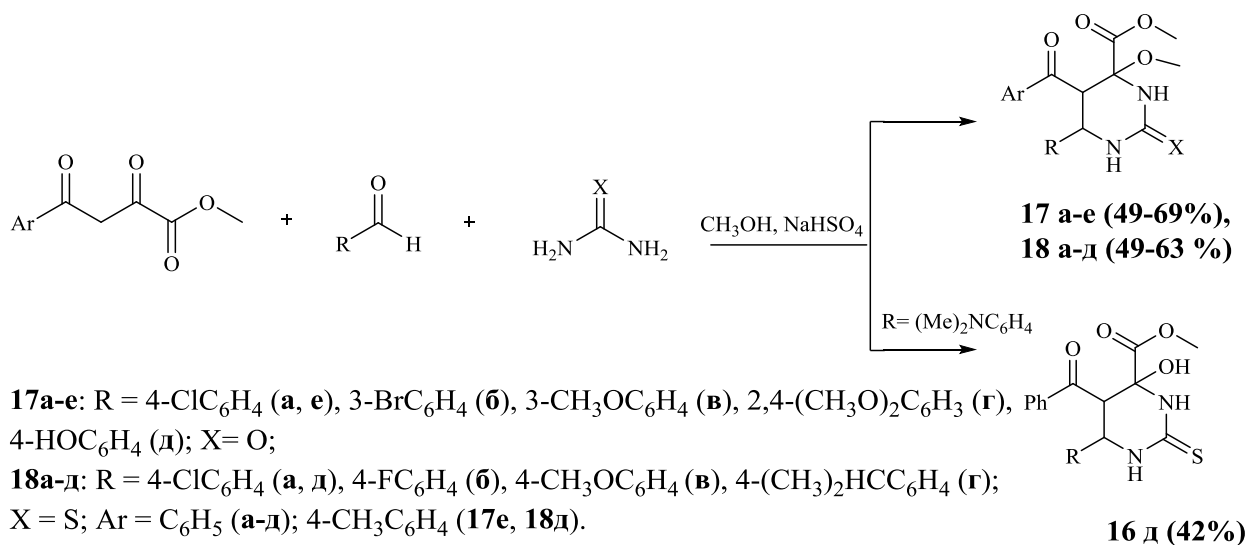
Наличие трёх хиральных центров предполагает образование четырёх пар энантиомеров. На основании ЯМР ^1H спектров можно утверждать, что в данных условиях реакция протекает диастереоселективно с образованием рацемической смеси энантиомеров. Пространственная структура соединения (**15в**) была установлена методом РСА (Рис. 15).

2.2.2 Синтез и строение метил 6-арил-5-ароил-4-метокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов (Четырёхкомпонентная реакция Биджинелли)

С целью изучения влияния катализатора на протекание исследуемой реакции нами было изучено взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и мочевины или тиомочевины в метаноле в присутствии натрия гидросульфата.

Установлено, что в данном случае протекает не стандартная реакция Биджинелли, а наблюдается четырёхкомпонентный синтез с образованием продукта с метилированной третичной гидроксильной группой, о чём свидетельствует выделение в качестве единственных продуктов метил 6-арил-5-ароил-4-метокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов (**17a-д**, **18a-г**). В случае использования 4-(диметиламино)бензальдегида в данной реакции было выделено 4-гидроксипроизводное (**16д**), использование в опыте двойного количества катализатора не привело к метилированию целевого продукта.

Схема 2.15



Методом РСА было установлено пространственное строение соединений **17г** (Рис. 16), **18a** (Рис. 17), **16д** (Рис. 18).

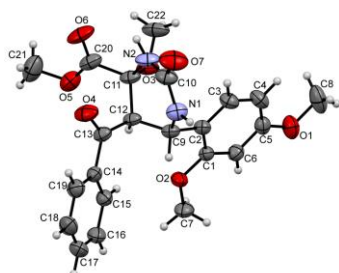


Рис. 16. Структура соединения (17с) по данным РСА

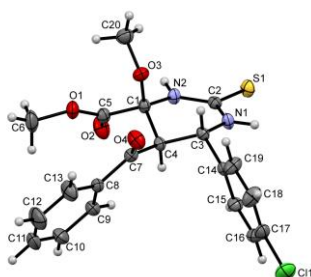


Рис. 17. Структура соединения (18а) по данным РСА

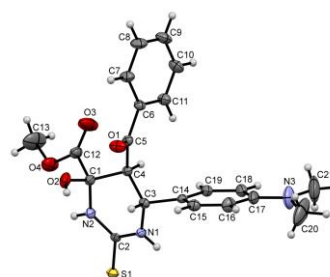


Рис. 18. Структура соединения (16д) по данным РСА

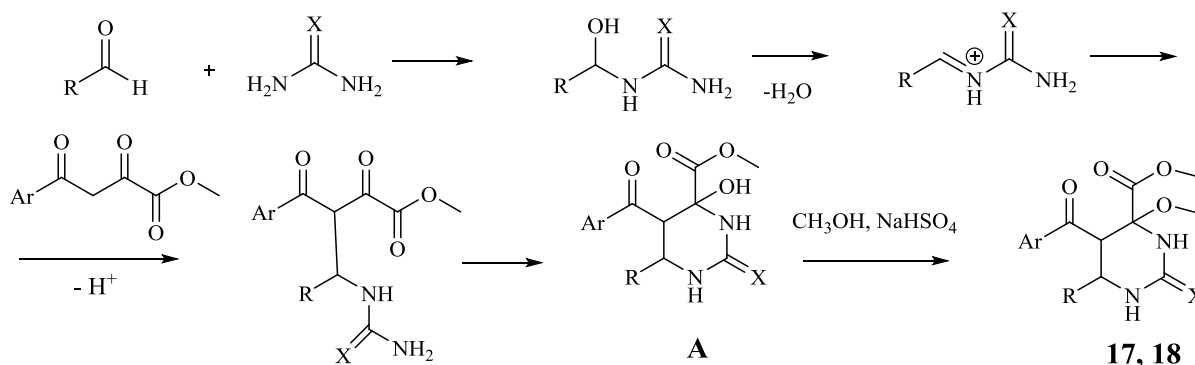
Полученные соединения (17, 18) - бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений (17а,б, 18а) наблюдаются полосы групп CH_3OCO ($1731\text{--}1741\text{ см}^{-1}$), CO ($1676\text{--}1687\text{ см}^{-1}$), связи N--H ($3169\text{--}3430\text{ см}^{-1}$), для соединения 18а дополнительно наблюдается полоса C=S в области 1400 см^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H соединений рядов 17, 18 аналогичны спектрам соединений рядов 15, 16. В отличие от последних, в них присутствует сигнал CH_3O в 4 положении гетероцикла при 3.16-3.23 м.д. Структура соединений (17а, 17б, 18в) дополнительно доказана спектрами ЯМР ^{13}C в $\text{DMSO-}d_6$.

По-видимому, реакция протекает по схеме:

Схема 2.16



Вероятно, электроноакцепторные группы - метоксикарбонильная и бензоильная в положениях 4 и 5 гетероцикла стабилизируют структуру А.

Следует отметить, что замена метанола на этанол в данной реакции при вышеописанных условиях приводит к частичной переэтерификации метоксикарбонильной группы с этилированием гидроксильной группы в 4 положении цикла.

Схема 2.17

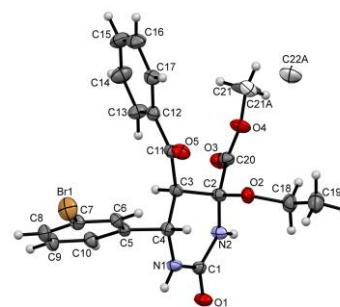
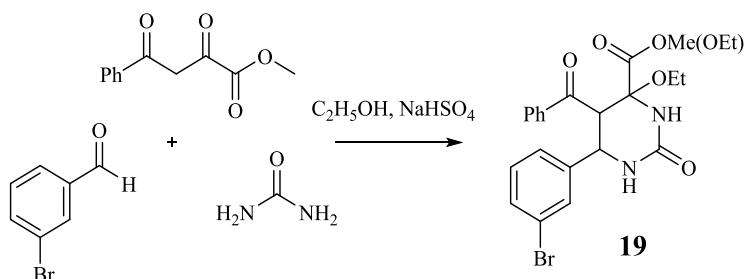


Рис. 19. Структура соединения (19) по данным РСА

Структура соединения (19) доказана методами ЯМР ^1H спектроскопии и РСА (Рис. 19). По данным РСА соотношение метоксикарбонильной группы к этоксикарбонильной группе составляет 2:1.

Использование изопропилового спирта в качестве растворителя не привело к процессу алкилирования, вероятно, вследствие стерических препятствий.

2.2.3 Синтез и строение алкил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов

Тетразолы и полученные на их основе конденсированные системы из гетероциклов представляют собой один из перспективных для изучения классов органических соединений. В медицинской практике широко используются лекарственные препараты, содержащие остаток тетразола, в качестве антигипертензивных (Лозартан, Вальсартан), диуретических (Азосемид), антибактериальных (Цефобид, Цефазолин), противотромботических (Цилостазол), аналептических (Коразол) средств. Несмотря на то, что среди производных тетразола уже найдено большое количество соединений с полезными свойствами, поиск потенциально биологически активных соединений на его основе и эффективных способов их получения является актуальным.

Нами разработан эффективный подход к синтезу замещённых тетразолопиримидинов, содержащих в своей структуре γ -дикарбонильный фрагмент, основанный на взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с ароматическим альдегидом и 5-аминотетразолом моногидратом (5-АТ).

Схема 2.18

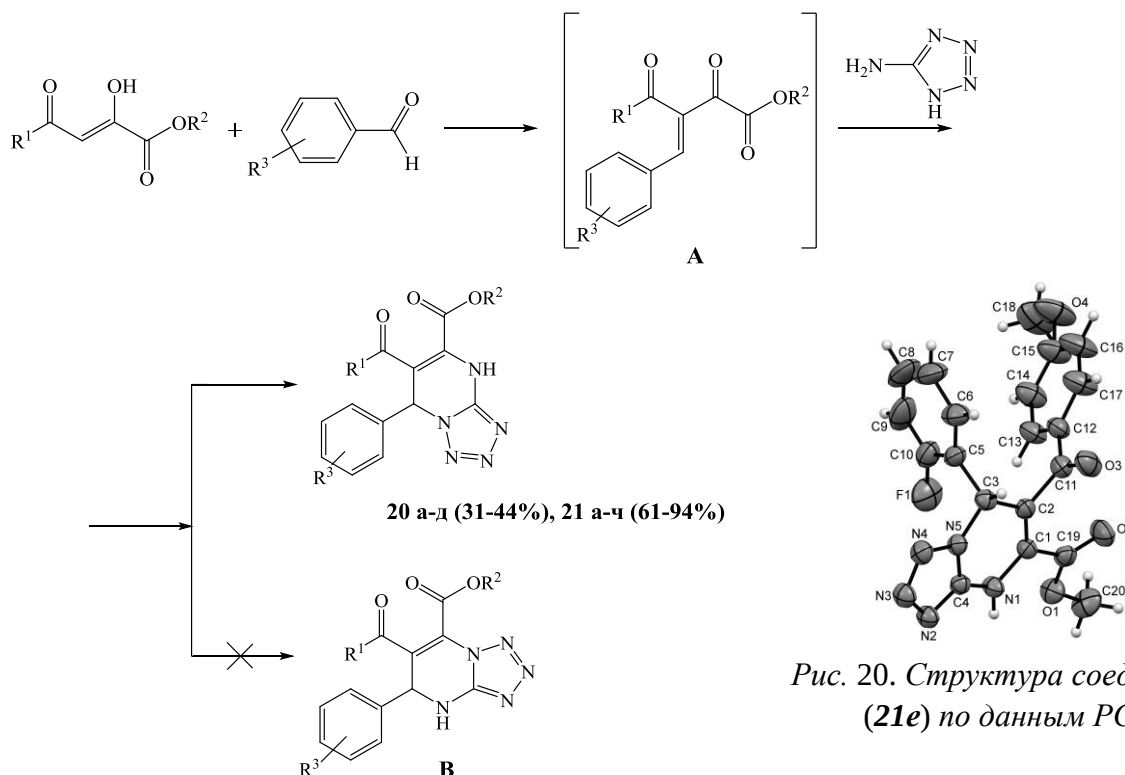


Рис. 20. Структура соединения (21e) по данным РСА

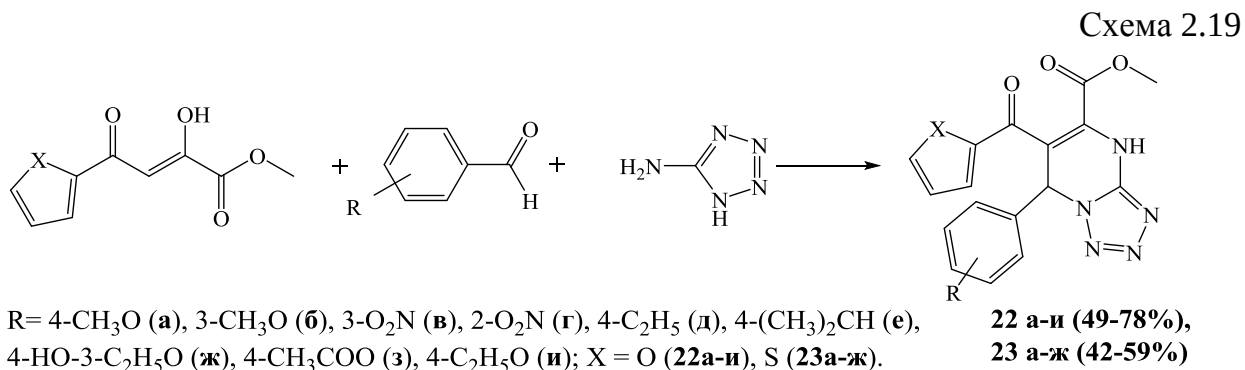
20: $R^1 = R^2 = CH_3$ (**а-д**), $R^3 = H$ (**а**), $2-CH_3O$ (**б**), $2,5-(CH_3O)_2$ (**в**), $4-Cl$ (**г**), $4-C_2H_5O$ (**д**).
21: $R^1 = 4-CH_3OC_6H_4$ (**а-е**), $4-C_2H_5OC_6H_4$ (**ж-к**), $4-HOC_6H_4$ (**л-н**), $4-ClC_6H_4$ (**о-х**), $3,4-(CH_3O)_2$ (**и**), $3-CH_3O$ (**ч**); $R^2 = CH_3$ (**а-с**, **ц**, **ч**), C_2H_5 (**т-х**), $R^3 = 3-CH_3O$ (**а**, **п**), $4-CH_3O$ (**б**, **о**, **ф**), $2-CH_3O$ (**в**, **м**), $3-HO$ (**г**), $4-Cl$ (**д**, **н**, **р**), $2-F$ (**е**), $3-CH_3O-4-HO$ (**ж**), $2-Cl$ (**з**), $4-O_2N$ (**и**), $4-F$ (**к**), H (**л**), $3-O_2N$ (**т**), $2,5-(CH_3O)_2$ (**у**), $4-CH_3$ (**с**, **х**, **ц**), $4-(CH_3)_3C$ (**ч**).

Данные ИК-, ЯМР ^1H , масс-спектров, РСА (Рис. 20) подтверждают предполагаемую структуру. Изомерная структура **B** не образуется, вероятно, вследствие меньшей термодинамической устойчивости 1,2-дигидропроизводных по сравнению с 1,4-дигидропроизводными. Это подтверждает и тот факт, что в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений отсутствует расщепление сигналов протонов в положениях 4,5, характерное для структуры **B**.

Установлено, что характер заместителя как в эфирах ароилпировиноградных кислот, так и в ароматических альдегидах не оказывают влияние на направление реакции. В тоже время выход образующихся соединений зависит в определенной степени от характера заместителя: повышение электроноакцепторных свойств, как в эфире, так и ароматическом альдегиде способствует повышению выхода соединений. Природа алкильного заместителя в сложноэфирной группе не оказывает влияния на выход образующихся соединений.

2.2.4 Синтез и строение метил 7-арил-6-(2-гетароил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов

С целью изучения влияния гетароильного заместителя в метиловом эфире пировиноградной кислоты на протекание данной реакции было исследовано взаимодействие метилового эфира 2-фураноилпировиноградной кислоты со смесью арилальдегида и 5-АТ и получены метил 7-арил-6-(фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилаты (**22а-и**), а также воспроизведен синтез метил 7-арил-6-(тиофен-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов (**23а-ж**) с целью сравнительного исследования влияния природы гетароильного заместителя на проявление биологической активности полученных тетразолопиримидинов.



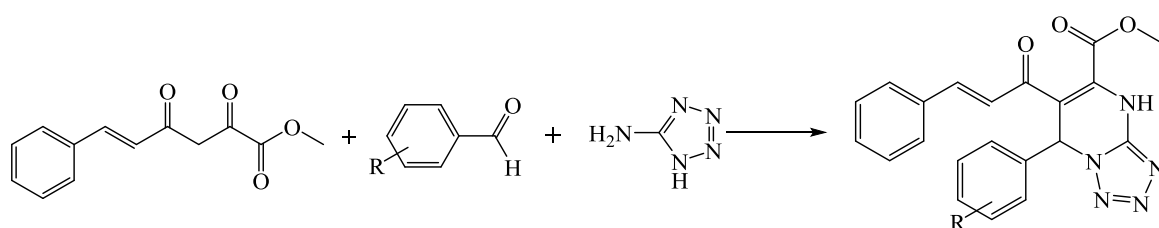
Структура соединений рядов **22**, **23** подтверждена спектрами ИК-, ЯМР ^1H , для соединений (**22в**, **22г**) дополнительно получены масс-спектры.

2.2.5 Синтез и строение метил 7-арил-6-циннамоил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов

С целью оценки влияния структурных особенностей β -дикарбонильного соединения на протекание процесса и получения новых конденсированных гетероциклических соединений в реакцию с 5-АТ и ароматическим альдегидом был вовлечён метиловый эфир циннамоилпировиноградной кислоты.

В ходе исследования установлено, что реакция протекает без растворителя и катализатора при выдерживании реагентов при 110-120°C в течение 5-10 минут с образованием ранее неизвестных метил 7-арил-6-циннамоил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов (**24а-и**), структура которых установлена спектрами ИК, ЯМР ^1H , а также масс-спектрами для соединений (**24а**, **24д**).

Схема 2.20



24(а-и): R = H (**а**), 2-CH₃O (**б**), 4-Cl (**в**), 3-O₂N (**г**), 4-C₂H₅O (**д**), 4-CH₃O (**е**), **24 а-и** (31-65%)
4-(CH₃)₂НС (**ж**), 2-Cl (**з**), 4-НО (**и**).

Проведение данной реакции в условиях кипячения в уксусной кислоте приводит к образованию, как и в случае метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот, недегидратированного продукта (**25**), структура которого установлена РСА (Рис. 21).

Схема 2.21

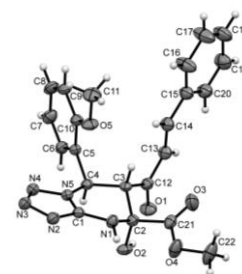
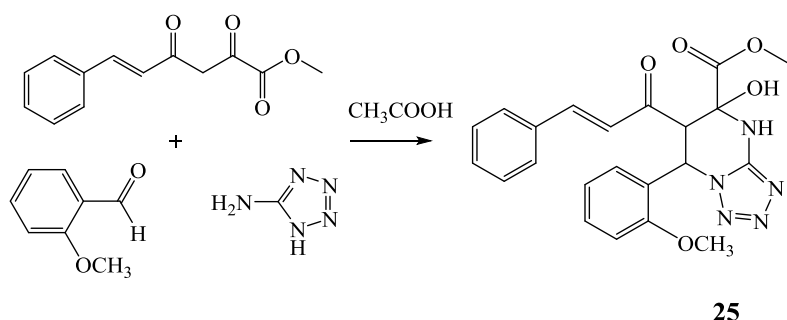


Рис. 21. Структура соединения (**25**) по данным РСА

2.3 Синтезы на основе циклических β -дикарбонильных соединений

Циклические β -дикарбонильные соединения широко используются в поликомпонентных реакциях. Доступность и высокая реакционная способность циклических 1,3-дикетонов делает их перспективными агентами в регио- и стереоселективных реакциях, что особенно важно в синтезе потенциально биологически активных веществ.

2.3.1 Синтез и строение 9-арил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов и их 6,6-диметилпроизводных

С целью поиска более эффективного способа получения гетероциклической системы тетразоло[5,1-*b*]хиназолина мы осуществили реакцию 5-АТ, ароматических

альдегидов и циклических β -дикетонов (1,3-циклогександион, димедон) в условиях сплавления. Установлено, что реакция протекает при 160-170°C в течение 10-12 минут без растворителя и катализатора с образованием 9-арил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов (**26a-г**) и их 6,6-диметилпроизводных (**27a-г**) с выходами 62-73% и 68-79%, соответственно, структура которых подтверждена ИК-, ЯМР ^1H спектроскопией, РСА (Рис. 22).

Схема 2.22

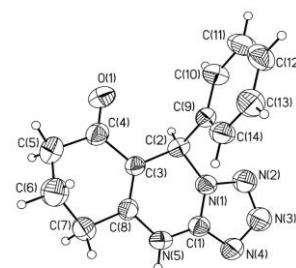
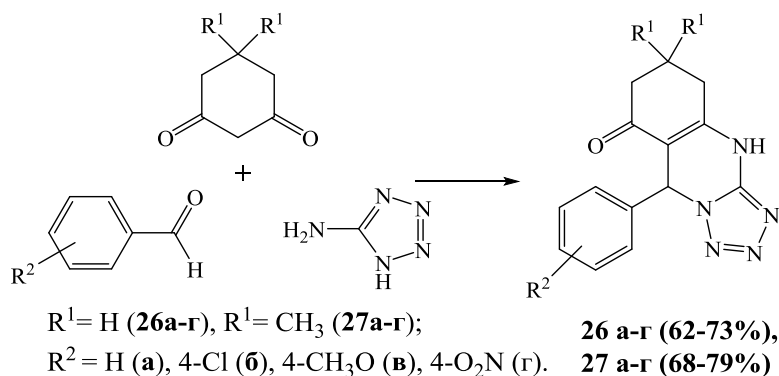


Рис. 22. Структура соединения (**26a**) по данным РСА

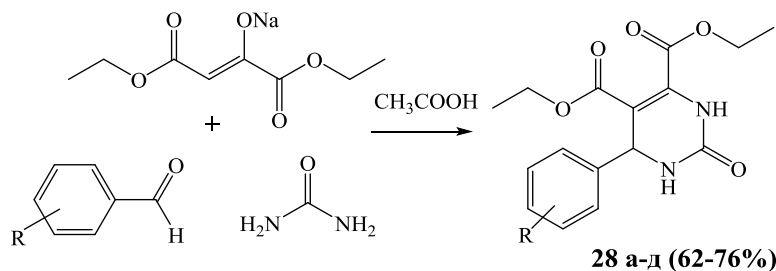
2.4 Натриевая соль диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты как удобный реагент в поликомпонентных реакциях

С целью поиска новых возможных субстратов для поликомпонентных реакций, функциональных производных замещённой пировиноградной кислоты, следует отметить, что аналогичным по своей структуре является диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты. Ввиду того, что диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты является некристаллическим соединением, что в определенной степени затрудняет его использование в синтезах, нами в качестве производного диэтилового эфира щавелевоуксусной кислоты была выбрана его натриевая соль. Это объясняется тем, что она значительно более устойчива и проще получается, чем соответствующий эфир, а также является относительно коммерчески доступным реагентом.

2.4.1 Синтез и строение диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов

С целью поиска новых удобных способов получения производных пиримидин-4,5-дикарбоксилатов, а также расширения круга используемых карбонильных соединений в конденсации Биджинелли, нами в реакцию с ароматическим альдегидом и мочевиной была вовлечена натриевая соль диэтилоксалиацетата. Установлено, что реакция протекает при кипячении в уксусной кислоте с образованием диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов (**28a-д**), строение которых подтверждено ИК-, ЯМР ^1H , масс-спектрами и РСА (Рис. 23).

Схема 2.23



R = 4-C(CH₃)₃ (**а**), 2,4-(CH₃O)₂ (**б**), 4-F (**в**), 3-O₂N (**г**), 2,5-(CH₃O)₂ (**д**).

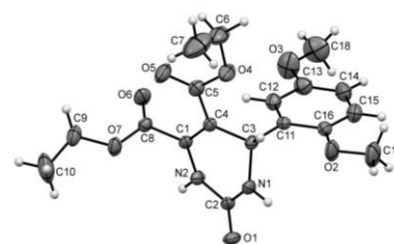


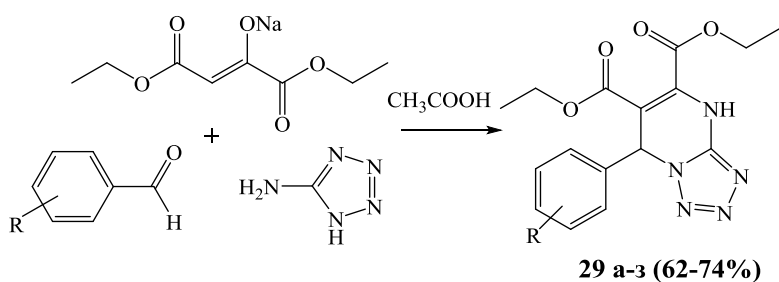
Рис. 23. Структура соединения (**28д**) по данным РСА

Следует отметить, что выходы соединений (**28а-д**) при использовании в качестве исходного соединения натриевой соли диэтилоксалилацетата существенно выше, чем при использовании шавелевоуксусного эфира [M.A. Kolosov *et al.*, 2014] или эфиров ароилпировиноградных кислот [V.L. Gein *et al.*, 2009], что, по-видимому, объясняется каталитическим действием ацетата натрия, образующегося в ходе реакции.

2.4.2 Синтез и строение диэтил 7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов

С целью получения конденсированных систем из гетероциклов мы осуществили трёхкомпонентную реакцию натриевой соли диэтилоксалилацетата, ароматического альдегида и 5-АТ в условиях аналогичных для соединений (**28а-д**), которая привела к образованию ранее неизвестных диэтил 7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов (**29а-з**), строение которых подтверждено ИК-, ЯМР ¹H спектрами и РСА (Рис. 24).

Схема 2.24



R = H (**а**), 3-O₂N (**б**), 4-F (**в**), 2,4-(CH₃O)₂ (**г**), 3-CH₃O (**д**), 2,5-(CH₃O)₂ (**е**), 2-O₂N (**ж**), 4-Cl (**з**).

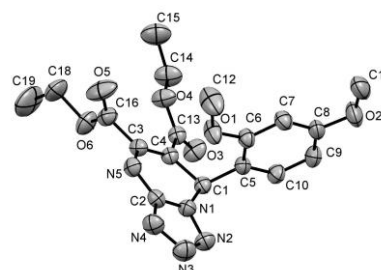


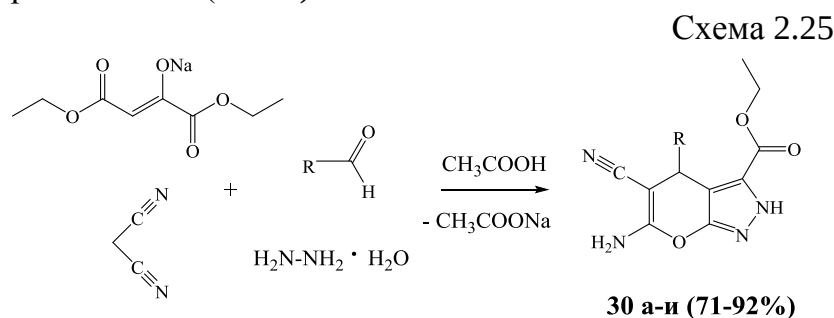
Рис. 24. Структура соединения (**29г**) по данным РСА

2.4.3 Синтез и строение этил 6-амино-4-арил-5-циано-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-3-карбоксилатов

В настоящее время в литературе увеличилось количество публикаций, посвящённых созданию эффективных подходов к синтезу пиранопиразолов методом *one-pot*. В основном известны реакции β-кетозэфиров, гидразингидрата, малононитрила и ароматических альдегидов (кетонов) с образованием замещённых 2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразолов, у которых в 3 положении пиразола находится

алкильный заместитель (метил, этил) [K. Kanagaraj et al., 2010 г, H. Mecadon et al., 2011, R.-Y. Guo et al., 2013, A. Upadhyay et al., 2017 г]. 3-Метоксикарбонилзамещённые пирано[2,3-с]пиразолы были получены реакцией гидразингидрата, ароматического альдегида, малононитрила и диметилацетилендикарбоксилата [A. M. Zonouz et al., 2012 г].

Продолжая исследования в данном направлении, с целью введения этоксикарбонильного заместителя в систему пиранопиразола нами было изучено взаимодействие натриевой соли диэтилоксалилацетата, малондинитрила, ароматического альдегида и гидразингидрата. Установлено, что реакция протекает при кратковременном кипячении в этаноле в присутствии уксусной кислоты с образованием этил 6-амино-4-арил-5-циано-2,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-3-карбоксилатов (**30а-и**).



30 (а-и): R = C₆H₅ (**а**), 3-CH₃OC₆H₄ (**б**), 4-ClC₆H₄ (**в**), 3-O₂NC₆H₄ (**г**), 3-FC₆H₄ (**д**), 4-(CH₃)₂HCC₆H₄ (**е**), 4-FC₆H₄ (**ж**), 2-O₂NC₆H₄ (**з**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**и**).

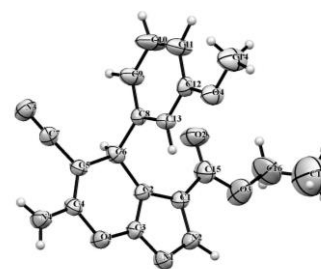
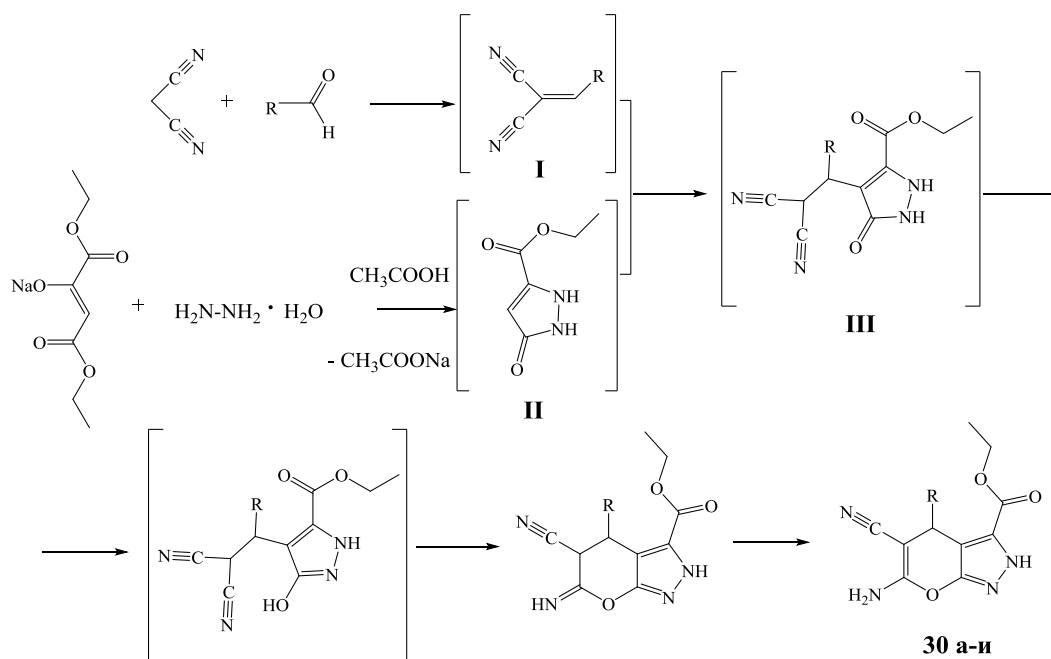


Рис. 25. Структура соединения (**30б**) по данным РСА

Соединения (**30а-и**) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, ацетонитриле, этиловом спирте, нерастворимые в воде.

Предположительно, данная реакция протекает по следующей схеме:

Схема 2.26



В ИК спектрах соединений наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$ (1720 см^{-1}), $\text{C}\equiv\text{N}$ ($2248\text{--}2288\text{ см}^{-1}$), NH и NH_2 ($3216\text{--}3288$ и $3320\text{--}3550\text{ см}^{-1}$ соответственно), а также $\text{C}=\text{C}$ в области $1604\text{--}1628\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений (**30а-и**), помимо сигналов ароматических протонов ($6.65\text{--}8.79$ м.д.) и связанных с ними групп, присутствуют сигналы сложноэфирной группы ($0.95\text{--}1.14$ м.д. и $4.01\text{--}4.16$ м.д.), H-4 ($4.67\text{--}5.57$ м.д.), групп NH_2 и NH ($6.76\text{--}7.16$ м.д. и $13.51\text{--}13.77$ м.д., соответственно).

Структура соединений (**30а-и**) подтверждена спектрами ЯМР ^{13}C в $\text{DMSO-}d_6$.

2.4.4 Синтез и строение этил 6'-амино-2-оксо-5'-циано-2'-H-спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-с]пиразол]-3'-карбоксилатов

В литературе было продемонстрировано образование производных спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-с]пиразолов] по реакции изатина, малононитрила, гидразингидрата и метилацетоацетата или диалкилацетилендикарбоксилатов [S. Pal et al., 2013 г, J. Feng et al., 2014 г, Y. A. Tayade et al., 2015 г].

Для расширения ряда возможных субстратов в синтезе функционализированных спирооксиндолов нами была исследована возможность использования натриевой соли диэтилоксалилацетата в реакции с изатином, малононитрилом и гидразингидратом. Установлено, что реакция протекает при комнатной температуре с образованием этил 6'-амино-2-оксо-5'-циано-2'-H-спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-с]пиразол]-3'-карбоксилатов (**31а-е**), строение которых было доказано на основании ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектров и РСА (Рис. 26).

Схема 2.27

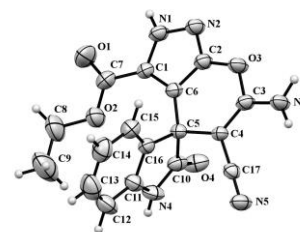
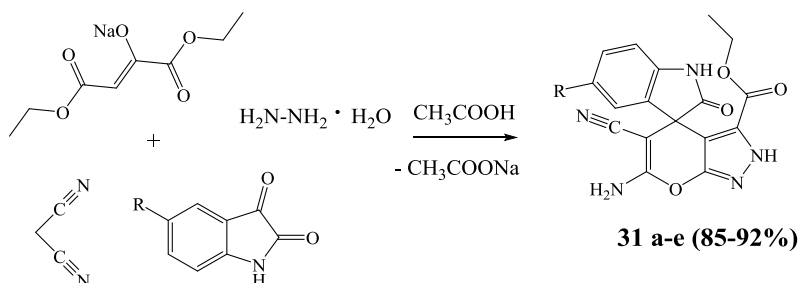


Рис. 26. Структура соединения (**31а**) по данным РСА

31(а-е): R = H (**а**), Cl (**б**), Br (**в**), CH_3O (**г**), O_2N (**д**), F (**е**).

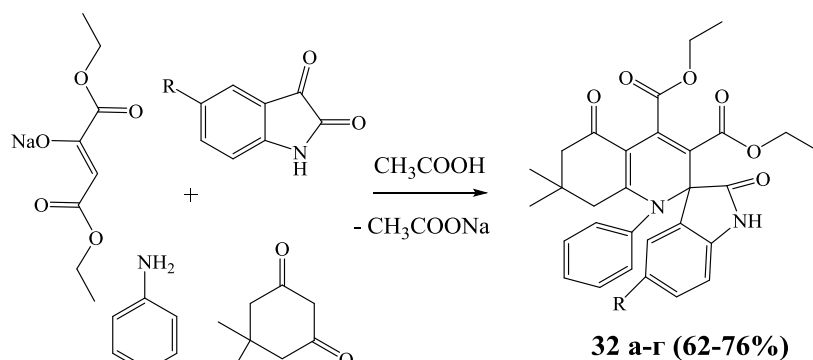
Вероятно, схема получения соединений (**31а-е**) аналогична описанной для соединений (**30а-и**).

2.4.5 Синтез и строение диэтил 7',7'-диметил-2,5'-диоксо-1'-фенил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'-H-спиро[индолин-3,2'-хинолин]-3',4'-дикарбоксилатов

Продолжая исследования возможности использования натриевой соли диэтилоксалилацетата, как альтернативного субстрата диалкиловым эфирам ацетилендикарбоновой кислоты, нами было установлено, что диэтил 1,5,7',7'-тетразамещенные-2,5'-диоксо-1'-арил-5',6',7',8'-тетрагидро-1'-H-спиро[индолин-3,2'-хинолин]-3',4'-дикарбоксилаты (**32а-г**) с выходом 62-76% образуются при кипячении

эквимольных количеств натриевой соли диэтилоксалилацетата, димедона, анилина и изатина в уксусной кислоте в течение 2 часов.

Схема 2.28



32(а-г): R = H (а), Cl (б), Br (в), CH₃O (г).

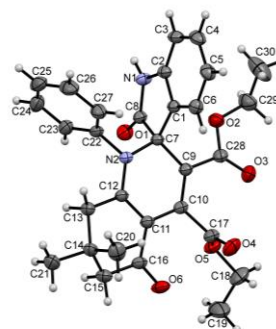
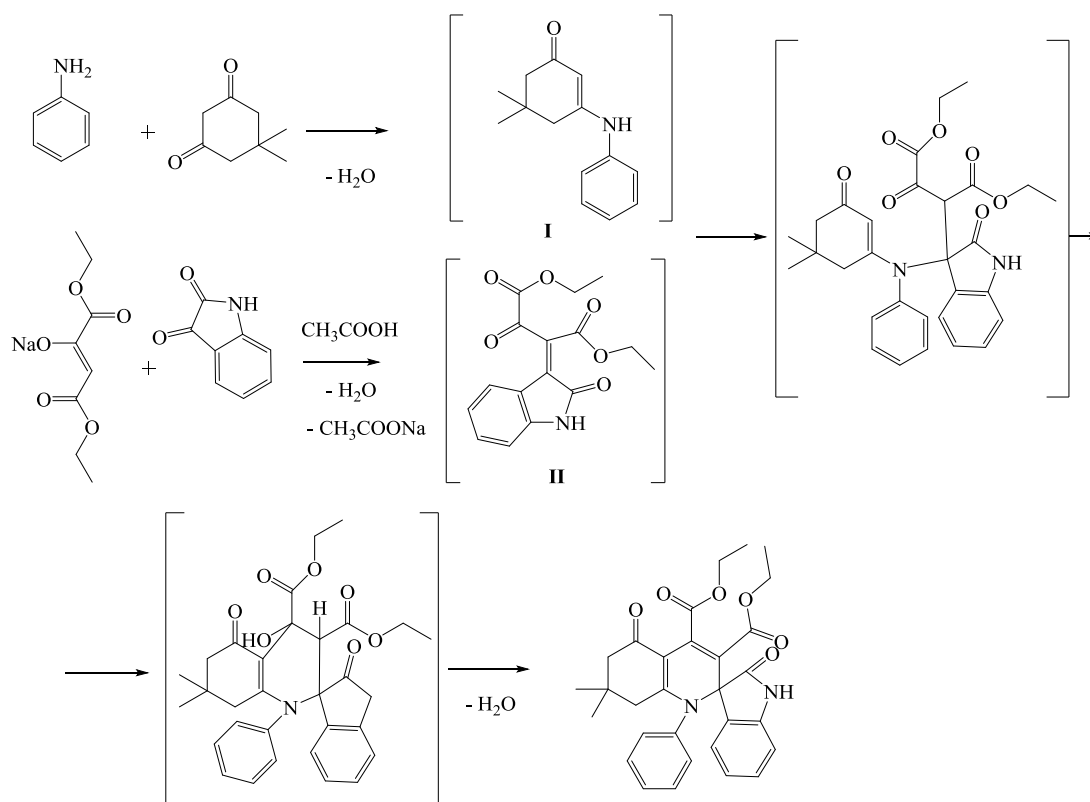


Рис. 27. Структура соединения (32а) по данным РСА

Предположительно, данная реакция протекает по следующей схеме:

Схема 2.29



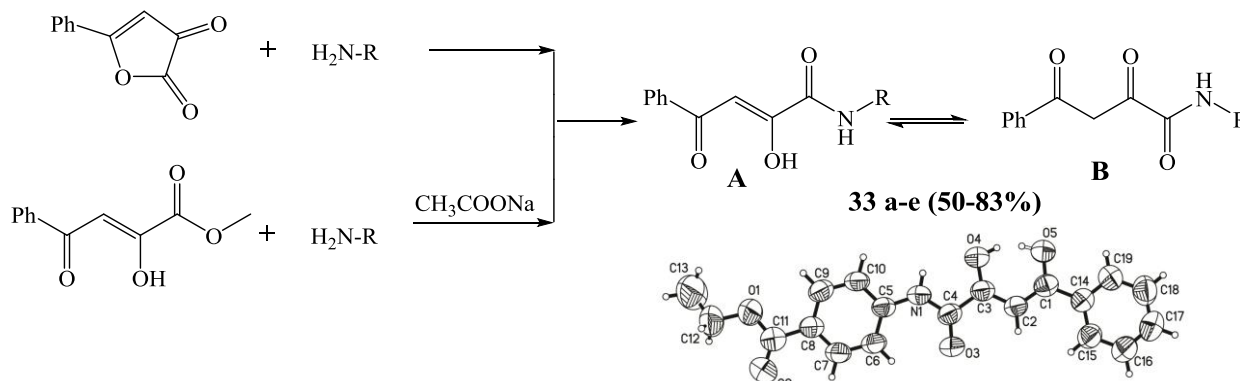
2.5 Синтезы на основе N-ариламидов ароилпировиноградных кислот

Интересными объектами для исследования в органической химии являются амиды ароилпировиноградных кислот, они содержат в своем составе по аналогии с эфирами ароилпировиноградных кислот α,γ -дикарбонильную систему по отношению к N-замещенной амидной группе. Использование амидов ароилпировиноградных кислот в реакции Биджинелли в литературе не описано, хотя оно представляется перспективным для расширения круга возможных производных пиримидина, содержащих в своем составе амидную группу.

2.5.1 Синтез и строение (Z)-N-арил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамидов

Синтез (Z)-N-арил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамидов был осуществлен дециклизацией 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием N-нуклеофилов в инертном растворителе при эквимольном соотношении реагентов, а также взаимодействием ариламинов с метиловым эфиром бензоилпировиноградной кислоты в уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата.

Схема 2.30



33 (a-e): R = C₆H₅ (**a**), 4-BrC₆H₄ (**б**), 4-IC₆H₄ (**в**), 4-C₂H₅OOCC₆H₄ (**г**), 4-CH₃C₆H₄ (**д**), 4-CH₃OC₆H₄ (**е**).

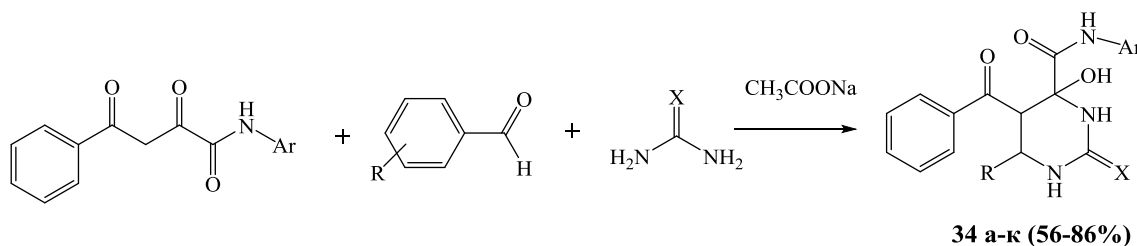
Рис. 28. Структура соединения (**33г**) по данным РСА

Строение соединений (**33а-е**) было установлено на основании данных ЯМР ¹H спектров и РСА (Рис. 28).

2.5.2 Синтез N,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксо(оксо)гексагидропиримидин-4-карбоксамидов

С целью изучения химического поведения амидов бензоилпировиноградной кислоты в реакции Биджинелли нами в реакцию с ароматическим альдегидом и мочевиной (тиомочевинной) были вовлечены полученные (Z)-N-арил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енамиды. Проведение реакции в условиях сплавления реагентов не привело к желаемому результату. В качестве единственного продукта был выделен исходный амид. Установлено, что реакция протекает при кипячении реагентов в уксусной кислоте в течение 7-30 минут в присутствии натрия ацетата и останавливается на стадии образования негидратированных соединений - N,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксо(оксо)гексагидропиримидин-4-карбоксамидов (**34а-к**). Проведение реакции без катализатора не приводит к получению целевого продукта.

Схема 2.31



34(a-к): Ar = C₆H₅ (**a**), 4-IC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-C₂H₅OOCC₆H₄ (**г-к**); R = 4-F (**a**), 4-Cl (**б, в**), H (**г**), 3-O₂N (**д**), 3-Br (**е**), 3,4-(CH₃O)₂ (**ж**), 4-(C₂H₅)₂N (**з**), 4-(CH₃)₂N (**и**), 4-HO-3-C₂H₅O (**к**); X = O (**a, к**); S (**б-и**).

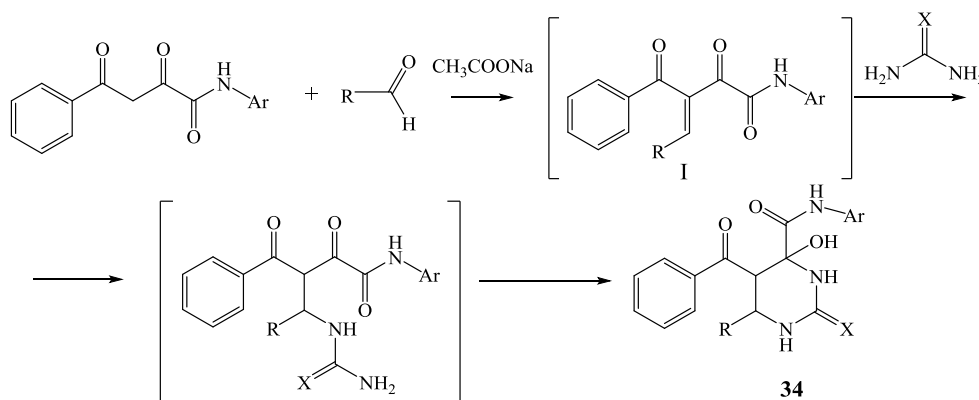
Полученные соединения (**34а-к**) - бесцветные кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, нерастворимые в уксусной кислоте, этаноле, воде.

В ИК спектрах соединений ряда **34** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп NH (3215-3344 см⁻¹), OH (3190-3440 см⁻¹), C₂H₅OCO (1700-1720 см⁻¹), CON (1644-1668 см⁻¹), CO (1635-1660 см⁻¹), C=C (1612-1630 см⁻¹).

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений (**34а-к**) является наличие, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, дублетов протонов в 5 и 6 положениях гетероцикла (4.56 - 4.80 м.д. и 4.94 - 5.26 м.д. *J* 11.7 Гц), два уширенных синглета протонов Н-1 и Н-3 (8.47 - 8.93 м.д. и 8.99 - 9.34 м.д.), синглет протона NH амидной группы (8.78 - 10.05 м.д.), сигнал OH группы (6.43 - 7.17 м.д.). Химические сдвиги протонов в 5 и 6 положениях цикла аналогичны соединениям рядов **15**, **16**, структура которых доказана РСА.

Вероятно, реакция протекает по схеме 2.32:

Схема 2.32



В ходе исследования было зафиксировано образование побочного соединения – (*E*)-этил 4-(4-(4-фторфенил)2-оксобут-3-енамидо)бензоата (**35**), которое образуется в результате взаимодействия амида бензоилпировиноградной кислоты и 4-фторбензальдегида через интермедиат **I**, от которого отщепляется бензоильный фрагмент. Образование соединения (**35**) косвенно подтверждает активирующее действие натрия ацетата на метиленовую группу в *N*-ариламиде и образование в качестве промежуточного продукта бензилиденового производного, которое превращается в целевой продукт (**34**) или распадается до (**35**).

Схема 2.33

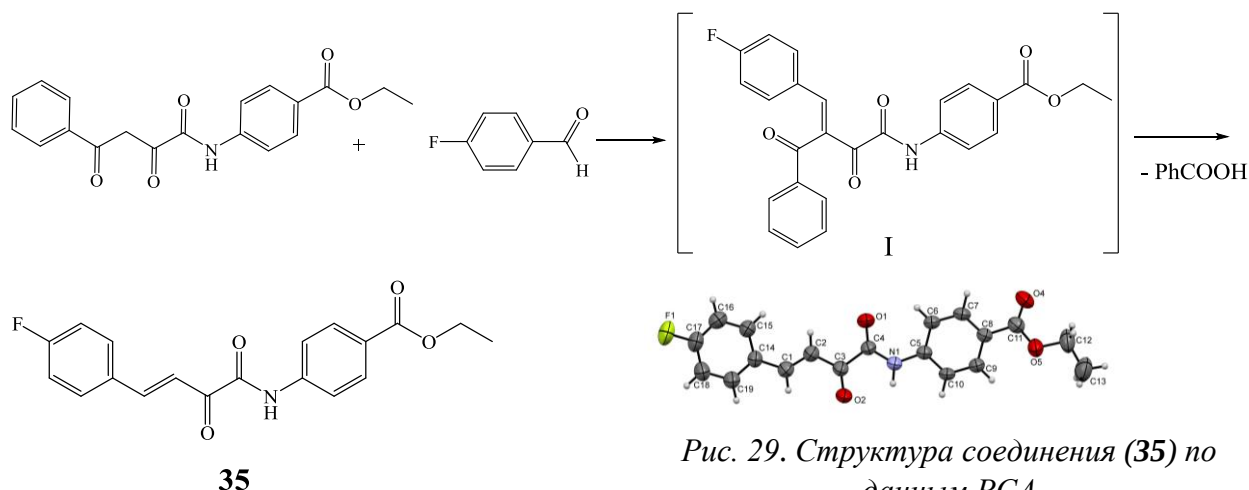


Рис. 29. Структура соединения (**35**) по данным РСА

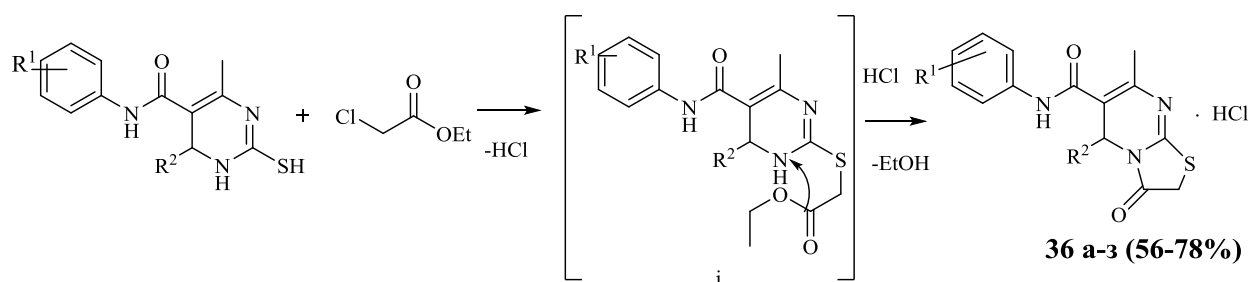
ГЛАВА 3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В главе 3 представлены результаты изучения взаимодействия функционализированных пиримидинов или функционализированных конденсированных гетероциклических соединений, содержащих в своём составе пиримидиновый цикл, с электрофильными и нуклеофильными реагентами, в качестве которых были использованы этилхлорацетат, аммиак, алифатические амины, гидразингидрат, а также фенилизоцианат.

3.1 Взаимодействие *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты

Взаимодействием *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов (**3 а-в, н, л, ц, ш, ч**) с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, проводимом путем выдерживания при температуре 120°C в течение 20 мин без растворителя получены гидрохлориды *N*,5-диарил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамидов (**36а-з**).

Схема 3.1



36 (а-з): R¹ = H (**а-в**), 2-CH₃ (**г, д**), 2,4-(CH₃)₂ (**е**), 2-Cl (**ж, з**);
R² = 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**а**), 3-BrC₆H₄ (**б**), 4-HO-3-C₂H₅OC₆H₃ (**в**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**г**),
4-ClC₆H₄ (**д**), 2-FC₆H₄ (**е**), 4-CH₃OC₆H₄ (**ж**), 3-FC₆H₄ (**з**).

Соединения (**36а-з**) - жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этаноле, нерастворимые в воде.

Строение соединений установлено на основании данных ИК-, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектров. Согласно данным ЯМР ¹H спектров наблюдается селективность циклизации по *N*-1 пиримидинового цикла.

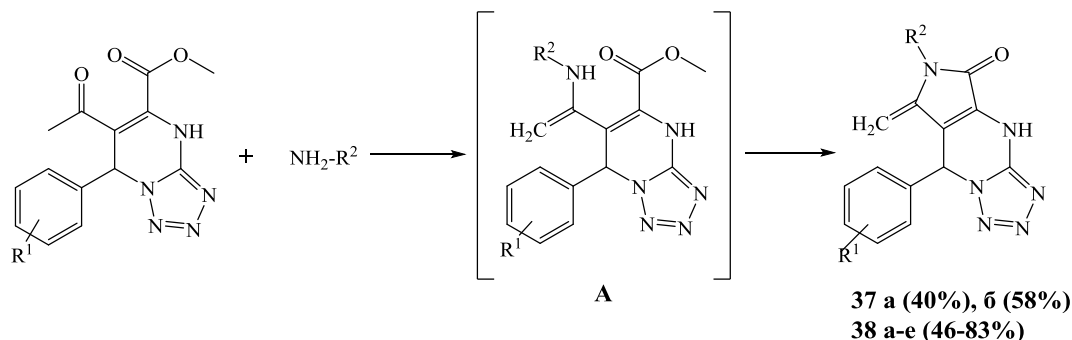
3.2 Взаимодействие метил 7-арил-6-ацетил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с моноклеофильными реагентами

Показана возможность образования конденсированных гетероциклических систем взаимодействием метил 7-арил-6-ацетил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с моноклеофильными реагентами (аммиак, пропиламин, изобутиламин и бензиламин).

Установлено, что при кипячении метил 7-арил-6-ацетил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов (**20а,б**) с ацетатом аммония в этаноле образуются 8-арил-7-метил-6,7-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(8*H*)-оны (**37а,б**). Их 6-алкилпроизводные (**38а-е**) образуются при

выдерживании метил 7-арил-6-ацетил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с алифатическими аминами при 130-150°C в течение 20 минут без растворителя и катализатора.

Схема 3.2



37: $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**a**), 2- CH_3O (**6**);

38: $\text{R}^2 = i\text{-Bu}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**a**), 2,5- $(\text{CH}_3\text{O})_2$ (**6**); $\text{R}^2 = \text{Bn}$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**в**); $\text{R}^2 = \text{Pr}$, $\text{R}^1 = 4\text{-Cl}$ (**г**), 2,5- $(\text{CH}_3\text{O})_2$ (**д**), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (**е**).

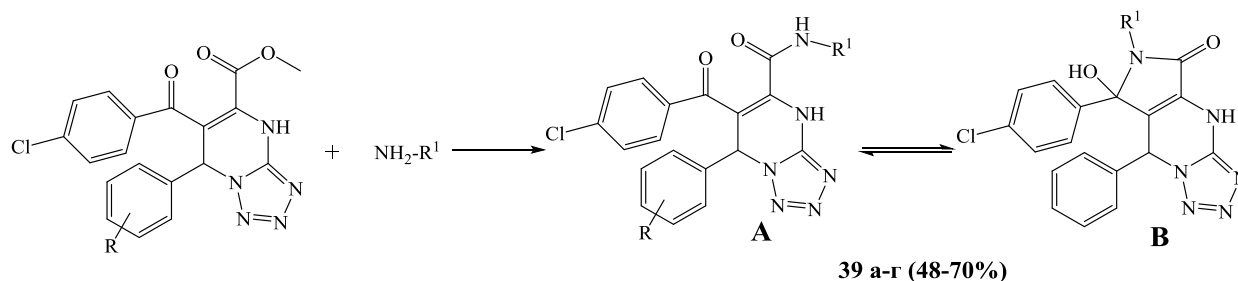
Полученные соединения - светло-жёлтые (**37a,б**) и жёлто-оранжевые кристаллические вещества (**38a-e**), нерастворимые в воде, этиловом спирте, растворимые при нагревании в ацетонитриле, уксусной кислоте, растворимые в ДМФА, ДМСО. Данные ЯМР ^1H спектров подтверждают указанную структуру.

3.3 Взаимодействие метил 7-арил-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с алифатическими аминами

С целью получения новых конденсированных гетероциклических соединений и оценки влияния ароильного заместителя в положении 6 гетероцикла на структуру образующихся соединений было изучено взаимодействие метил 7-арил-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов (**21o, п, р, с**) с алифатическими аминами (пропиламин, изобутиламин).

Установлено, что выдерживание эквимольной смеси реагентов без растворителя и катализатора при 130-150°C в течение 20 минут приводит к образованию ранее неизвестных *N*-алкил-7-арил-6-(4-хлорбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамидов (**39a-г**).

Схема 3.3



$\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{O}$ (**a**), 3- CH_3O (**б**), 4- Cl (**в**), 4- CH_3 (**г**), $\text{R}^1 = \text{Pr}$ (**a, б**), *i*- Bu (**в, г**).

Соединения (**39a-г**) - бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, этаноле, ацетонитриле, нерастворимые в воде.

Структура соединений (**39 а-г**) установлена на основании данных ИК- и ЯМР ^1H спектров.

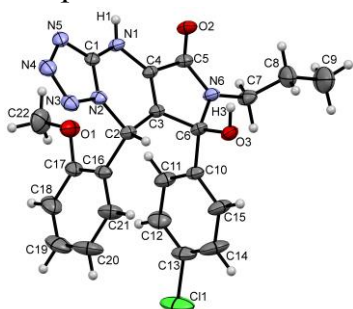


Рис. 30. Структура соединения (**396**) по данным РСА

Данные РСА для соединения (**396**) (Рис. 30) свидетельствуют о существовании полученных соединений в кристаллическом состоянии преимущественно в форме (**В**) (Схема 3.3). Существование амидов (**А**) в кристаллической форме (**В**), по-видимому, объясняется сближением амидной группы с карбонил боковой цепи, что объясняется жесткостью плоской бициклической системы.

Таким образом, в отличие от аналогичных соединений, содержащих в своем составе в положении 6 ацетильный заместитель, в случае 6-ароилзамещённых нуклеофильная атака алифатического амина переносится на сложноэфирную группу.

3.4 Взаимодействие метил 7-арил-6-ароил(фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом

С целью изучения пространственного строения замещённых 4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-онов, а также влияния природы гетароильного фрагмента в тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатах на способность формирования указанной гетероциклической системы нами по известной методике [В.Л. Гейн и др., 2010 г, 2011 г] была проведена реакция замещённых тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов (**21н,ц,ч, 22а-в,д-и**) с гидразингидратом, в результате которой были выделены 9-арил-8-ароил(фуран-2-карбонил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-оны (**40а-л**).

Схема 3.4

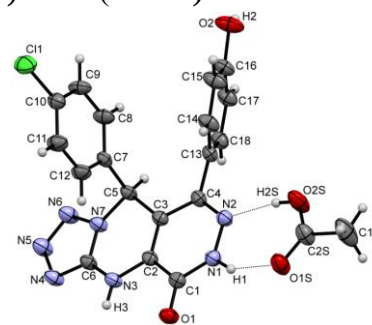
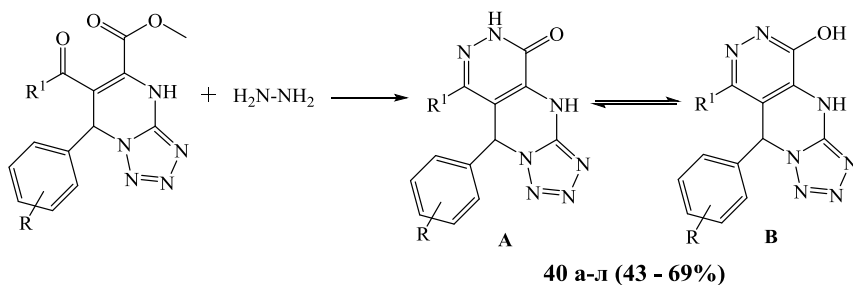


Рис. 31. Структура соединения (**40а**) по данным РСА

40 а-л: $\text{R}^1 = 4\text{-НОС}_6\text{H}_4$ (**а**); 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**б**); 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**в**); 2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (**г-л**); $\text{R} = 4\text{-Cl}$ (**а**), 4- CH_3 (**б**), 4- $(\text{CH}_3)\text{C}$ (**в**), 4- CH_3O (**г**), 3- CH_3O (**д**), 3- O_2N (**е**), 4- C_2H_5 (**ж**), 4- $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ (**з**), 4- $\text{HO-3-C}_2\text{H}_5\text{O}$ (**и**), 4- CH_3OCO (**к**), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (**л**).

Данные РСА соединения **40а** (Рис. 31) свидетельствуют о существовании полученных соединений преимущественно в лактамной форме (**А**) в кристаллическом состоянии.

3.5 Взаимодействие метил 7-(2-метоксифенил)-6-(4-фторбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилата с фенилизоцианатом

Реакцией метил 7-(2-метоксифенил)-6-(4-фторбензоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилата с фенилизоцианатом в соотношении 1:1 при кратковременном выдерживании реагентов при 150-160°C без растворителя получен 6-(2-фторбензоил)-5-(2-метоксифенил)-8-фенилимидазо[1,5-*c*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-7,9(5*H*,8*H*)-дион (**41**).

Схема 3.5

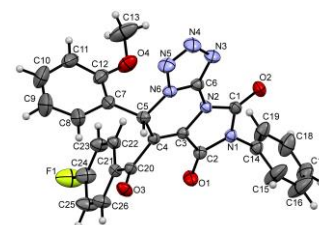
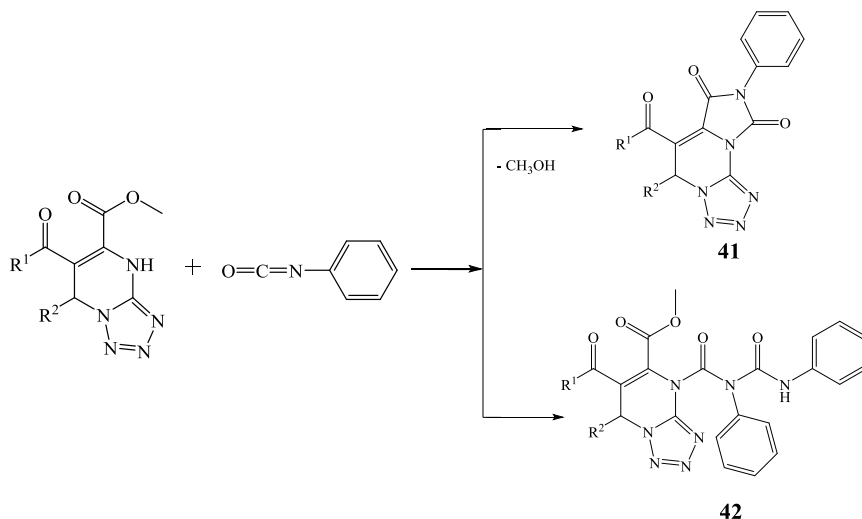


Рис. 32. Структура соединения (**41**) по данным РСА

Использование в данной реакции двойного избытка фенилизоцианата позволило получить метил 7-(2-метоксифенил)-6-(4-фторбензоил)-4-(фенил(фенилкарбамоил)карбамоил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат (**42**). Строение соединений установлено на основании ИК-, ЯМР ^1H спектров, РСА (Рис. 32).

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В главе 4 приведены общие методики получения синтезированных соединений, описаны физические величины, спектры ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектры и данные РСА.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

В главе 5 представлены результаты биологических испытаний полученных соединений. Исследования биологической активности проводили в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедрах физиологии (к.мед.н., доц. И.П. Рудаковой и к.биол.н., доц. С.В. Чащиной под руководством д.мед.н., проф. Б.Я. Сыропятова), фармакологии (к.биол.н., доц. О.Н. Гейн, д.мед.н., проф. В.П. Котеговым), микробиологии (к.хим.н. Э.В. Ворониной, к.фарм.н. А.А. Бобылевой, к.фарм.н. М.В. Томиловым, к.биол.н. А.В. Баландиной под руководством к.фарм.н., доц. В.В. Новиковой). Полученные данные обрабатывали методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $P < 0,05$.

5.1 Исследование анальгетической активности

Анальгетическая активность была изучена у 50 соединений по методике «Укусные корчи». Количество животных, входивших в опытную группу, составляло 6-10 шт. Установлено, что в контрольных опытах у мышей количество корчей, вызванных введением 0,75% раствора уксусной кислоты, составило $30,6 \pm 2,3$. Использование препарата сравнения уменьшало данный показатель на 47,7% и составило $16,0 \pm 3,6$.

Таблица 1

Анальгетическая активность соединений

№ соед.	Количество корчей, <i>k</i>	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	<i>P</i> по сравнению с контролем	№ соед.	Количество корчей, <i>k</i>	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	<i>P</i> по сравнению с контролем
1а	$6,5 \pm 2,4^*$	78,8	<0,001	6а	$11,8 \pm 4,9$	61,4	<0,01
1и	$13,8 \pm 5,6$	54,9	<0,02	6б	$10,5 \pm 4,8$	65,7	<0,01
1о	$12,6 \pm 2,0$	58,8	<0,001	6в	$13,0 \pm 4,0$	57,5	<0,002
2д	$1,5 \pm 1,0^*$	95,1	<0,001	6г	$17,0 \pm 3,8$	44,4	<0,01
3б	$5,7 \pm 1,1^*$	81,4	<0,001	7а	$17,0 \pm 3,5$	44,4	<0,01
3д	$6,1 \pm 6,6$	80,0	<0,01	7б	$4,5 \pm 1,8^*$	85,3	<0,001
3ж	$11,8 \pm 5,3$	61,4	<0,01	7в	$15,3 \pm 3,1$	50,0	<0,001
3и	$4,8 \pm 2,6^*$	84,3	<0,001	7г	$9,1 \pm 3,6$	70,3	<0,001
3к	$12,0 \pm 6,4$	60,8	<0,02	8б	$14,3 \pm 4,4$	53,3	<0,01
3л	$16,2 \pm 2,8$	47,1	<0,001	8в	$18,6 \pm 1,5$	39,2	<0,001
3н	$17,2 \pm 0,9$	43,8	<0,001	8г	$15,2 \pm 2,8$	50,3	<0,001
3о	$12,0 \pm 6,4$	60,8	<0,02	15д	$3,2 \pm 1,1^*$	89,5	<0,001
3р	$17,2 \pm 0,7$	43,8	<0,001	15з	$9,5 \pm 3,8$	69,0	<0,001
3ф	$12,2 \pm 0,7$	60,1	<0,001	16в	$9,5 \pm 4,1$	69,0	<0,001
3х	$12,1 \pm 3,5$	60,5	<0,001	17а	$4,3 \pm 1,9^*$	85,9	<0,001
3щ	$3,0 \pm 0,8^*$	90,2	<0,001	17г	$9,0 \pm 3,2$	70,6	<0,001
3ы	$12,8 \pm 4,3$	58,2	<0,01	18б	$12,8 \pm 6,2$	58,2	<0,02
3э	$4,9 \pm 1,8^*$	84,0	<0,001	18г	$7,8 \pm 1,7$	74,5	<0,001
3ю	$6,0 \pm 0,7^*$	80,4	<0,001	34б	$4,8 \pm 3,6$	84,3	<0,05
3я	$12,4 \pm 0,8$	59,5	<0,001	34д	$4,5 \pm 1,9^*$	85,3	<0,001
5а	$8,0 \pm 5,1$	73,9	<0,002	34е	$5,5 \pm 1,7^*$	82,0	<0,001
5б	$12,0 \pm 4,3$	60,8	<0,002	34ж	$4,5 \pm 1,4^*$	85,3	<0,001
5в	$2,9 \pm 1,8^*$	90,5	<0,001	34з	$2,8 \pm 1,1^*$	90,8	<0,001
5е	$3,8 \pm 2,5^*$	87,6	<0,001	34и	$1,6 \pm 1,2^*$	94,8	<0,001
30з	$10,4 \pm 7,4$	75,7	<0,05	30и	$15,3 \pm 4,7$	64,2	<0,02
Контроль (<i>n</i> –количество животных контрольной группы; эффект считали достоверным при $P < 0,05$)					$30,6 \pm 2,3$ (<i>n</i> = 10)	-	-
Метамизол натрия (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь)					$16,0 \pm 3,6$ (<i>n</i> = 10)	47,7	<0,01

Установлено, что среди замещённых 5-карбамоилпиримидинов наибольшая анальгетическая активность отмечается у соединений, содержащих в ароматическом

кольце электроноакцепторные заместители и CH_3 группу в 3 положении пиримидинового цикла. Анальгетический эффект соединений (**1а**, **2д**, **3б**, **3и**, **3ц**, **3э**, **3ю**, **5в**, **5е**) достоверно превосходит эффект препарата сравнения, на фоне их действия у экспериментальных животных «укусные корчи» регистрировались в количестве от 1,5 до 6,5, то есть их количество снижалось на 78,8-95,1%.

В ряду метанобензооксадиазоцинов наибольшую активность проявило соединение **7б**, которое оказалось достоверно активнее эффекта метамизола натрия. Введение фенильного заместителя в 3 положение пиримидинового цикла (ряд **8**) привело к уменьшению выраженности анальгетического действия.

В рядах **15-18** наибольшая анальгетическая активность зарегистрирована у соединений **15д** и **17а**, анальгетический эффект которых достоверно превосходит эффект препарата сравнения.

Введение в 4 положение пиримидинового цикла ариламидного заместителя и ОН группы, а также наличие электронодонорных заместителей в арильном радикале приводит к увеличению выраженности анальгетического действия. Процент уменьшения «корчей» под действием соединений (**34з**, **34и**) составил 90,8-94,8%.

Анальгетическая активность пиранопиразолов оказалась на уровне активности метамизола натрия.

Острую токсичность соединений определяли по экспресс-методу В.Б. Прозоровского. Внутривентрикулярное введение животным изучаемых соединений в высоких дозах не приводило к их гибели. Исследуемые соединения по классификации К.К. Сидорова можно отнести к 6 классу токсичности – относительно безвредные. В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 - к малотоксичными веществам.

Таким образом, поиск биологически активных соединений с анальгетической активностью целесообразно продолжить в рядах 2-тиоксо(оксо)тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и их *N*(3)-метил производных, а также *N*,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидов.

5.2 Исследование противовоспалительной активности

Противовоспалительная активность была изучена у 24 соединений.

Таблица 2

Противовоспалительная активность соединений

№ соед.	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	<i>P</i>	№ соед.	Прирост объема стопы через 3 часа, %	Торможение реакции через 3 часа, %	<i>P</i>
1о	17,3 ± 6,5	73,8	<0,001	8а	25,5 ± 4,0	61,4	<0,001
2д	17,5 ± 5,3	73,5	<0,001	8б	15,2 ± 1,8*	77,0	<0,001
3к	4,8 ± 6,8*	92,7	<0,001	8в	26,8 ± 4,0	59,5	<0,001
3о	6,2 ± 2,5*	90,6	<0,001	8г	8,6 ± 1,9*	87,0	<0,001
3х	9,9 ± 2,8*	85,0	<0,001	15д	19,7 ± 6,9	70,2	<0,001
3э	35,9 ± 4,7	46,0	<0,01	15з	15,0 ± 3,0*	77,3	<0,001
3ю	13,7 ± 3,9*	79,3	<0,001	16в	15,5 ± 3,9*	76,6	<0,001

5a	27,7 ± 7,4	58,1	<0,01	17a	13,3 ± 3,9*	79,9	<0,001
5б	21,8 ± 7,8	67,0	<0,002	17г	15,0 ± 3,9*	77,3	<0,001
5в	26,6 ± 3,0	59,8	<0,001	18б	6,8 ± 1,9*	89,7	<0,001
5е	26,2 ± 4,1	60,4	<0,001	18г	22,5 ± 4,9	66,0	<0,001
34з	2,7 ± 0,8*	95,9	<0,001	34и	22,1 ± 7,0	66,5	<0,002
Контроль					66,1 ± 6,7	-	-
Нимесулид (Нимесил, Испания)					33,9 ± 6,8	48,7	<0,05

*- результат, имеющий статистически достоверное отличие в сравнении с нимесулидом

Внутрибрюшинное введение флогогенного агента животным вызывало существенное увеличение объема стопы животных к 3-ему часу наблюдения, прирост достигал 66,1% и был принят за контрольную величину. Использование препарата сравнения при аналогичном способе введения и в аналогичной дозе, показало, что процент нарастания каррагенинового отека статистически достоверно снижается по сравнению с контролем до 33,9%. Профилактическое введение исследуемых соединений вызывало торможение воспалительной реакции по сравнению с контролем. Под их действием процент нарастания каррагенинового отека снижался до 2,7-35,9%. Кроме того, противовоспалительная активность веществ (**3к, 3о, 3х, 3ю, 8б, 8г, 15з, 16в, 17а, 17г, 18б, 34з**), под действием которых процент торможения воспалительной реакции составил 76,6-95,9%, достоверно превосходит противовоспалительный эффект нимесулида.

Проведенные исследования позволили выявить соединения **3ю, 17а, 34з**, проявляющие одновременно анальгетическую и противовоспалительную активность.

5.3 Исследование гипогликемической активности

Гипогликемическая активность была изучена в ряду метил 7-арил-6-(2-гетароил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилатов.

Фармакологическому скринингу было подвергнуто 15 соединений.

Исследования проводили на белых нелинейных крысах обоего пола массой 200-240 г. Синтезированные соединения вводили внутрибрюшинно в 1% крахмальной слизи в скрининговой дозе 25 мг/кг. В контроле использовали эквивалентные количества крахмальной слизи.

Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500 до введения препарата и спустя 3 и 5 ч. Препаратами сравнения служили пероральные противодиабетические средства гликлазид (группа сульфонилмочевины) и метформин (группа бигуанида).

Выявлено, что выраженный гипогликемический эффект проявляют соединения **22в, 22з, 22и, 23а и 23ж**, снижающие уровень глюкозы в крови интактных крыс на 13,3-23,4% за 3 часа наблюдения и на 16,7-25,5% за 5 часов наблюдения.

Наиболее активное соединение **23ж** было подвергнуто углубленному исследованию. Соединение вводилось интактным крысам через рот ежедневно на протяжении 1,5 месяцев, после чего у животных характеризовали глюкозотолерантный тест и чувствительность к экзогенному инсулину.

В результате эксперимента выявлено, что соединение **23ж** повышало толерантность к вводимой глюкозе на всем протяжении опыта. На фоне инъекции

инсулина у крыс оба препарата сравнения усиливали гипогликемический эффект инсулина, а соединение **23ж** в данных условиях эксперимента было неэффективным.

Оценка острой токсичности соединения **23ж** показала, что оно менее токсично, чем препараты сравнения, и, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76, может быть отнесено к 4 классу опасности.

5.4 Исследование противомикробной активности

Наличие противомикробной активности было изучено у 126 соединений. Противомикробную активность определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений по отношению к типовым штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653.

В результате эксперимента выявлено, что исследуемые соединения проявляют слабую противомикробную активность. Увеличение противогрибкового действия в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653 наблюдается в ряду *N*-метилзамещённых 2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов. Наибольшую активность проявило соединение **2ж**. Его МПК (мкг/мл) составила 31,25 мкг/мл, острая токсичность при внутрибрюшинном введении ЛД₅₀ 5640 мг/кг, тогда как экспериментальные данные острой токсичности Флуконазола при внутрибрюшинном введении – 1780 мг/кг (1600-2000).

Таким образом, поиск соединений с противогрибковым действием целесообразно продолжить в ряду **2**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана общая методология синтеза 5-карбамоилпроизводных тетрагидропиримидинов как моноциклических, так и конденсированных с тетразольным циклом, и замещённых тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов трёхкомпонентной реакцией ароматических альдегидов, мочевины или её аналогов (*N*-метилмочевина, тиомочевина, *N*-метил- и *N*-фенилтиомочевина, цианогуанидин, 5-аминотетразол моногидрат) и амидов ацетоуксусной кислоты или циклических 1,3-дикетонов (1,3-циклогександион, димедон) соответственно, основанная на сплавлении исходных компонентов. Доказано региоселективное протекание данных реакций.

2. Показано, что проведение трёхкомпонентной реакции *N*-арил(*N,N*-диэтил)амидов ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида и тиомочевины (*N*-метил- и *N*-фенилтиомочевина) при кипячении в этаноле в присутствии натрия гидросульфата позволяет повысить выход целевых продуктов при увеличении продолжительности протекания реакции; использование в реакции салицилового альдегида в данных условиях приводит к образованию производных метанобензооксадиазоцинов.

3. Впервые продемонстрировано образование *N,N*-диметил-2-(7-арил-6,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4*H*)-илиден)ацетамидов в реакции Биджинелли наряду с замещёнными 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамидами при использовании в качестве β-дикарбонильного соединения *N,N*-диметиламида ацетоуксусной кислоты.

4. Установлено, что метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот вступают в реакцию с ароматическим альдегидом и мочевиной (тиомочевиной) в метаноле с образованием к метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов. Обнаружено, что в присутствии натрия гидросульфата протекает четырёхкомпонентная реакция Биджинелли с образованием замещённых 4-метокси-2-оксо(тиоксо)гексагидропиримидин-4-карбоксилатов.

5. Разработан эффективный подход к синтезу замещённых тетраолопиримидинов, содержащих в своей структуре α -дикарбонильный фрагмент, основанный на взаимодействии метиловых эфиров ацил(гетароил)пировиноградных кислот с ариальальдегидом и 5-аминотетразолом моногидратом.

6. Впервые изучена возможность использования амидов ароилпировиноградных кислот в реакции Биджинелли. Установлено, что реакция протекает в уксусной кислоте в присутствии натрия ацетата диастереоселективно и останавливается на стадии образования негидратированных продуктов - N,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксо(оксо)гексагидропиримидин-4-карбоксамидов.

7. Впервые для синтеза замещённых тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов, 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5,6-дикарбоксилатов, дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов, спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразолов], спиро[индолин-3,2'-хинолинов] предложено использование натриевой соли диэтилоксалилацетата.

8. Методами РСА и ЯМР ^1H -, ^{13}C - спектроскопии изучены структурные особенности синтезированных соединений и возможность образования конденсированных систем из гетероциклов на их основе:

- осуществлен синтез карбамоилпроизводных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов реакцией N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты;

- разработан метод синтеза 8-арил-7-метилен-6,7-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(8*H*)-онов на основе взаимодействия метил 7-арил-6-ацетил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с ацетатом аммония;

- установлены отличия в реакционной способности метил 7-арил-6-ацил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов в реакциях с алифатическими аминами: при наличии ацетильного заместителя в 6 положении реакция протекает с образованием 6-алкил-8-арил-7-метилен-6,7-дигидро-4*H*-пирроло[3,4-*d*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(8*H*)-онов, в случае 6-(4-хлорбензоил)замещённых нуклеофильная атака алифатического амина переносится на сложноэфирную группу и образуются *N*-алкил-7-арил-6-(4-хлорфенил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамиды;

- доказано, что 9-арил-8-ароил(фуран-2-ил)-4,9-дигидротетразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*d*]пиридазин-5(6*H*)-оны – продукты реакции метил 7-арил-6-ароил(2-фуран-2-карбонил)-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов с гидразингидратом в кристаллическом состоянии находятся преимущественно в лактамной таутомерной форме;

- предложен синтез гетероциклической системы имидазоло[1,5-*c*]тетразоло[1,5-*a*]пиримидина реакцией метил 7-(2-метоксифенил)-6-(4-фторбензоил)-4,7-

дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилата с фенилизоцианатом. Установлено, что строение образующихся продуктов зависит от соотношения реагентов.

9. В результате первичных испытаний биологической активности синтезированных соединений выявлены вещества с анальгетической, противовоспалительной, гипогликемической, противогрибковой активностью.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

1. Синтез и противомикробная активность *N*,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, А. Ю. Федотов, Т. М. Замараева, А. А. Бобылева, Н. Н. Касимова, Т. Ф. Одегова // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 12. – С. 24-26.

2. Синтез и противомикробная активность *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, И. В. Холкин, Т. М. Замараева, Э. В. Воронина, М. И. Вахрин // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46, № 2. – С. 49-51.

3. Синтез 7-арил-*N*-метил(*N,N*-диэтил)-5-метил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. В. Носова, М. И. Вахрин, П. А. Слепухин // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48, вып. 3. – С. 422-425.

4. Синтез диарилзамещенных 3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. Ю. Федотов, М. И. Вахрин // Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83, вып. 4. – С. 701-702.

5. Синтез и противомикробная активность 6-арил-3,4-диметил-*N*-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / Т. М. Замараева, Т. Ф. Одегова, А. Ю. Федотов, М. В. Томилов, В. Л. Гейн, П. А. Слепухин // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, вып. 10. – С. 1672 – 1675.

6. Новый синтез этил 6-амино-4-арил-5-циано-1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол-3-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, И. В. Козулина // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 5. – С. 703-705.

7. Gein, V. L. A novel four-component synthesis of ethyl 6-amino-4-aryl-5-cyano-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazol-3-carboxylates / V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, P. A. Slepukhin // Tetrahedron letters. – 2014. – Vol. 55, Iss. 33. – P. 4525-4528.

8. Синтез алкил-7-арил-6-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, О. С. Панова, В. Д. Белоногова // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 10. – С. 1667-1671.

9. Синтез *N*,6-диарил-2-имино-4-метил-3-циано-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова, А. Ю. Федотов, Л. Ф. Гейн // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 6. – С. 1046-1050.

10. Синтез 9-арил-5,6,7,9-тетрагидротетразоло[5,1-*b*]хиназолин-8(4*H*)-онов / В. Л. Гейн, М. И. Казанцева, Т. М. Замараева, Л. Ф. Гейн, П. А. Слепухин // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 8. – С. 1397-1399.

11. Синтез и противомикробная активность гидрохлоридов *N*,5-диарил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова, Т. Ф. Одегова, Л. Ф. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 8. – С. 18-20.
12. Взаимодействие метил 6-арил-5-ацетил-3,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-карбоксилатов с аммиаком и алифатическими аминами / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, О. С. Панова, О. Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 1193-1195.
13. Синтез и противогрибковая активность в отношении штамма *Candida Albicans* 6-арил-3,4-диметил-*N*-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / Т. М. Замараева, Т. Ф. Одегова, А. Ю. Федотов, М. В. Томилов, В. Л. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 8. – С. 16-17.
14. Синтез *N*-алкил-7-арил-6-ароил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, О. С. Панова, В. Д. Белоногова, О. Е. Насакин // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 2. – С. 340-342.
15. Синтез диэтил-6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Е. С. Волкова, М. В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 5. – С. 740-743.
16. Синтез, строение и изучение противомикробной активности *N*,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. Ю. Федотов, А. В. Баландина, М. В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 11. – С. 1794-1798.
17. Синтез и анальгетическая активность *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Аликина // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 19-21.
18. Синтез 6-арил-4-метил-*N,N*-диэтил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / В. Л. Гейн, Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 581-583.
19. Синтез 13-[*N*-арил(*N,N*-диэтил)аминокарбонил]-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триенов / Т. М. Замараева, В. Л. Гейн, Н. А. Бузмакова, М. В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 7. – С. 1028-1031.
20. Синтез и гипогликемическая активность метил-6-арил(гетерил)-5-(2-фураноил)-3,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, В. В. Мишунин, В. П. Котеков // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 2. – С. 258-262.
21. Гейн, В. Л. Синтез метил-7-арил-6-циннамоил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 1. – С. 160-162.
22. Гейн, В. Л. Синтез диэтил 6-арил-3,6-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидин-4,5-дикарбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, М. В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 572-575.

23. Синтез и изучение противомикробной активности *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, А. В. Баландина, М. В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2016. – Т. 86, вып. 12. – С. 2033 – 2038.
24. Синтез *N*-арил-2-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, М. В. Дмитриев, О. Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 6. – С. 853-856.
25. Синтез *N*-арил(*N,N*-диэтил)-2-метил-4-сульфанилиден-3-фенил-3,4,5,6-2*H*-2,6-метано-1,3,5-бензооксадиазоцин-11-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, Н. А. Бузмакова, М. В. Дмитриев, О. Е. Насакин, М. И. Казанцева // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 90-93.
26. Гейн, В. Л. Синтез и строение *N*,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, М. В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, вып. 2. – С. 336-339.
27. Синтез подантов, функционализированных фрагментами 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидина и 4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]пиримидина / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, М. В. Дмитриев, И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 7. – С. 1077-1079.
28. Новые возможности реакции Биджинелли. Синтез метил 6-арил-5-бензоил-4-метокси-2-оксогексагидропиримидин-4-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Е. В. Горгопина, Т. М. Замаева, М. В. Дмитриев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 11. – С. 1639-1641.
29. Gein, V. L. Sodium hydrogen sulfate as a catalyst for the synthesis of *N*,4-diaryl-6-methyl-1-methyl(phenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides via the Biginelli reaction / V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, M. V. Dmitriev // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54, № 2. – С. 177-182.
30. Строение и анальгетическая активность 13-(*N*-арил(*N,N*-диэтил)аминокарбонил)-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-диазатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триенов и их 10-*N*-фенилпроизводных / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, Н. А. Бузмакова, И. П. Рудакова, М. В. Дмитриев // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 6. – С. 26-28.
31. Gein, V. L. Diethyl oxalacetate sodium salt as a reagent to obtain functionalized spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles] / V. L. Gein, T. M. Zamaraeva, P. A. Slepukhin // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58, Iss. 2. – P. 134-136.
32. Синтез и строение (*Z*)-*N*-арил-2-гидрокси-4-оксо-4-фенилбут-2-енаминов / В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, Е. В. Горгопина, Н. М. Игидов, О. В. Бобровская, М. В. Дмитриев // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88, вып. 4. – С. 686-689.
33. Оценка острой токсичности и анальгетической активности этил-6-амино-4-арил-5-циано-2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол-3-карбоксилатов / О. Н. Гейн, Т. М. Замаева, В. Л. Гейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 41-43.
34. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе производного тетрагидропиримидина Биджинелли / Ю. Н. Карпенко, Т. Л. Малкова, А. Ю. Федотов, В. Л. Гейн, Т. М. Замаева, Н. В. Дозморова // Бутлеровские

сообщения. – 2018. – № 11, Т. 56. – С. 55-60.

Патенты РФ на изобретение:

1. Пат. 2649141 РФ. 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-*N*-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид, проявляющий противогрибковое действие / В. Л. Гейн, Т. Ф. Одегова, Т. М. Замараева, А. Ю. Федотов, Б. Я. Сыропятов, М. В. Томилов, Н. В. Аликина. - № 2015114858; заявл. 10.11.2016; опубл. 30.03.2018, Бюл. 10.
2. Пат. 2653511 РФ. 4-метил-*N*-2,4-диметилфенил-6-(3-фторфенил)-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид, проявляющий анальгетическое действие / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Н. А. Бузмакова, Б. Я. Сыропятов, Н. В. Аликина. - № 2015131650; заявл. 02.02.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. 13.

Статьи и тезисы в сборниках научных конференций

1. Синтез 6-арил-4-метил-3-фенил-5-(2-метил(2,4-диметил)фенил)-2-тиоксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксамидов / И. В. Холкин, В. Л. Гейн, Т. М. Замараева // Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии : материалы школы-конференции молодых ученых, посвященных 80-летию химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета. – Пермь, 2011. – С. 100.
2. Синтез и изучение противомикробной активности *N*-замещенных 6-арил-4-метил-2-тиоксо(оксо)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / И. В. Холкин, А. Ю. Федотов, В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, А. А. Бобылева // Сборник научных трудов Выпуск 67 «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». – Пятигорск, 2012. – С. 286-287.
3. Синтез 6-арил-3,4-диметил-*N*-2-хлорфенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / Т. М. Замараева, В. Л. Гейн, А. С. Глыва // Современные аспекты химии : материалы I студенческой школы-конференции химического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета. – Пермь, 2012. – С. 16-17.
4. Синтез и противомикробная активность этил 6-амино-4-арил-5-циано-1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразол-3-карбоксилатов / И. В. Козулина, Т. М. Замараева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 10. – Пермь, 2013. – С. 63-64.
5. Противомикробная активность производных 2-оксо(тиоксо)-1,2,3,6-тетрагидропиримидинов / Т. М. Замараева, Н. А. Иванова, М. О. Пинаева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 10. – 2013. – С. 58-59.
6. Синтез и противогрибковая активность 6-арил-3,4-диметил-2-оксо-*N*-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов / Т. М. Замараева, А. А. Бобылева, В. Л. Гейн // Образование и наука: современное состояние и перспективы развития: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Тамбов, 2013. – С. 46-48.
7. Синтез и анальгетическая активность производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионов / Т. М. Замараева, А. Н. Фотеева, О. С. ВострокнUTOва // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 12. – 2014. – С. 94-95.

8. Поликомпонентные реакции в синтезе гетероциклических и карбоциклических соединений / В. Л. Гейн, О. В. Бобровская, Т. М. Замараева, Н. В. Носова // IV Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике», посвященная 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934-2000). – Пермь, 2014. – С.102.

9. Синтез этил 6'-амино-5'-циано-2-оксо-2'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[2,3-*c*]пиразол]-3'-карбоксилатов / В. Л. Гейн, Т. М. Замараева // Современные проблемы химической науки и фармации, посвященная 80-летию В. В. Базыльчика : сб. материалов IV Всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары, 2015. – С. 32-33.

10. Синтез и изучение биологической активности *N*-арил(*N,N*-диэтил)аминокарбонил-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-триенов / Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, С. А. Кондратьев, А. М. Перевощикова, О. А. Агишева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 17. – Пермь, 2016. – С. 66-68.

11. Синтез и строение *N,N*-диэтил-6-арил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропириимидин-5-карбоксаминов / Т. М. Замараева, В. Л. Гейн, М. В. Дмитриев // Енамины в органической синтезе : материалы V Всероссийской конференции с международным участием. – Пермь, 2017. – С. 42.

12. Амиды бензоилпировиноградной кислоты в реакции Биджинелли / Е. В. Горгопина, Т. М. Замараева, В. Л. Гейн // Химия и технология гетероциклических соединений : материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан. – г. Уфа, 2017. – С. 104-105.

13. Синтез и антибактериальная активность *N*,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропириимидин-4-карбоксаминов / Е. В. Горгопина, К. А. Сметанина, М. А. Шепер, Т. М. Замараева, А. А. Бобылева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 21. – Пермь, 2018. – С. 138-139.

14. Исследование анальгетической активности производных пириимидина / М. В. Заболотская, Г. Т. Ямалетдинова, Т. М. Замараева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 23. – Пермь, 2019. – С. 123-124.

15. Изучение противовоспалительной активности *N*-метил замещенных пириимидин-2(1*H*)-тионов / Е. В. Зверева, Н. В. Прокофьева, Т. М. Замараева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 23. – Пермь, 2019. – С. 124-126.

16. Синтез и изучение биологической активности *N*,6-диарил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропириимидин-4-карбоксаминов / Е. В. Горгопина, А. А. Картавцев, Т. М. Замараева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 23. – Пермь, 2019. – С. 143-145.

17. Синтез, строение и изучение биологической активности метил 6-арил-5-ароил-4-гидрокси-2-оксогексагидропириимидин-4-карбоксилатов / Е. В. Горгопина, В. Р. Лежнева, Т. М. Замараева // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – № 23. – Пермь, 2019. – С. 145-147.