

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

**ЧУМАЧЕНКО**  
**Світлана Анатоліївна**

УДК 547.75+547.77+547.78+547.79+547.85

**СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ  
НОВИХ АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ  
НА ОСНОВІ 2-АЛКІЛОКСИКАРБОНІЛАМІНО- ТА  
2-АЛКАНОЇЛАМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНІТРИЛІВ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

**Київ – 2013**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор

**БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

завідувач відділу хімії біоактивних

азотовмісних гетероциклічних основ,

заступник директора з наукової роботи

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

**ВОВК Михайло Володимирович,**

Інститут органічної хімії НАН України,

завідувач відділу механізмів органічних реакцій,

заступник директора з наукової роботи

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії

**ХИЛЯ Ольга Володимирівна,**

Київський національний університет

імені Тараса Шевченка,

доцент хімічного факультету

Захист дисертації відбудеться «20» грудня 2013 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Автореферат розісланий «12» листопада 2013 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Азотисті гетероцикли займають провідне місце серед біорегуляторів природного та синтетичного походження. Тому пошук зручних підходів до синтезу нових або малодоступних типів азотовмісних гетероциклічних систем з фармакофорними групами є перспективним і актуальним напрямком, що підтверджується постійно зростаючою кількістю робіт з цієї тематики, які проводяться у провідних наукових установах усього світу. Одним із найважливіших завдань тонкого органічного синтезу є дослідження специфічних реагентів для гетероциклізацій, до яких можна віднести і 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрили, гетероциклізації яких вивчені недостатньо. Можна було сподіватись на суттєве розширення сфери застосування цих своєрідних реагентів для одержання таких функціоналізованих азагетероциклів, котрі були б придатними для створення біорегуляторів різної дії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2009-2012 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Розвиток пріоритетних напрямів синтезу потенційних низькомолекулярних біорегуляторів і дослідження їх властивостей в модельних системах» (тема ЦНП 9.1-07, № держреєстрації 0107U002550), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягала у дослідженні таких препаративних перетворень 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрילів, які б приводили до нових похідних азотистих гетероциклів, як потенційних біорегуляторів. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- розробити методи синтезу фталімідозахищених 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрילів та вивчити можливість введення їх в гетероциклізацію;
- дослідити взаємодію 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрילів з амінами, гідразингідратом, метилгідрaziном та арилгідрaziнами;
- знайти зручні перетворення похідних імідазолу, одержаних на основі 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрילів, у ди- та триядерні гетероциклічні системи;
- розробити препаративні підходи до введення фармакофорних аміноалкільних залишків у положення два 1,3-оксазольної системи;
- дослідити рециклізацію похідних 2-(3-амінопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу;
- встановити будову отриманих речовин за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження;
- отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей синтезованих речовин.

**Об'єкт дослідження** – 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрили.

**Предмет дослідження** – нові азотисті гетероцикли, одержані на основі 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів і продуктів їх перетворень.

**Методи дослідження** – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення маси молекулярних іонів ряду синтезованих сполук), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови деяких нових сполук).

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі доступного 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу здійснено синтез 5-алкіл(арил)аміно-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрилів, які були використані для синтезу похідних 3,6,7,9-тетрагідро-8*H*-пурин-8-ону.

З'ясовано, що при послідовній дії на 1-алкіл(арил)-5-алкіл(арил)аміно-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрили сірководню та триетилортоформіату неочікувано утворюються похідні 1,2,4-дитіазол-3-іліден-5-тіоксоімідазолідин-2-ону.

Показано, що взаємодія заміщених 2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрилів з реагентом Лоусона приводить до нових представників конденсованої системи імідазо[4,5-*d*]-[1,3,2]діазафосфініну.

Доведено, що при обробці 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу арилгідразинами у присутності триетиламіну утворюються заміщені 4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-5-они.

З'ясовано, що взаємодія 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з арилгідразинами при нагріванні у тетрагідрофурані приводить до нових, невідомих раніше 2-арилгідразоно-3-ациламіно-3-ціано-2,3-дигідро-1*H*-індолів.

Розроблені препаративні методи синтезу 5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, які містять у положенні два оксазольного циклу 2-фталімідоетильний або 3-фталімідопропільний замісники. Показано, що при взаємодії 5-(морфолін-4-іл)-2-(2-фталімідоетил)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу з гідразингідратом утворюється 2-(2-аміноетил)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил, а у випадку його 3-фталімідопропільного аналога – 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-3-амін, як продукт рециклізації.

*N*-Алкіл(арил)-3-аміно-5*H*,6*H*,7*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-2-карбоксаміди, отримані взаємодією 5-алкіл(арил)аміно-2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилів з гідразингідратом, було використано для синтезу заміщених 3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*-піроло[2,1-*h*]пурин-4-онів, їх тіоаналогів, а також похідних 1,2,3,6,7,8-гексагідро-4*H*-піроло[2',1':2,3]імідазо[4,5-*d*][1,3,2]діазафосфініну.

Серед синтезованих сполук віднайдені речовини, що проявили фунгістатичний ефект. Деякі похідні оксазолу та імідазол-2-ону виявилися перспективними об'єктами для створення протиракових препаратів, що стимулює інтерес до більш глибокого їх вивчення.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці препаративних методів синтезу нових похідних 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-ону, 4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-5-ону, 2-аміноалкіл-1,3-оксазолу, а також конденсованих похідних пурину, 2,3-дигідро-1*H*-індолу, піроло[1,2-*a*]імідазолу та трициклічних 3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*-піроло[2,1-*h*]пурин-4-онів, їх

тіоаналогів, а також похідних 1,2,3,6,7,8-гексагідро-4*H*-піроло[2',1':2,3]імідазо[4,5-*d*]-[1,3,2]діазафосфініну, які є потенційними біорегуляторами.

**Особистий внесок здобувача.** Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані разом з к.х.н. Е.Б. Русановим, двовимірні ЯМР дослідження виконані з м.н.с. О.М. Василенком. Антимікробні властивості вивчалися спільно з к.б.н. Л.О. Метелицею та к.б.н. В.В. Прокопенком, а дослідження протипухлинної активності проведено разом з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC – Crimea 2010)” (Miskhor, 2010), XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010), Науково-практичній конференції «Биологические активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новий Світ, 2011), XIII Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (КНУ ім. Тараса Шевченка, Київ, 2012), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012) та VI International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)” (Kharkiv, 2012).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 16 праць, з них 10 статей у провідних фахових журналах та 6 тез наукових доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 176 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури щодо синтезів та перетворень 4-*N*- та 5-*N*-заміщених 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-онів. У наступних двох розділах наведені власні експериментальні дослідження. В третьому розділі додатково представлено короткий огляд літератури по синтезах та перетвореннях 5-*N*-заміщених 2-аміноалкіл-1,3-оксазолів. В четвертому розділі подані дані відносно біологічних досліджень синтезованих сполук.

Дисертаційна робота викладена на 139 сторінках машинопису і містить 39 таблиць, 64 схеми та 11 рисунків.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

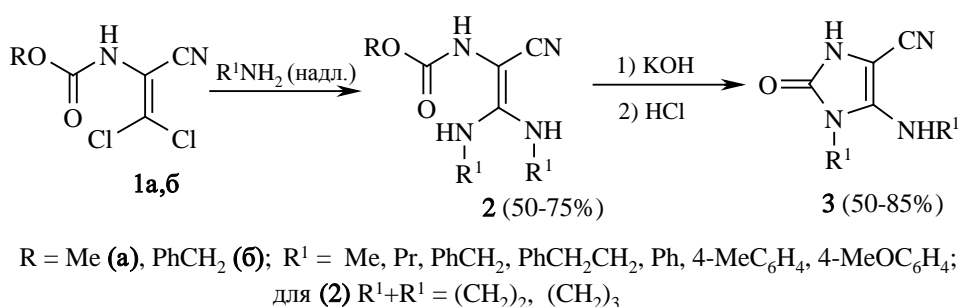
Доступні поліфункціональні реагенти – 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрили (**1**) та фталімідозахищені 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрили (**36**) використані нами для синтезу нових азотистих гетероциклів. На їх основі отримано нові похідні 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-ону та 1,3-оксазолу, котрі були використані для синтезу інших моноциклів, а також ди- та трициклічних гетероциклічних систем. Для деяких представників 1,3-оксазол-4-карбонітрилу здійснена рециклізація, що привела до синтезу нових потенційних біорегуляторів.

Будова усіх синтезованих похідних азагетероциклів надійно доведена за допомогою комплексних хімічних, спектральних та рентгеноструктурних досліджень.

## 1. Синтез нових азотистих гетероциклів на основі 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів

**1.1. Використання продуктів взаємодії 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу з амінами для синтезу похідних 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-ону.** На основі доступних поліфункціональних реагентів (1) вдалося синтезувати ряд кетенаміналей (2), представлених на схемі 1, котрі містять залишки аліфатичних та ароматичних амінів, а також діамінів. Сполуки (2) при нагріванні в розведених лугах були перетворені в заміщені 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-они (3).

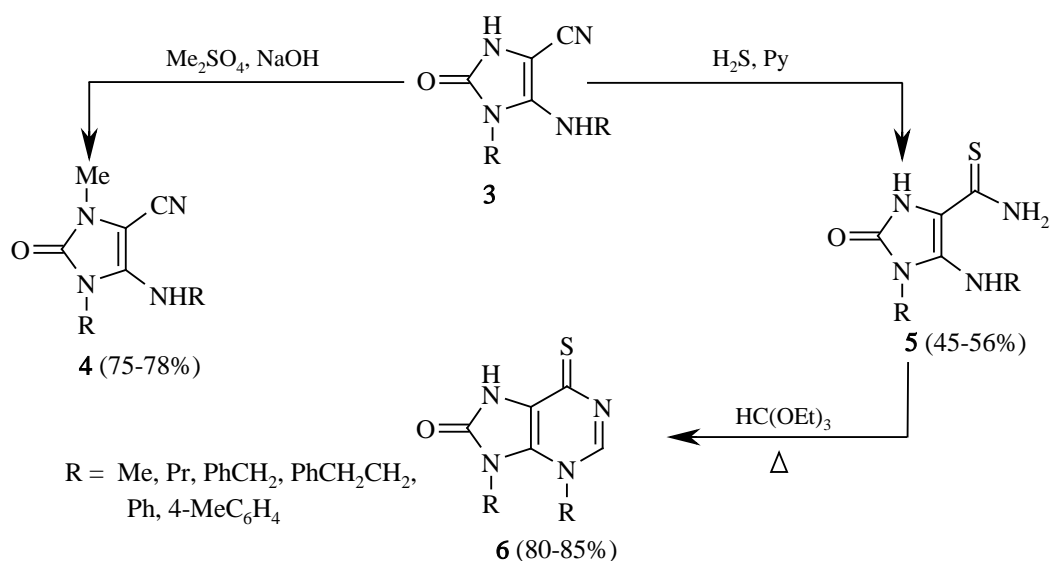
Схема 1



Для гетероциклізації (2)→(3) відхідна група (RO) має володіти помітною нуклеофугністю, тому введення в реакцію бензілоксикарбонільного похідного (2, R=PhCH<sub>2</sub>) повинно сприяти циклізації. Проте, напевно, через стеричні ефекти фенільної групи дана гетероциклізація не реалізується і в умовах реакції вихідна сполука розкладається. Також нестійкими до дії лугів виявились і циклічні аміналі [2, R<sup>1</sup> + R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>].

Запропонований нами підхід дає можливість отримати ряд імідазолонів (3), котрі містять у своєму складі декілька реакційних центрів, що дозволяє використати їх в якості вихідних сполук для синтезу інших представників імідазольного ряду.

Схема 2

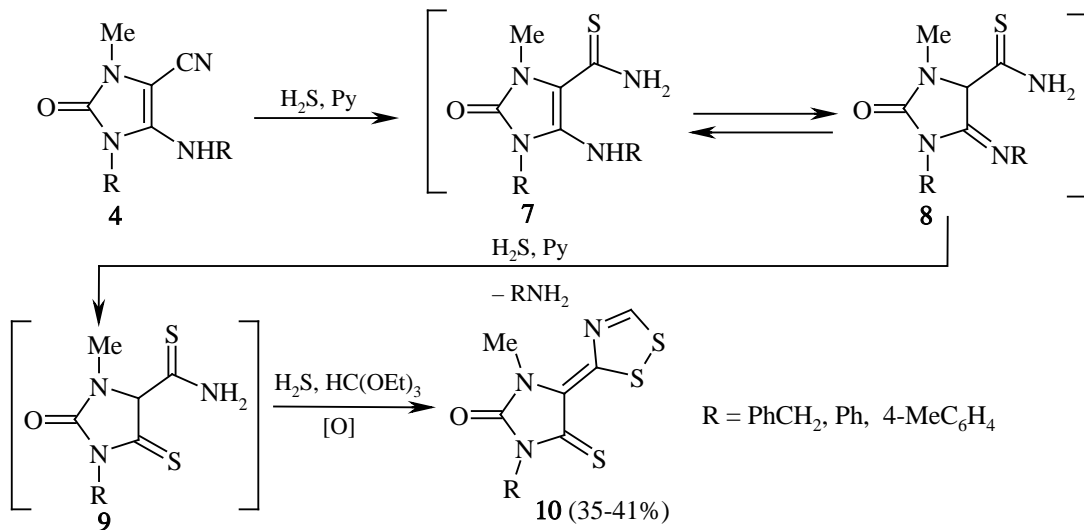


Так, у водному лузі вони алкілюються диметилсульфатом з утворенням 1-алкіл(арил)-3-метилімідазол-2-онів (4) (схема 2). При взаємодії сполук (3) з сірководнем утворюються тіоаміди

(5). Наявність віцинальних тіоамідної та алкіламіногрупи в імідазолонах (5) була використана нами для синтезу аналогів пуринів (6), котрі являються потенційними біоактивними сполуками.

При взаємодії N,N-дизаміщених 2,3-дигідро-1H-імідазол-2-онів (4) з сірководнем, на відміну від неалкільованих імідазolonів (3), реакція не зупиняється на стадії отримання очікуваних тіоамідів (7), або їх прототропних ізомерів (8) (схема 3). Утворюється складна суміш із 11 продуктів, серед котрих основними (~50%) являються 1-алкіл(арил)-3-метил-2-оксо-5-тіоксоімідазолідин-4-карботіоаміди (9). Виділити в індивідуальному стані похідні імідазолу (9) нам не вдалося, проте при нагріванні суміші продуктів реакції з триетилортоформіатом неочікувано були отримані похідні 1,2,4-дитіазол-3-ілідену (10) з помірними виходами.

Схема 3



Склад та будова сполук (10) підтверджена результатами елементного аналізу, даними ІЧ спектрів, мас-спектрометрії, спектрів ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C та РСД. Загальний вигляд молекули (10, R=PhCH<sub>2</sub>) приведений на рис. 1.

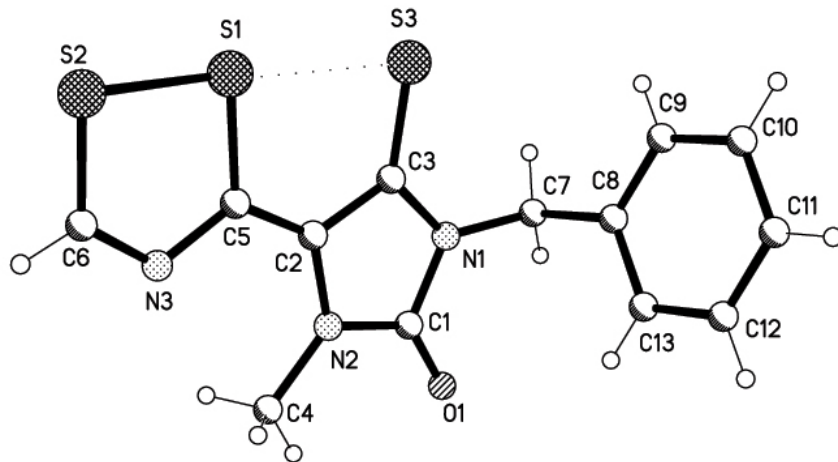
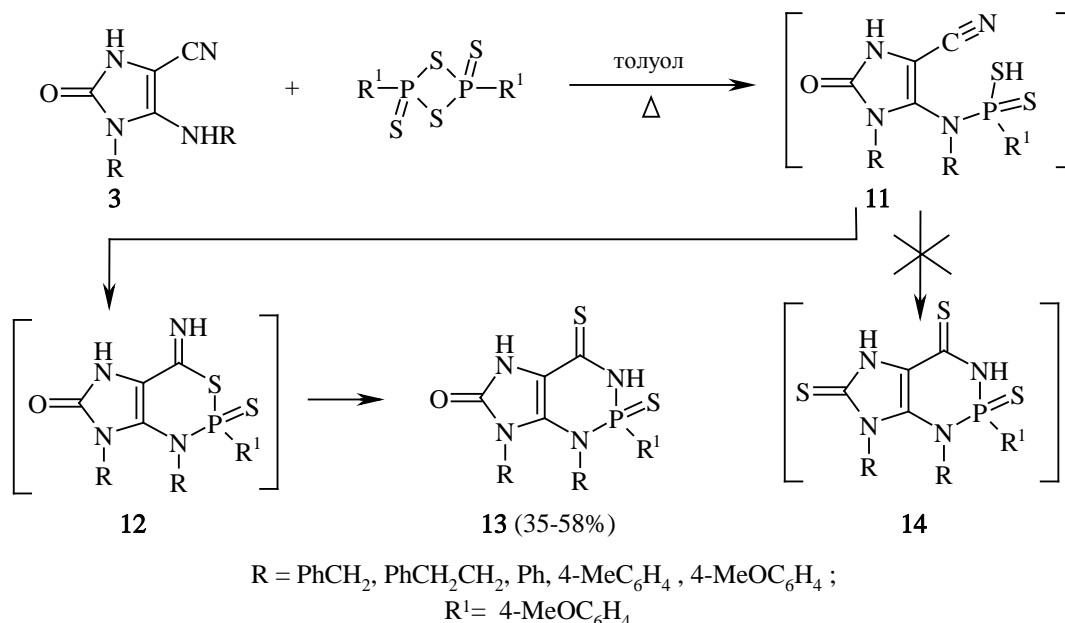


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки (10, R=PhCH<sub>2</sub>) за даними РСД

Нами також досліджена взаємодія 2,3-дигідро-1H-імідазол-2-онів (3) з реагентом Лоусона – ефективним та м'яким тіонуючим реагентом. При цьому встановлено, що 3-х годинне нагрівання сполук (3) з надлишком реагента Лоусона у толуолі призводить до продуктів (13), а не їх тіопохідних (14) (схема 4). Отримання біциклів (13) можна представити через стадії: фосфорилування атома азоту з утворенням похідного (11) з наступною

циклізацією за рахунок приєднання сульфгідрильного фрагменту до нітрильної групи в продукти (**12**), котрі перегруповуються у сполуки (**13**).

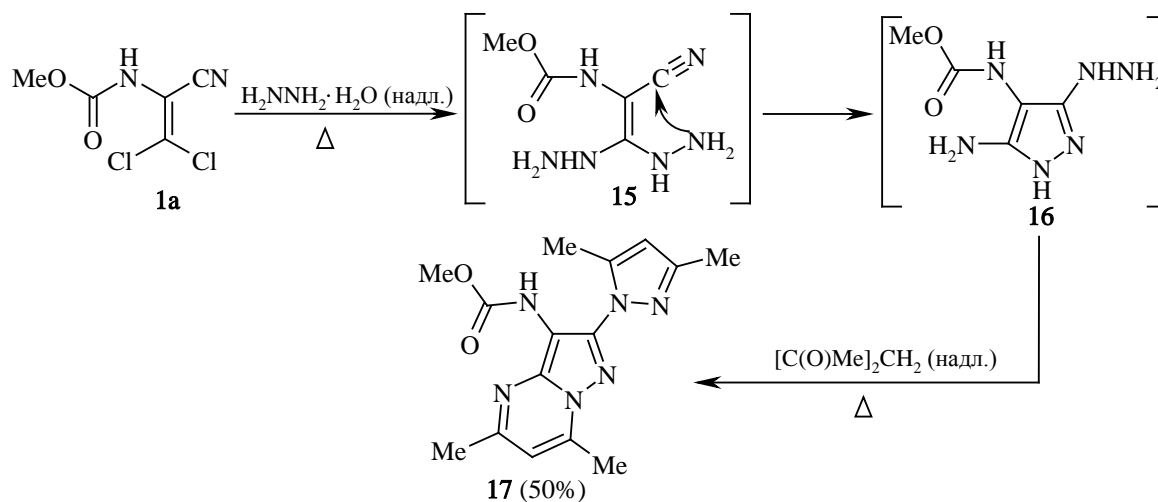
Схема 4



Будова продуктів (**13**) підтверджується даними елементного аналізу, хроматомас-спектрометрії та спектральними методами. Проте, однозначно довести утворення імідазолдіазафосфінової системи вдалося за допомогою порівняльного комплексного (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) ЯМР аналізу сполук (**3**,  $R=\text{PhCH}_2$ ) та (**13**,  $R=\text{PhCH}_2$ ,  $R^1=4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ).

**1.2. Взаємодія 2-метилокскарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу з гідрaziном та метилгідрaziном.** Гідразингідрат по-іншому взаємодіє з 2-метилокскарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилом (**1a**), ніж первинні аліфатичні та ароматичні аміни. Спочатку, як і у випадку первинних амінів, ймовірно, відбувається заміщення двох атомів хлору на залишки гідразину з утворенням проміжної сполуки (**15**), котра циклізується в 5-аміно-3-гідразино-4-метокскарбоніламіно-1*H*-піразол (**16**) (схема 5).

Схема 5

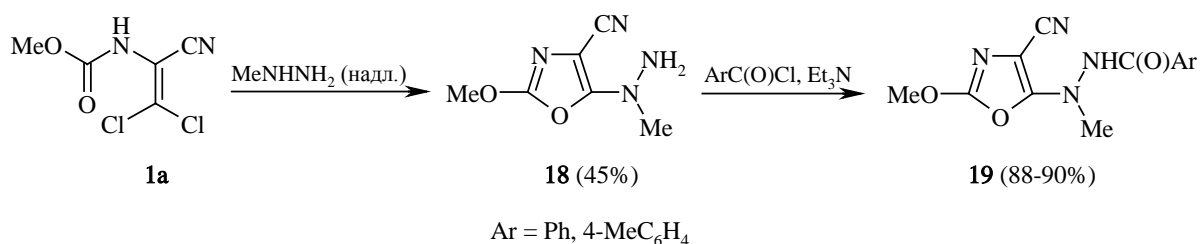




Сполука (**16**) не була виділена в індивідуальному стані, але при обробці реакційної суміші надлишком ацетилацетону отримано 3-метилоксикарбоніламіно-2-(3,5-диметил-1*H*-піразол-1-іл)-5,7-диметилпіразоло[1,5-*a*]піримідин (**17**) за рахунок подвійної циклізації – гідразинного фрагменту з утворенням піразольного кільця та амідинового фрагменту з утворенням піразолопіримідину.

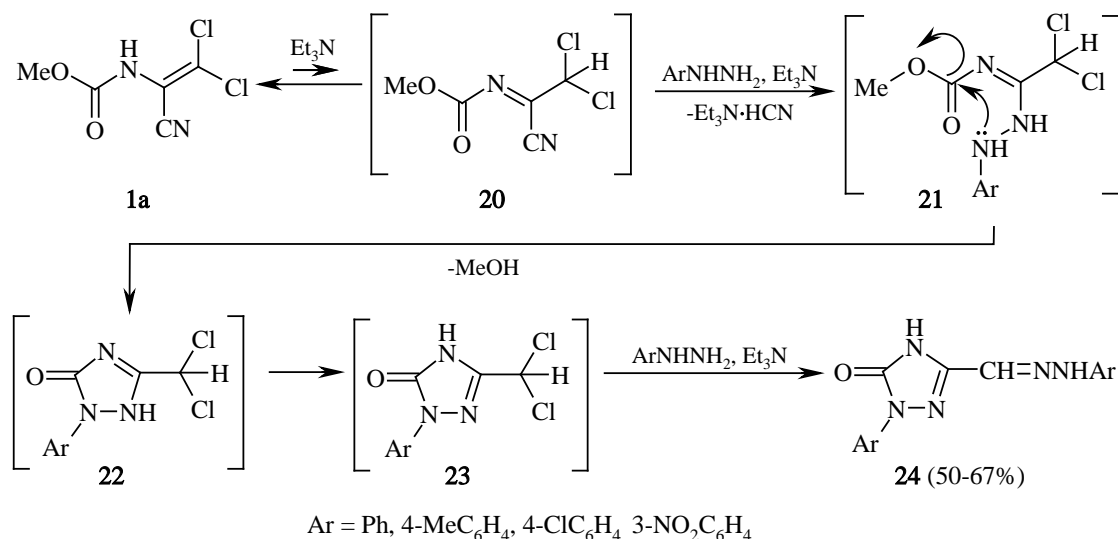
На відміну від гідразингідрату взаємодія 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу (**1a**) з метилгідрaziном призводить до оксазолу (**18**) (схема 6). Це можна пояснити тим, що атом азоту біля метильної групи метилгідразину є більш нуклеофільним і реагує зі сполукою (**1a**) по механізму, описаному для вторинних амінів (Драч Б.С і др. – *ЖОрХ.* – 1973. – 9, №9. – С. 1818). Будова оксазолу (**18**) підтверджена не лише спектральними методами, а й перетворенням у аміді (**19**).

Схема 6



**1.3. Взаємодія 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу з арилгідразинами.** Раніше (Броварец В.С і др. – *ЖОХ.* – 1998. – 68, №2. – С. 347) було показано, що 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрил (**1a**) при взаємодії з фенілгідрaziном дає піразол типу (**16**). Однак, при дії на реагент (**1a**) фенілгідрaziну та його аналогів у присутності триетиламіну, як показано нами вперше, неочікувано утворюються заміщені 4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-5-они (**24**) (схема 7). Присутність триетиламіну у реакційній суміші сприяє, напевно, збільшенню кількості реакційноздатного N-метоксикарбонілімінного таутомеру (**20**), котрий при дії арилгідразинів відщеплює ціанід-йон і в якості кінцевих речовин через ряд проміжних продуктів (**21**) - (**23**), які включають триазольну циклізацію та прототропію, утворюються арилгідразони 1-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбальдегідів (**24**).

Схема 7



Будова триазолів (**24**) підтверджена даними ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопією, мас-спектрометрією, а також рентгеноструктурним дослідженням на прикладі однієї зі сполук (**24**, R=Ph) (рис. 2).

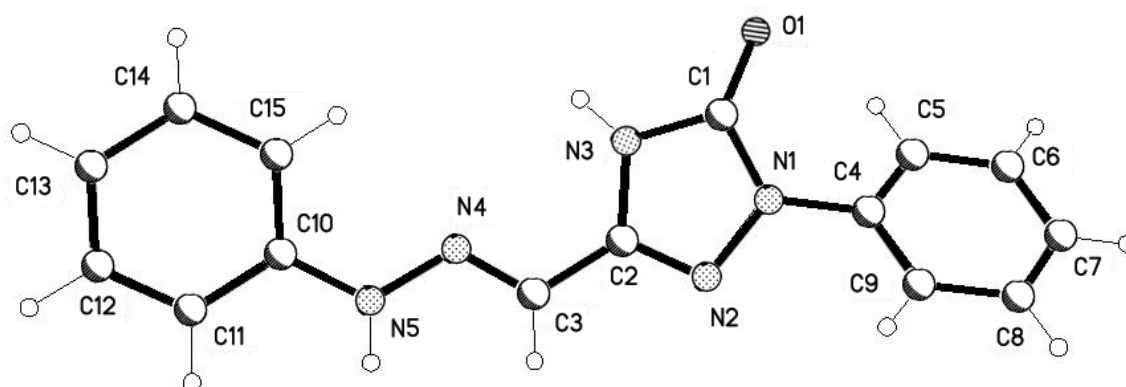
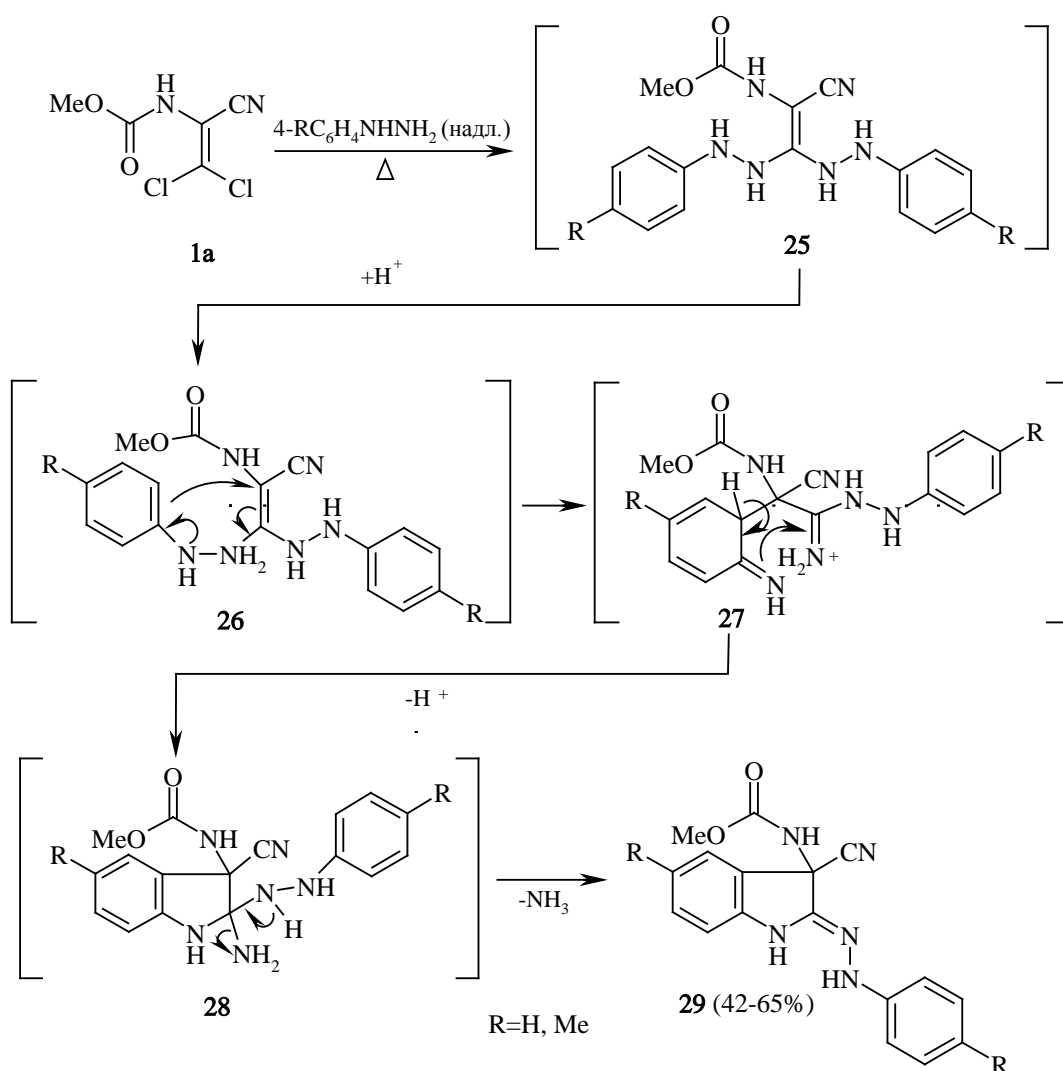


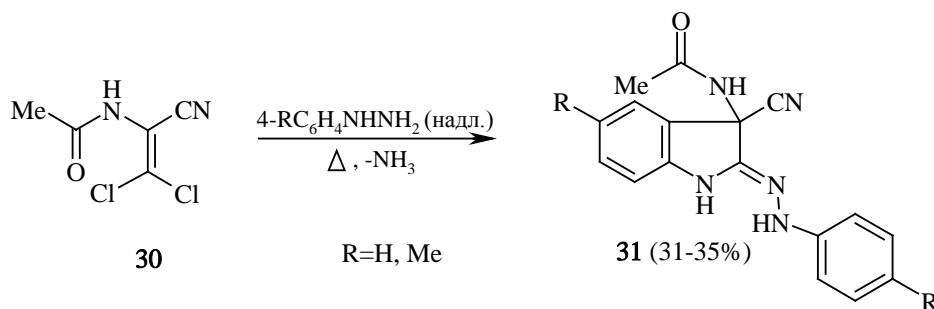
Рис. 2. Загальний вигляд молекули сполуки (**24**, R=Ph) за даними РСД

Наведена вище та описана в літературі реакції реагенту (**1a**) з арилгідразинами проводились при кімнатній температурі. В подальшому нами досліджувалася взаємодія 2-метилокскарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу (**1a**) з арилгідразинами при підвищеній температурі, щоб визначити вплив температурного фактору на напрямок протікання реакції та будову утворених продуктів. Так, при кип'ятінні у тетрагідрофурані фенолгідразину та 4-метилфенілгідразину з акрилонітрилом (**1a**) утворюється складна суміш сполук, із якої були виділені нові 2-арилгідразоно-3-ациламіно-3-ціано-2,3-дигідро-1*H*-індоли (**29**), а не похідні оксазолу або піразолу, як це передбачалося (утворення їх не було зафіксовано навіть методами хроматомас-спектрометрії). Можливий механізм утворення 2-арилгідразоно-3-метилокскарбоніламіно-3-ціано-2,3-дигідро-1*H*-індолів представлений на схемі 8, котрий включає в себе стадії заміщення двох атомів хлору на фрагменти арилгідразину (**25**), протонування отриманих енгідразинів до сполук (**26**), [3,3]-сигматропне перегруповування з розривом зв'язку N–N та утворенням зв'язку C–C у продукти (**27**), циклізацію в індоли (**28**) і елімінування молекули аміаку. Такий напрямок реакції знаходить пряму аналогію з синтезом Фішера – циклізацію арилгідразонів у похідні індолу. Загальним для цих перетворень є утворення проміжного енгідразину (**25**), котрий в умовах кислотного каталізу перегруповується в індол. В нашому випадку кислотний каталіз здійснює гідрохлорид арилгідразину. Так як проміжні сполуки (**28**) містять два замісники у положенні три 2,3-дигідро-1*H*-індольної системи, відщеплення молекули аміаку супроводжується утворенням екзоциклічного зв'язку C=N в кінцевих продуктах (**29**). Для доказу будови отриманих продуктів для сполуки (**29**, R=Me) був використаний комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC, HMBC), але цих даних не вистачило для однозначного доказу будови сполук (**29**).



На жаль, виростити кристал принаймні однієї зі сполук (**29**), котрий би відповідав вимогам РСД, нам не вдалося. Тому, подібна реакція з арилгідрозинами була проведена з аналогом продукту (**1a**) – 2-ацетиламіно-3,3-дихлороакрилонітрилом (**30**). Виявилось, що така взаємодія відбувається аналогічним чином, індоли (**31**) виділені з виходами 31-35% (схема 9). За даними спектрів ЯМР в продуктах (**29**) та (**31**) виявлено наявність деяких загальних угруповань, з чого можна зробити висновок про подібну будову всіх чотирьох продуктів.

Схема 9



Для сполуки (**31**,  $\text{R}=\text{H}$ ) вдалося виростити монокристал і провести його рентгеноструктурне дослідження (рис. 3).

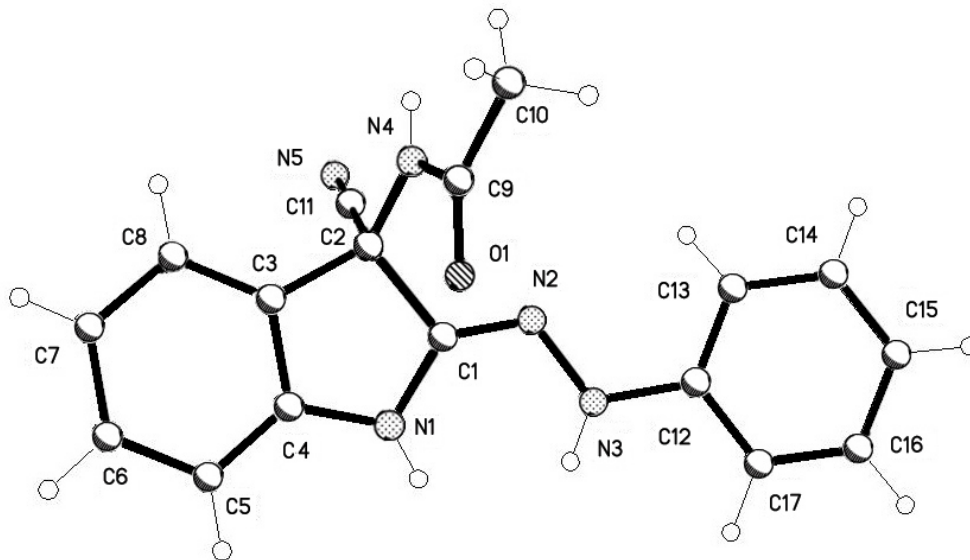
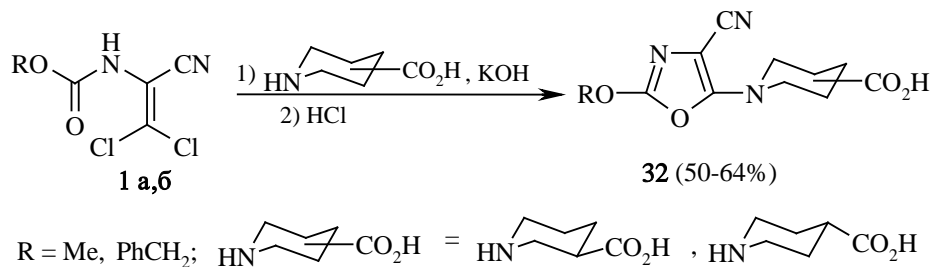


Рис. 3. Загальний вигляд молекули сполуки (31, R=H) за даними РСД

**1.4. Взаємодія 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з піперидин-3- та піперидин-4-карбоновими кислотами.** З метою отримання продуктів з фармакофорними та транспортними групами нами вперше досліджена взаємодія 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів (1) з піперидин-3- та піперидин-4-карбоновими кислотами. При цьому утворюються заміщені 5-аміно-1,3-оксазоли (32) (схема 10). Будова їх узгоджується з даними ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів та хроматомас-спектрів.

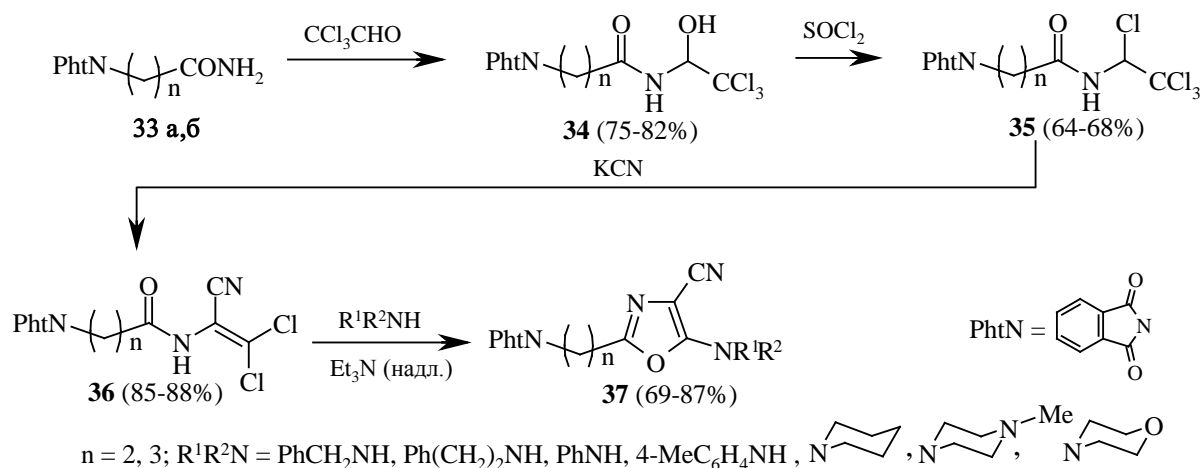
Схема 10



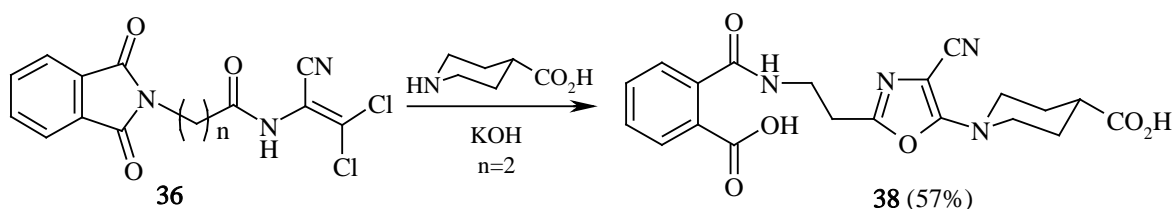
## 2. Синтези нових азотистих гетероциклів

### на основі заміщених 2-алканойламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів

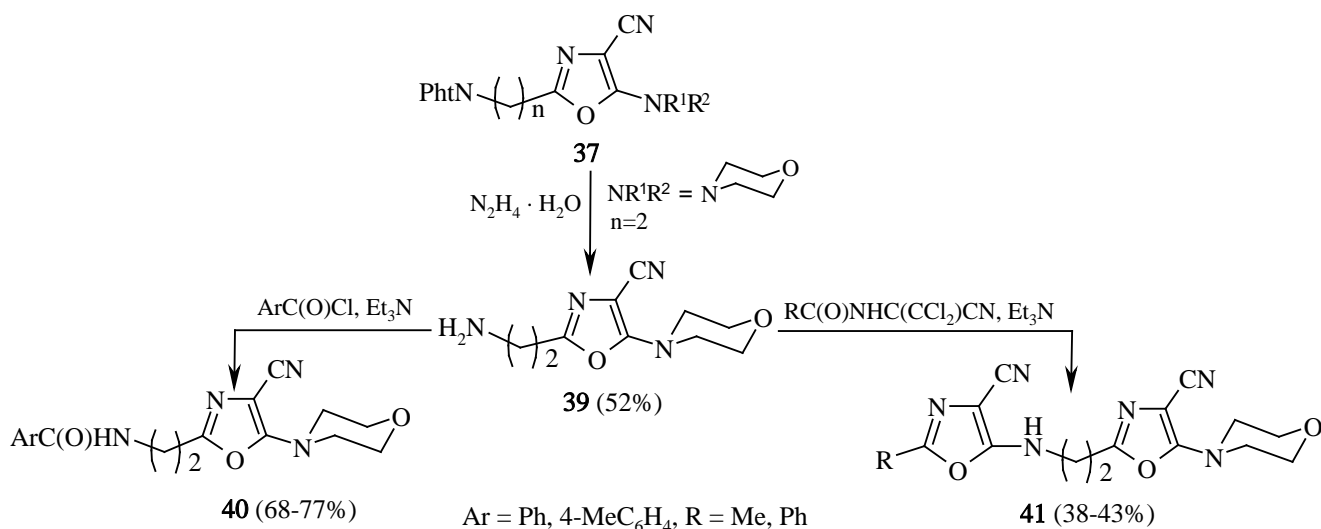
**2.1. Синтез та деякі властивості заміщених 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-карбонітрилів.** Для одержання заміщених 5-аміно-2-аміноалкіл-1,3-оксазол-4-карбонітрилів нами застосований відомий підхід до синтезу похідних 5-амінооксазолу з використанням амідів карбонових кислот та хлоралю (Драч Б.С и др. – Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. – К.: Наукова думка, 1992. – 174 с). З цією метою у таку конденсацію нами вперше введені аміди фталімідоалкілкарбонових кислот. Так, фталімідопропіоамід (33а) та фталімідобутироамід (33б) при взаємодії з хлоралем дають з високими виходами відповідні гідроксипохідні (34), котрі з хлористим тіонілом утворюють сполуки (35). Останні при обробці водним розчином ціаніду калію були перетворені у 3,3-дихлоро-2-фталімідоациламіноакрилонітрили (36), котрі використані нами для синтезу фталімідо захищених 5-амінооксазолів (37) (схема 11).



Варто зауважити, що при взаємодії акрилонітрилу (**36**,  $n=2$ ) з піперидин-4-карбоною кислотою у присутності гідроксиду калію відбувається не лише оксазолна циклізація, але і часткове розкриття фталімідного циклу з утворенням 1-[2-(2-карбоксибензоїламіноетил)-4-ціано-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-4-карбоної кислоти (**38**) (схема 12).

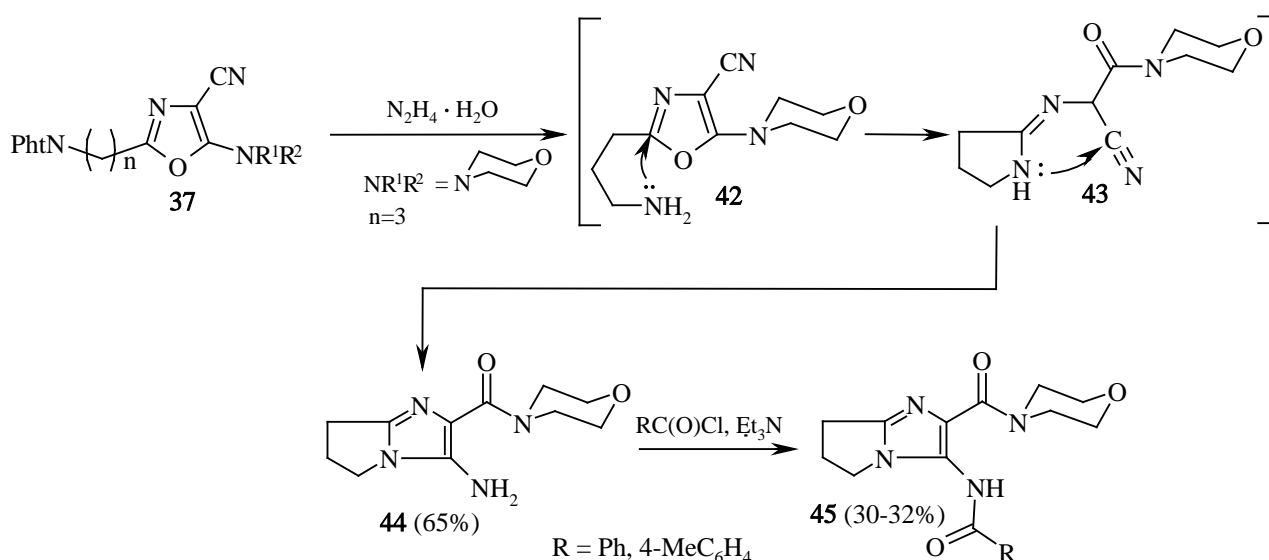


На прикладі сполук (**37**), що містять залишок морфоліну у положенні п'ять оксазольного циклу, показано суттєву відмінність у хімічній поведінці 2-(2-аміноетил)- та 2-(3-амінопропіл)-1,3-оксазолів, що утворюються при знятті фталімідного захисту. Так, кип'ятіння оксазолу (**37**), що містить 2-фталімідоетильний замісник, з невеликим надлишком гідразингідрату дає заміщений 2-(2-аміноетил)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (**39**) з виходом 52%, структура якого доведена спектральними та мас-спектрометричними методами, а також перетворенням у відповідні аміди (**40**) та діоксазолілзаміщені етиламіни (**41**) (схема 13).



У випадку гідразінолізу 2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу (**37**,  $n=3$ ) спочатку, ймовірно, утворюється амін (**42**), який внаслідок вигідного розташування амінопропільного фрагменту по відношенню до оксазольного кільця схильний до внутрішньомолекулярної атаки первинної аміногрупи по атому С-2 гетероциклу. При цьому відбувається розкриття оксазольного циклу і утворення піролідинового фрагменту сполуки (**43**). Інтермедіат (**43**) містить нуклеофільний амідіновий фрагмент, котрий внутрішньомолекулярно циклізується з нітрильною групою, що приводить до аміну (**44**) (схема 14). Аміногрупа сполуки (**44**) була проацильована хлорангідрідами карбонових кислот з утворенням амідів (**45**).

Схема 14

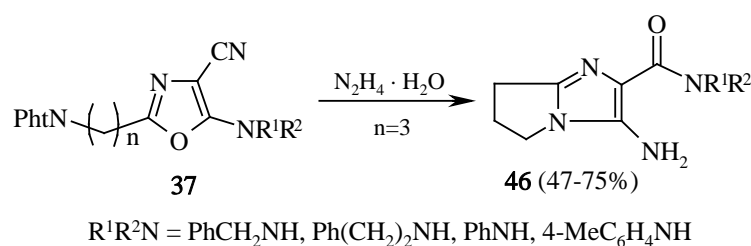


Вагомим доказом структури отриманих сполук є порівняння спектральних характеристик амідів (**40**) та (**45**). Так, у спектрах ЯМР  $^1H$  сигнал протону амідної групи сполук (**40**) являє собою триплет, а сполук (**45**) – синглет. Хімічні зсуви та мультиплетність амідних протонів вказують на наявність фрагменту  $C(O)NHCH_2$  у сполуках (**40**), а у сполуках (**45**) – фрагменту  $C(O)NH\text{C}$ , де  $\text{C}$  –  $sp^2$ -гібридизований атом вуглецю. У спектрах ЯМР  $^{13}C$  сполуки (**40**,  $R = Ph$ ) присутній сигнал вуглецю нітрильної групи при 116.5 м. ч., а у сполуки (**45**,  $R = Ph$ ) він не спостерігається.

Для амідів (**40**) та (**45**) був використаний також комплексний аналіз ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). На утворення піролідинового циклу за рахунок амінопірольного фрагмента сполуки (**45**,  $R = Ph$ ) вказують кореляції HMBC  $7-CH_2$  з  $C-7a$ ,  $6-CH_2$  з  $C-7a$  та  $5-CH_2$  з  $C-7a$ . Варто зазначити, що для атомів  $C-2$  та  $C-3$  не вдалося знайти кореляцій у спектрах HMBC, тому вони були віднесені по залишковому принципу. Наявність аміноетильного фрагменту у боковому ланцюзі гетероциклу (**40**,  $R = Ph$ ) підтверджується кореляціями NOESY  $CONH$  з  $NCH_2$ ,  $NCH_2$  з  $CH_2C$  та HMBC  $NCH_2$  з  $C=O$ ,  $NCH_2$  з  $C-2$ ,  $NCH_2$  з  $CH_2C$ .

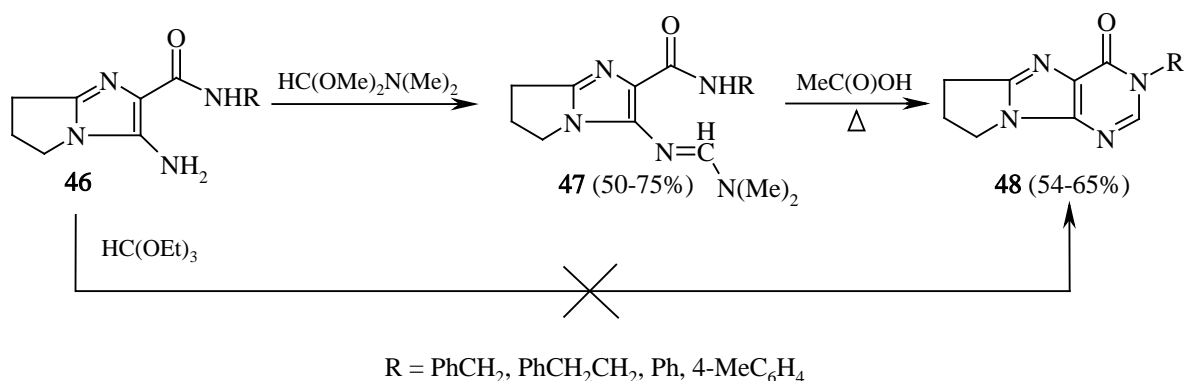
**2.2. Використання продуктів рециклізації 5-алкіл(арил)аміно-2-(3-амінопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилів для синтезу конденсованих трициклічних азотистих структур.** Надалі нам цікаво було дослідити, чи подібно 5-морфоліно-2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу (див. вище) ведуть себе оксазоли (**37**) при гідразінолізі із залишком бензиламіну, фенетиламіну, аніліну та 4-метилфеніламіну у положенні п'ять оксазольного кільця, продукти рециклізації яких у подальшому можна було б використати для побудови трициклічних структур. Виявилось, що їх гідразіноліз (кип'ятіння у етанолі з гідразингідратом) як і у випадку 5-морфоліно-2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу, також приводить до продуктів рециклізації — нових *N*-алкіл(арил)-3-аміно-5*H*,6*H*,7*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-2-карбоксамідів (**46**) (схема 15).

*Схема 15*



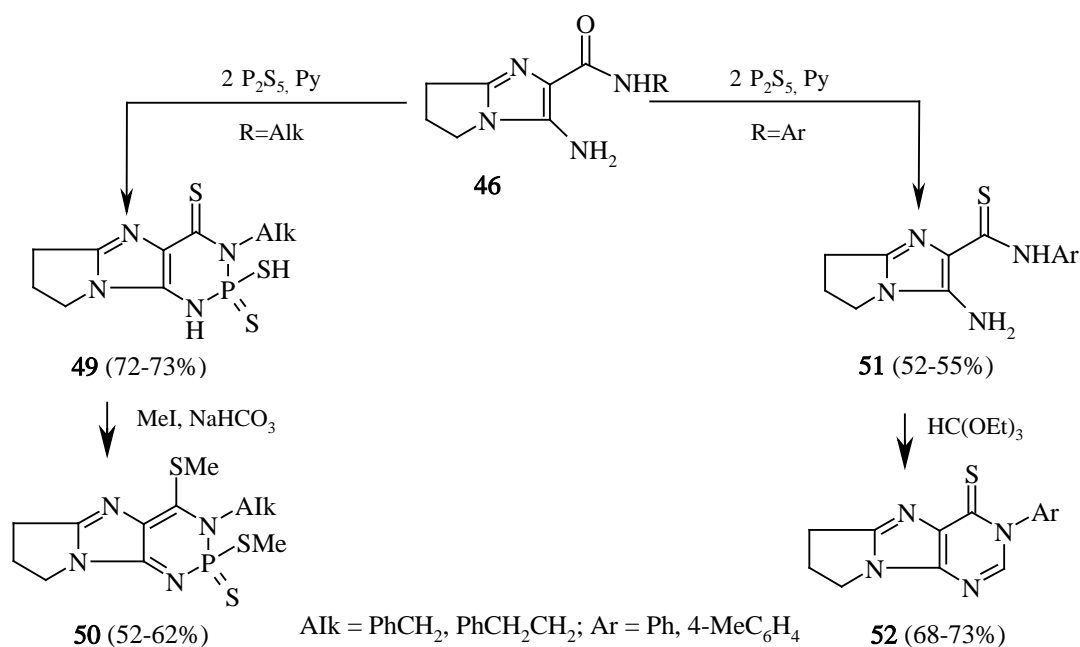
Склад та будова сполук (**46**) підтверджена результатами елементного аналізу, хроматомас-спектрометрії, даними ІЧ та ЯМР спектрів. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  цих сполук, у порівнянні з вихідними речовинами (**37**), спостерігається зміщення у слабе поле сигналів метиленових груп у пропіленовому фрагменті, а також зміщення у сильне поле сигналів протонів NH-груп аміноалкільного та аміноарильного залишків. Присутність первинної аміногрупи у складі продуктів (**46**) підтверджено наявністю уширеного синглетного сигналу при 5.68-5.96 м. ч. у характерній для таких груп області. При порівнянні ІЧ спектрів сполук (**46**) та (**37**) спостерігається зникнення смуг поглинання нітрильної групи в області 2000-2300  $\text{cm}^{-1}$  та появі інтенсивних смуг поглинання при 3000-3500  $\text{cm}^{-1}$ , котрі відносяться до валентних коливань первинної аміногрупи. Схожі спектральні зміни спостерігаються при рециклізації 5-морфоліно-2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу (**37**) у 2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-6,7-дигідро-5*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-3-амін (**44**), будова якого надійно підтверджена кореляційними методами спектроскопії ЯМР.

Наявність трьох рухливих атомів водню аміногруп у структурі сполук (**46**) дає можливість їх подальшого використання у реакціях циклізації. Спроба синтезу піроло[2,1-*h*]пурин-4-онів (**48**) при взаємодії продуктів (**46**) з надлишком триетилортоформіату не дала позитивних результатів. Використання більш активного конденсуючого агента — диметилацеталю диметилформаміду — привело до амідинів (**47**), кип'ятіння яких в безводній оцтовій кислоті дало піроло[2,1-*h*]пурин-4-они (**48**) з виходами 54-65% (схема 16).



Нами досліджено також взаємодію аміноімідазолів (**46**) з пентасульфідом фосфору. Знайдено, що при кип'ятінні реагентів у піридині у мольному співвідношенні 1:2 у випадку сполук (**46**), що містять аліфатичний амідний залишок, утворюються діазафосфініни (**49**), а у випадку сполук (**46**) з ароматичним амідним залишком реакція зупиняється на стадії тіоамідів (**51**) (схема 17). Отримані 3-алкіл-2-меркапто-1,2,3,6,7,8-гексагідро-4*H*-піроло[2,1':2,3]імідазо[4,5-*d*][1,3,2]діазафосфінін-4-тіон-2-сульфіди (**49**) при дії метилйодиду були переведені у відповідні диметильні похідні (**50**). Метилування продуктів (**49**) протікає регіоселективно по двох атомах сірки, а не по атому азота діазафосфінінового фрагменту, про що свідчать спектри ЯМР <sup>1</sup>H, які вказують на відсутність розщеплення сигналів однієї з метильних груп.

Схема 17



На основі тіоамідів (**51**) були синтезовані піроло[2,1-*h*]пурин-4-тіони (**52**), тіоксоаналоги сполук (**48**). Варто зазначити, що у конденсації з триетилортоформіатом тіоаміди (**51**) виявились більш активними, ніж аміди (**46**) та після тригодинного кип'ятіння давали відповідні тіоксопурини (**52**) з виходами 68-73% (схема 17).



### 3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

Для деяких із отриманих нами речовин досліджено їх антимікробну та протипухлинну активності.

#### 3.1. Дослідження *in vitro* антимікробної активності нових похідних оксазолу.

**а) Фунгістатична активність** вивчалась для ряду водорозчинних похідних 1,3-оксазол-4-карбонітрилу (**32**, **38** та **39**) *in vitro* диско-дифузійним методом у порівнянні зі стандартними референс-препаратами *флуконазолом* та *ністатином* за зонами затримки росту проти культури *Candida albicans* M 885 ATCC 10231. В ході досліджень виявилось, що оксазоли (**38**) та (**39**) проявили фунгістатичний ефект, що у 4.3 рази перевершував активність ністатину – зареєстровано рівний ефект сполук із вмістом  $2.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску та антибіотику ністатину у кількості  $8.6 \cdot 10^{-8}$  моль (стандартний диск). Фунгістатична активність сполук (**32**) поступалася активності ністатину. Подібний до ністатину антигрибковий ефект тестовані сполуки проявляли у кількості  $20.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску, тоді як стандартна кількість референс-антибіотику була у 2.3 рази меншою ( $8.6 \cdot 10^{-8}$  моль). Слід звернути увагу на те, що активність флуконазолу ( $13.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску) та 2-(2-аміноетил)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилу (**39**) ( $20.0 \cdot 10^{-8}$  моль на диску) при низькому мікробному навантаженні *Candida albicans* ( $10^5$  та  $10^6$  колонієутворюючих одиниць в 1 мл посівного матеріалу) практично не відрізнялися.

**б) бактеріостатична активність** вивчалась для сполук, наведених в п.3.1.(а), аналогічним методом у порівнянні зі стандартними референс-препаратами *офлосацином* та *цефтриаксоном* за зонами затримки росту проти різних штамів грамнегативних культур бактерій. Результати показали, що найбільш активними проти *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 виявилися 1-(2-метилокси-4-ціано-1,3-оксазол-5-іл)піперидин-4-карбонова кислота (**32**) та 1-[2-(2-карбоксібенозіламіноетил)-4-ціано-1,3-оксазол-5-іл]піперидин-4-карбонова кислота (**38**), однак їх активність поступалася активності референс-препаратів. Проте, варто зауважити, що оксазоли (**32**) та (**38**) належать до одного структурного ряду похідних 4-ціано-(1,3-оксазол-5-іл)піперидин-3- та піперидин-4-карбонових кислот, що вказує на перспективність подальшої структурної трансформації таких сполук з метою пошуку їх аналогів з вищою активністю.

**3.2. Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук** здійснювалося у співпраці з Національним інститутом раку (США). Скринінгові дослідження проводились *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, нирок, простати, центральної нервової системи, товстого кишечника, а також лінії лейкемії та меланоми) при дії речовини в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л і визначенні відсотку росту клітин порівняно з контролем. Тестовані сполуки не проявили виразної протиракової активності, але під час проведення експерименту було виявлено “сполуку-лідера” — 5-феніламіно-2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (**37**, R=PhNH, n=3), середня мітотична активність якої становить 67.16%. Зокрема, дана сполука характеризується специфічністю впливу на лінії раку центральної нервової системи (SNB-75) та раку молочної залози (HS 578T) (GI 6.51% та 11.94% відповідно). Крім того, найбільш чутливим до дії даної речовини виявилися клітини НОР-92 недрібноклітинного раку легень (GI -6.44%), що стимулює інтерес до подальшого вивчення сполук такого типу.

**ВИСНОВКИ**

Узагальнення результатів дисертаційного дослідження свідчить про перспективність використання 2-алкілоксикарбоніламіно- та заміщених 2-алканоїламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів для синтезу різноманітних потенційних біорегуляторів: похідних 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-ону, 1,3-оксазолу, піразолу, піроло[1,2-*a*]імідазолу та ряду інших гетероциклічних систем.

1. Знайдено, що при обробці 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу спочатку первинними амінами, а потім водно-спиртовим розчином гідроксиду калію утворюються 5-алкіл(арил)аміно-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрили, які були використані для синтезу похідних 3,6,7,9-тетрагідро-8*H*-пурин-8-онів.
2. З'ясовано, що при послідовній дії на 1-алкіл(арил)-5-алкіл(арил)аміно-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрили сірководню та триетилортоформіату утворюються похідні 1,2,4-дитіазол-3-іліден-5-тіоксоімідазолідин-2-ону.
3. Показано, що взаємодія заміщених 2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрилів з реагентом Лоусона приводить до нових представників конденсованої системи імідазо[4,5-*d*]-[1,3,2]діазафосфініну.
4. З'ясовано, що взаємодія 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу з арилгідразинами при нагріванні у тетрагідрофурані приводить до невідомих раніше 2-арилгідразано-3-метилоксикарбоніламіно-3-ціано-2,3-дигідро-1*H*-індолів, а при дії на нього арилгідразинів у присутності триетиламіну утворюються заміщені 4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-они.
5. Синтезовано невідомі раніше 5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрили, які містять у положенні два оксазольного циклу 2-фталімідоетильний або 3-фталімідопропільний замісники. Їх гідразиноліз призводить до продуктів, котрі суттєво відрізняються по своїй будові. При цьому утворюються 2-(2-аміноетил)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил та *N*-алкіл(арил)-3-аміно-5*H*,6*H*,7*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-2-карбоксаміди. Останні були використані для синтезу заміщених 3*H*,4*H*,6*H*,7*H*,8*H*-піроло[2,1-*h*]пурин-4-онів, їх тіоаналогів, а також похідних 1,2,3,6,7,8-гексагідро-4*H*-піроло[2',1':2,3]імідазо[4,5-*d*][1,3,2]діазафосфініну.
6. Експериментальними дослідженнями показано, що деякі із синтезованих оксазолів є перспективними об'єктами для створення антимікробних та протиракових препаратів, що стимулює інтерес до більш глибокого вивчення таких сполук.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Чумаченко С.А. Взаимодействие 2-метоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрила с фенилгидразином в присутствии триэтиламина / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. - 2011. - Т.81, №3. - С. 518-519.
2. Чумаченко С.А. Новый подход к синтезу замещенных 5-амино-4-цианимидазол-2-онов — предшественников получения производных 3,6,7,9-тетрагидро-8*H*-пурин-8-онов / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, А.П. Козаченко, Т.В. Осадчук, В.С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. - 2011. - №3. - С. 410-416.
3. Чумаченко С.А. Взаимодействие 1,5-дизамещенных 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрилов с сероводородом / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, Э.Б. Русанов, В.С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. - 2011. - №7. - С. 987-991.
4. Чумаченко С.А. Синтез и некоторые свойства 5-алкиламино-2-(фталимидоалкил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилов / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. - 2011. - №8. - С. 1238-1247.
5. Кибирев В.К. Исследование производных 5-амино-4-ациламино-1*H*-пиразола в качестве ингибиторов фурина / В.К. Кибирев, Т.В. Осадчук, О.Б. Вадзюк, О.В. Шаблыкин, А.П. Козаченко, С.А. Чумаченко, С.В. Попильниченко, В.С. Броварец // Укр. біохім. журн. - 2011. – Т.83, №1. - С. 30-37.
6. Коперник І.М. Дослідження *in vitro* антимікробної активності нових похідних оксазолу та продуктів його перетворень / І.М. Коперник, В.М. Благодатний, О.В. Петренко, Л.Є. Калашнікова, В.В. Прокопенко, К.М. Кондратюк, О.І. Лукашук, О.В. Головченко, С.А. Чумаченко, О.В. Шабликін, Л.О. Метелиця, В.С. Броварець // Ukr. Bioorg. Acta. - 2011. - №2. - P. 57-68.
7. Чумаченко С.А. Образование 2-арилгидразоно-3-ациламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолов в реакции 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с арилгидразинами / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, А.Н. Василенко, Э.Б. Русанов, В.С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. - 2012. - №6. - С. 948-954.
8. Чумаченко С.А. Взаимодействие 1-алкил(арил)-5-алкил(арил)амино-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-4-карбонитрилов с реагентом Лоуссона / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. - 2012. - Т.82, №7. - С. 1100-1104.
9. Чумаченко С.А. Применение продуктов рециклизации 5-алкил(арил)амино-2-(3-фталимидопропил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилов для синтеза конденсированных трициклических азотистых структур / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, В.С. Броварец // Хим. гетероцикл. соед. - 2012. - №12. - С. 1956-1962.
10. Чумаченко С.А. Рециклизация 2-метокси-5-морфолино-1,3-оксазол-4-карбонитрила под действием бензиламина, фенэтиламина и фенилгидразина / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, А.Н. Василенко, В.С. Броварец // Журн. общ. хим. - 2013. – Т.83, №9. - С. 1490-1495.

11. Чумаченко С.А. Два пути взаимодействия 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів с фенілгідразином / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкин, С.Г. Пильо, В.С. Броварец // International Symposium “Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC – Crimea 2010)”. – Miskhor. – 2010. – С. 239.
12. Чумаченко С.А. Синтез аналогів пурину на основі 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкін, О.П. Козаченко, В.С. Броварець // XXII Українська конференція з органічної хімії. – Ужгород. – 2010. – С. 281.
13. Кибирев В.К. Синтез и исследование производных 5-амино-4-ациламино-1*H*-пиразола в качестве ингибиторов фурина / В.К. Кибирев, Т.В. Осадчук, О.Б. Вадзюк, О.В. Шаблыкин, А.П. Козаченко, С.А. Чумаченко, С.В. Попильниченко, В.С. Броварец // Научно-практическая конференция „Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения”. – Новый Свет. – 2011. – С. 77.
14. Чумаченко С.А. Синтез нових похідних азотистих гетероциклів на основі 2-метилоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилу / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець // XIII Всеукраїнська конференція з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». – КНУ ім. Тараса Шевченка. – Київ. – 2012. – С. 84.
15. Чумаченко С.А. Синтез азотистих гетероциклів на основі 2-метилоксикарбоніламіно- та 2-(4-фталімідобутаноїламіно)-3,3-дихлороакрилонітрилів / С.А. Чумаченко, О.В. Шаблыкін, В.С. Броварець // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання - 2012». – Ніжин. – 2012. – С. 78-79.
16. Chumachenko S.A. Application of 2-methyloxycarbonylamino- and 2-(4-phthalimido-butanoylamino)-3,3-dichloroacrylonitriles for synthesis of nitrogen containing heterocycles / S.A. Chumachenko, O.V. Shablykin, V.S. Brovarets // VI International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)”. – Kharkiv. – Ukraine. – 2012. – O-20.

## АНОТАЦІЯ

**Чумаченко С.А. Синтез і властивості нових азотистих гетероциклів на основі 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканойламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України, Київ, 2013.

Дисертація присвячена розробці зручних способів одержання нових азотистих гетероциклів на основі доступних електрофільних реагентів – 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканойламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів.

Розроблено препаративні методи синтезу 2-алканойламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів. Вивчено взаємодію 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з амінами, гідрозингідратом та арилгідразинами. Синтезовано невідомі раніше 5-алкіламіно-1,3-оксазол-4-карбонітрили, які містять у положенні два оксазольного циклу 2-фталімідоетильний або 3-фталімідопропільний замісники. Досліджено рециклізації заміщених 2-(3-фталімідопропіл)-1,3-оксазол-4-карбонітрилів при гідразінолізі, що привело до синтезу нових похідних

*N*-алкіл(арил)-3-аміно-5*H*,6*H*,7*H*-піроло[1,2-*a*]імідазол-2-карбоксамідів. Останні були використані для синтезу ряду трициклічних похідних піроло[2,1-*h*]пурін-4-ону та піроло[2,1-*h*]пурін-4-тіону, а також нової гетероциклічної системи – 1,2,3,6,7,8-гексагідро-4*H*-піроло[2',1':2,3]імідазо[4,5-*d*][1,3,2]діазафосфініну.

Первинні біологічні дослідження показали, що деякі із синтезованих азотистих гетероциклів є перспективними сполуками для створення біорегуляторів різної дії, зокрема речовин з антимікробною активністю та протиракових препаратів.

*Ключові слова:* 2-алкілоксикарбоніламіно-3,3-дихлороакрилонітрили, 2-алканоіламіно-3,3-дихлороакрилонітрили, 1,3-оксазол, 2,3-дигідро-1*H*-імідазол-2-они, піразоли, піроло[1,2-*a*]імідазол-2-карбоксаміди, рециклізація, нова гетероциклічна система, бактеріостатична та протипухлинна активності.

## АННОТАЦІЯ

**Чумаченко С.А. Синтез и свойства новых азотистых гетероциклов на основе 2-алкилоксикарбониламино- и 2-алканоиламино-3,3-дихлоракрилонитрилов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2013.

Диссертация посвящена разработке удобных методов получения новых производных азотистых гетероциклов на основе доступных электрофильных реагентов – 2-алкилоксикарбониламино- и 2-алканоиламино-3,3-дихлоракрилонитрилов. В процессе выполнения этой работы решены следующие задачи:

- разработаны методы синтеза 2-алканоиламино-3,3-дихлоракрилонитрилов, показана возможность их использования в реакциях гетероциклизации;
- исследовано взаимодействие 2-алкилоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с аминами, гидразингидратом и арилгидразинами;
- разработаны удобные подходы для введения фармакофорных аминоалкильных остатков в положение два 5-амино-1,3-оксазольной системы;
- получено экспериментальное подтверждение биорегуляторных свойств синтезированных веществ, проанализирована зависимость «структура-действие».

Найдено, что при обработке 2-метилоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрила сначала первичными аминами, а затем водно-спиртовым раствором гидроксида калия образуются 5-алкіл(арил)аміно-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрили, которые были использованы для синтеза производных 3,6,7,9-тетрагідро-8*H*-пурін-8-онов. Выяснено, что при последовательном действии на 1-алкіл(арил)-5-алкіл(арил)аміно-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрилы сероводорода и триэтилортоформиата неожиданно образуются производные 1,2,4-дитіазол-3-іліден-5-тіоксоімідазолідин-2-она. Показано, что взаимодействие замещенных 2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазол-4-карбонітрилов с реагентом Лоуссона приводит к новым представителям конденсированной системы імідазо[4,5-*d*]-[1,3,2]діазафосфініна. Выяснено, что взаимодействие 2-метилоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрила с арилгидразинами при нагревании в тетрагідрофуране приводит к неизвестным

ранее 2-арилгидразино-3-метилоксикарбониламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолам, а при действии на него арилгидразинов в присутствии триэтиламина образуются замещенные 4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-5-оны.

Синтезированы неизвестные ранее 5-алкиламино-1,3-оксазол-4-карбонитрилы, которые содержат в положении два оксазольного цикла 2-фталимидоэтильный или 3-фталимидо-пропильный заместители. Исследована рециклизация замещенных 2-(3-фталимидопропил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилов при гидразинолизе, что привело к синтезу новых производных *N*-алкил(арил)-3-амино-5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2-карбоксамидов. Последние были использованы для синтеза ряда трициклических производных пирроло[2,1-*h*]пурин-4-она и пирроло[2,1-*h*]пурин-4-тиона, а также новой гетероциклической системы – 1,2,3,6,7,8-гексагидро-4*H*-пирроло[2',1':2,3]имидазо[4,5-*d*][1,3,2]диазафосфинина.

*Ключевые слова:* 2-алкилоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрилы, 2-алканойл-амино-3,3-дихлоракрилонитрилы, 1,3-оксазол, 2,3-дигидро-1*H*-имидазол-2-оны, пиразолы, пирроло[1,2-*a*]имидазол-2-карбоксамиды, рециклизация, новая гетероциклическая система, бактериостатическая и противоопухолевая активности.

## ANNOTATION

**Chumachenko S.A. *Synthesis and Properties of Novel Nitrous Heterocycles on the Basis of 2-Alkoxy-carbonylamino- and 2-Alkanoylamino-3,3-dichloroacrylonitriles.*** – A manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Science degree in speciality 02.00.10 – Bioorganic Chemistry. – Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, 2013.

The thesis is devoted to the development of convenient methods of synthesis of novel nitrous heterocycles on the basis of available electrophilic reagents: 2-alkoxy-carbonylamino- and 2-alkanoylamino-3,3-dichloroacrylonitriles.

The preparative methods of synthesis 2-alkanoylamino-3,3-dichloroacrylonitriles were elaborated. Interaction of 2-alkoxy-carbonylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with amines, hydrazine hydrate, and arylhydrazines was investigated. The novel 5-alkylamino-1,3-oxazole-4-carbonitriles with 2-phthalimidoethyl or 2-phthalimidopropyl group in position 2 of the oxazole ring were synthesized. Recyclization reactions of substituted 2-(3-phthalimidopropyl)-1,3-oxazole-4-carbonitriles under the hydrazine attack were investigated and novel *N*-alkyl(aryl)-3-amino-5*H*,6*H*,7*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazole-2-carboxamides were obtained. These later were used for synthesis of a series of pyrrolo[2,1-*h*]purin-4-one and pyrrolo[2,1-*h*]purin-4-thione derivatives, as well as a novel heterocyclic system of 1,2,3,6,7,8-hexahydro-4*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*d*][1,3,2]diazaphosphinine.

Primary biological tests show that some of synthesized nitrous heterocyclic compounds are promising precursors for the development of bioregulators of various range of activities, in particular of antimicrobial and antitumoral action.

*Keywords:* 2-alkoxy-carbonylamino-3,3-dichloroacrylonitriles, 2-alkanoylamino-3,3-dichloroacrylonitriles, 1,3-oxazole, 2,3-dihydro-1*H*-imidazole-2-ones, pyrazoles, pyrrolo[1,2-*a*]imidazole-2-carboxamides, recyclization, novel heterocyclic system, bacteriostatic and antitumor activity.