

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

СЛИВЧУК Сергій Ростиславович

УДК 547.39'052+547.79+547.831+547.854

**СІРКОВМІСНІ ПОХІДНІ АЦЕТО- ТА АКРИЛОНІТРИЛІВ
В СИНТЕЗАХ БІОРЕГУЛЯТОРІВ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ ПРИРОДИ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ-2008

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович,

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

провідний науковий співробітник відділу хімії

біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор

СИНИЦЯ Анатолій Данилович,

Інститут органічної хімії НАН України,

завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

БАЛЬОН Ярослав Григорович,

Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка

АМН України,

завідувач лабораторії органічного синтезу

Захист відбудеться «20» червня 2008 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1).

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

Автореферат розісланий «24» квітня 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Д. М. Федоряк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дослідження доступних реагентів, придатних для введення біофорних груп в різноманітні гетероциклічні системи, є перспективним і актуальним напрямком одержання синтетичних біорегуляторів, що підтверджується постійно зростаючою кількістю робіт з цієї тематики, які виконуються у провідних установах усього світу. Саме до таких реагентів відносяться і сірковмісні похідні ацето- та акрилонітрилів, гетероциклізації яких до недавнього часу були вивчені недостатньо і можна було сподіватись на суттєве розширення сфери їх застосування в синтезах нових функціональних похідних азолів та азинів — потенційних 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 2003-2008 рр. „Розвиток перспективних підходів до одержання нових похідних азотистих гетероциклів з біофорними групами” (тема 2.1.10.11-02, № держреєстрації 0102U003342) та „Розробка оригінальних синтезів функціональних похідних азагетероциклів — потенційних біорегуляторів” (тема 2.1.10.11-05, № держреєстрації 0105U001580). До того ж дисертаційне дослідження частково підтримано грантом № 3017(R) Українського науково-технологічного центра.

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у дослідженні таких перетворень сірковмісних ацето- та акрилонітрилів, які ведуть до нових типів функціоналізованих азотистих гетероциклів, котрі перспективні для пошуків біорегуляторів різної дії. Для досягнення цієї мети треба було розв'язати три завдання:

- 1) розробити нові підходи до введення сірковмісних груп в моноядерні азотисті гетероцикли;
- 2) знайти зручні перетворення сірковмісних ацето- та акрилонітрилів у похідні ди-, три- і поліядерних гетероциклічних систем;
- 3) провести порівняння структури синтезованих сполук і відомих біоактивних препаратів, а також отримати експериментальне підтвердження біорегуляторних властивостей нових похідних азотистих гетероциклів.

Об'єкт дослідження — сірковмісні ацето- та акрилонітрили.

Предмет дослідження — нові функціональні похідні азотистих гетероциклів, які одержані на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрилів.

Методи дослідження — хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення молекулярного іону

деяких синтезованих сполук), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення структури деяких синтезованих сполук).

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що сірковмісні ацетонітрили легко приєднують азотистоводневу кислоту і дають заміщені тетразоли, котрі вдалося перетворити у відповідні сірковмісні тетразола[1,5-*a*]хіноліни.

Знайдено, що продукти циклоконденсації ціанотіоацетаміду з амідифенацілюючими реагентами придатні для одержання ряду нових 5-ациламіно-2-гетерил-1,3-тіазолів, серед яких варто відмітити сполуки, котрі містять дві біофорні системи — тіазольну і кумаринову.

Встановлено, що 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрили при послідовній обробці аміаком чи первинними амінами, а потім гетерокумуленами і соляною кислотою дають 5-арилсульфонілзаміщені урацили та їх 2-тіоаналоги.

Показано, що доступні 2-арилсульфоніл-3-гідразиноакрилонітрили циклізуються в м'яких умовах і дають 5-аміно-4-арилсульфонілпіразоли, котрі використані для одержання нових 3-арилсульфонілзаміщених піразоло[1,5-*a*]піримідинів.

Порівняння структур відомих біорегуляторів і різноманітних продуктів циклізацій, отриманих на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрilів, дозволяє прогнозувати їх високу біофорність, яка в деяких випадках підтверджена експериментально. Так, серед заміщених 2-тіоурацилів знайдено ефективний стимулятор проліферації тимоцитів, а деяким сірковмісним похідним тетразола[1,5-*a*]хіноліну притаманна висока судинно-розширююча активність.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових сірковмісних похідних піразолу, тетразолу, піримідину, піразоло[1,5-*a*]піримідину, а також триядерних конденсованих систем, в яких азольне кільце анельоване до хінолінового або хіназолінового фрагмента. Серед цих сполук варто вести пошук імуномодуляторів, вазодилаторів та препаратів іншої біологічної дії.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження двох сполук виконані разом з канд. хім. наук Е. Б. Русановим, а експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей ряду похідних азолів здійснено разом з кандидатами біологічних наук С. Є. Могилевичем, Л. О. Метелицею і Л. Л. Чарочкіною. Вазодилатуюча активність ряду нових гетероциклічних сполук досліджена разом з кандидатом біологічних наук І. Н. Яковенком.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на XX Українській конференції з органічної хімії (Одеса, 2004), III Міжнародній конференції "Хімія та біологічна активність азотовмісних гетероциклів" (Чорноголовка, 2006), V Міжнародній конференції "Хімія азотовмісних гетероциклів" (Харків, 2006) та III Всеукраїнській конференції "Домбровські хімічні читання" (Тернопіль, 2007).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 6 статей в провідних наукових фахових журналах та тези 4-х доповідей.

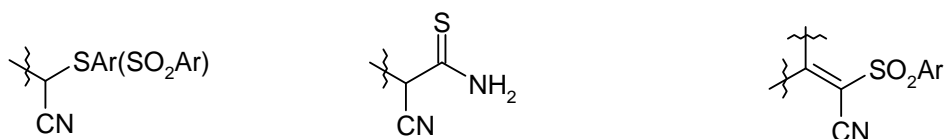
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 233 найменування.

У першому розділі зроблено детальний огляд літератури стосовно гетероциклізацій на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрilів. У наступних двох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження нових напрямків застосування вказаних вище реагентів у синтетичному апараті функціоналізованих гетероциклічних систем. В четвертому розділі дається загальна характеристика потенційних біорегуляторних властивостей синтезованих азолів та азинів, а також проаналізовані експериментальні дані відносно їх імуномодулюючої та вазодилатуючої активності.

Дисертаційна робота викладена на 143 сторінках машинопису і містить 34 таблиці, 29 схем та 8 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

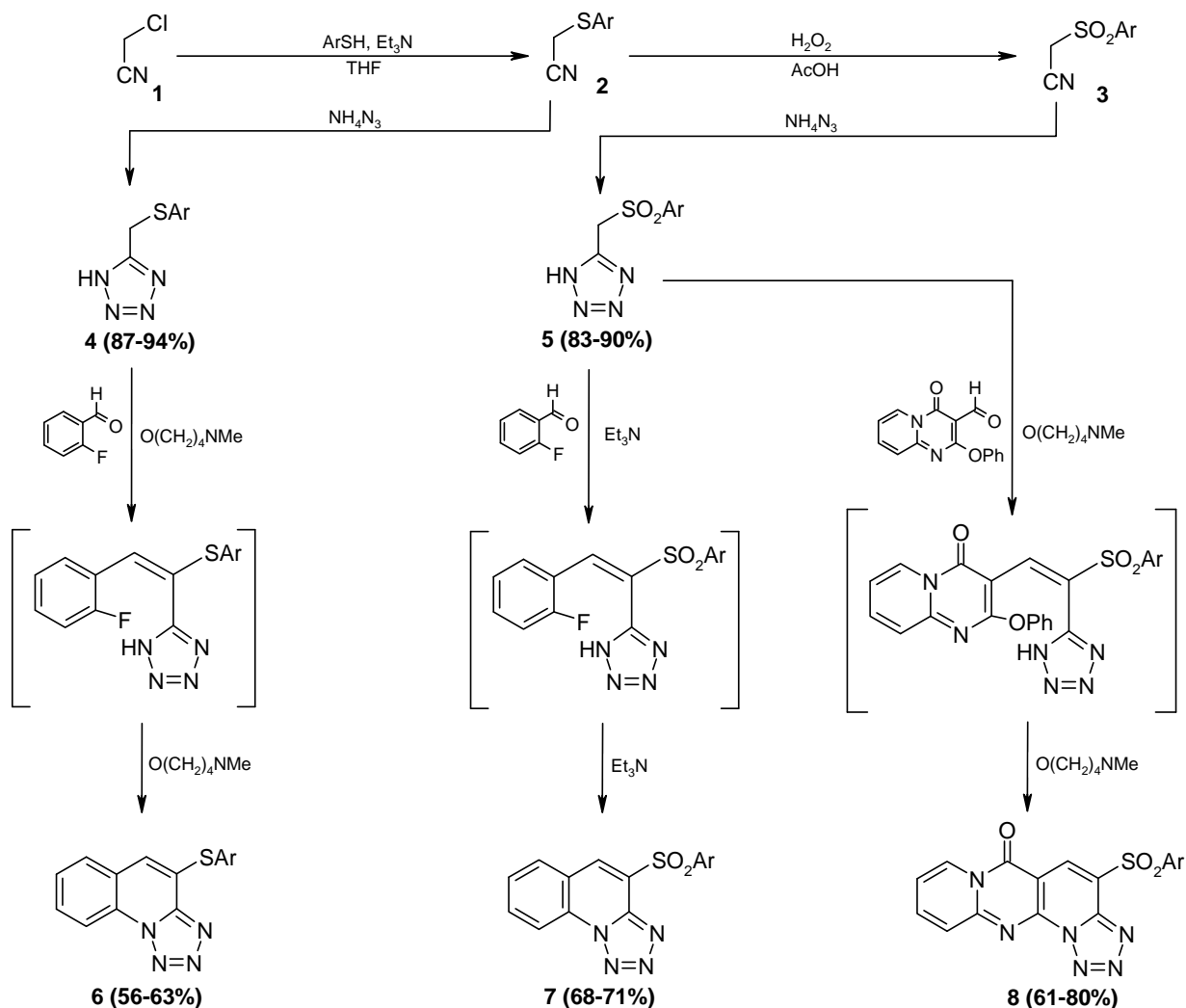
Основними вихідними реагентами були відомі сірковмісні ацето- та акрилонітрили з трьома характерними угрупованнями:



Всього було досліджено 27 реагентів, які мали у своєму складі, крім зв'язку $C\equiv N$, сірковмісні функціональні групи з двовалентним або шестивалентним атомом сірки. Всі вони – безбарвні кристалічні речовини, які довго зберігаються і зручні у використанні їх в тонкому органічному синтезі.

1. Синтези похідних азотистих гетероциклів на основі сірковмісних ацетонітрilів

При дії на сірковмісні ацетонітрили (**2**, **3**) суміші азиду натрію та хлориду амонію відбувається утворення 5-(арилтіометил)тетразолів (**4**) або їх 5-арилсульфонілметильних



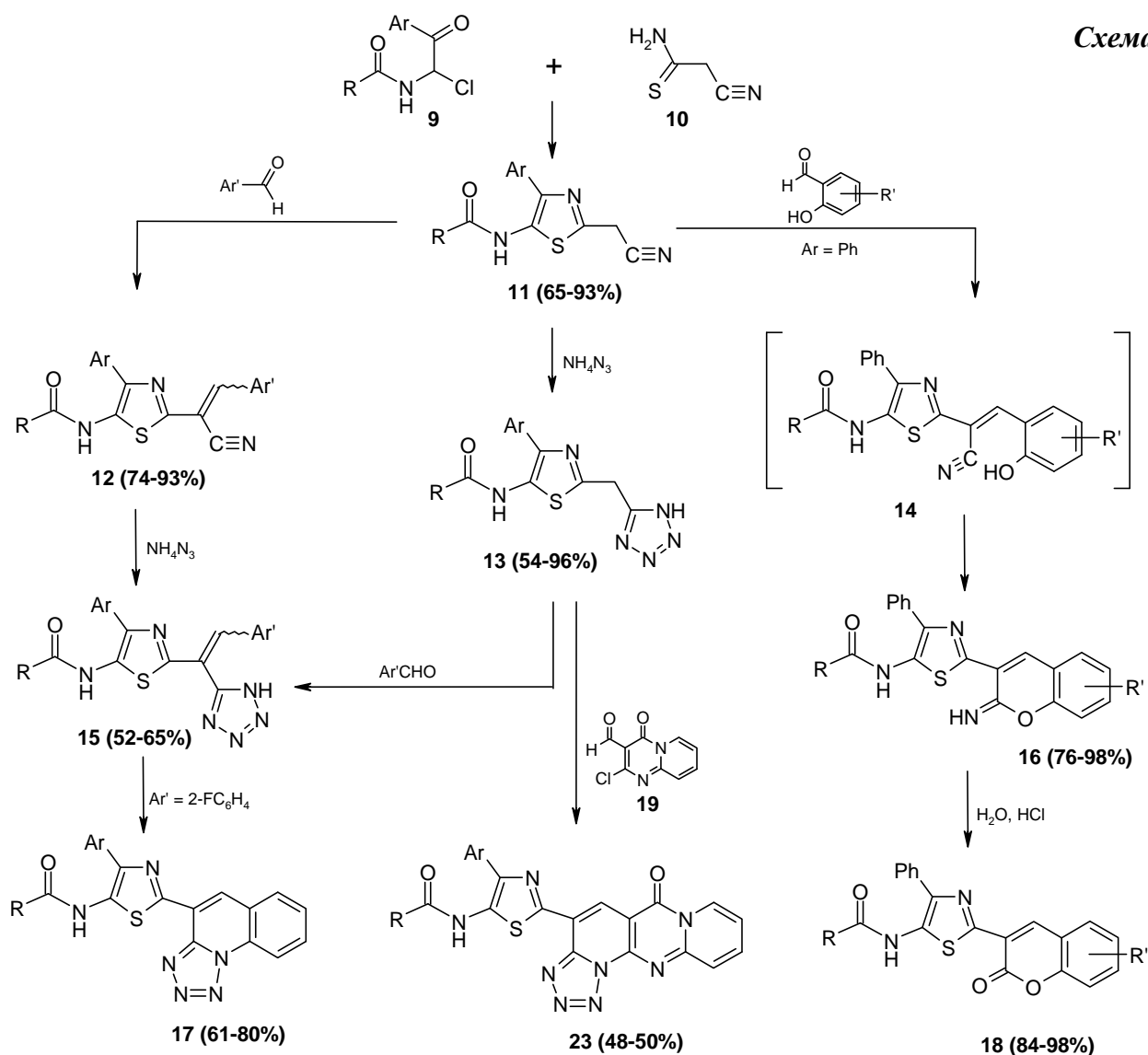
аналогів (**5**), котрі можна розглядати як продукти циклоприєднання азотистоводневої кислоти до нітрильної групи реагентів (**2**, **3**) (схема 1). Хоча таке циклоприєднання до зв'язку $C\equiv N$ давно відоме, нам все ж таки вдалося отримати вперше 5-(арилтіо-метил)тетразоли (**4**) і порівняти їх реакційну здатність з 5-арилсульфонілметильними аналогами (**5**). Зрозуміло, що активність метиленової групи в реагентах (**4**) повинна бути меншою, ніж в аналогах (**5**). Проте спостереження за швидкістю циклоконденсації цих споріднених сполук з *o*-фторобензальдегідом показало, що активність метиленової групи в 5-(арилтіометил)тетразолах не є низькою. Кінцевими продуктами цієї взаємодії є відповідні сірковмісні похідні тетразоло[1,5-*a*]хіноліну (**6**, **7**). Разом з цим вдалося здійснити перетворення (**5**) → (**8**), в якому важливу роль відіграє гетероциклічний аналог саліцилового альдегіду — 2-фенокси-3-форміл-4*H*-піридо[1,2-*a*]піримідин-4-он.

Отже, в каскадних процесах (**2**) → (**4**) → (**6**), (**3**) → (**5**) → (**7**) і (**3**) → (**5**) → (**8**)

спочатку бере участь зв'язок $C\equiv N$ реагентів (**2**, **3**), а потім активна метиленова група сполук (**4**, **5**) з утворенням спочатку тетразольного кільця, до якого анелюється піридино-вмісний фрагмент.

Порівняння ІЧ спектрів сполук (**2**) і (**4**), а також (**3**) і (**5**) показує, що після дії азиду амонію на продукти (**2**) і (**3**) дійсно відбувається зникнення нітрильної групи. Разом з цим дані спектрів ЯМР 1H свідчать про відсутність в кінцевих продуктах циклізації (**6** - **8**) метиленової групи, котра легко ідентифікується в реагентах (**4**, **5**).

Один із своєрідних представників сірковмісних ацетонітрилів — ціанотіоацетамід — ще до наших досліджень був застосований в конденсаціях з деякими α -бромокетонами та N-(α -хлорофенацил)амідами. Нами суттєво розширена сфера застосування цього варіанту циклізації Ганча і синтезовано ряд нових 4-арил-5-ациламіно-1,3-тіазол-2-ілацетонітрилів (**11**), котрі представлені на схемі 2. Ці доступні і зручні в роботі



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; Ar' = 4-MeC₆H₄, 2-FC₆H₄; R = Me, Et, Ph, 4-MeC₆H₄, 2-фурил, 2-тієніл;

R' = H, 6-Br, 7-HO, 8-MeO, 6-O₂N

сполуки – типові представники заміщених ацетонітрилів загальної формули HetCH_2CN . Всі вони містять активну метиленову групу поряд з електронодефіцитним зв'язком $\text{C}\equiv\text{N}$, що дозволяє використати їх для різноманітних синтезів. Введення в такі синтези сполук **(11)**, що містять, крім угруповання CH_2CN , функціоналізований тіазольний фрагмент, представляє інтерес для одержання нових типів гетероциклічних сполук, які є перспективними для пошуку біорегуляторів різної природи.

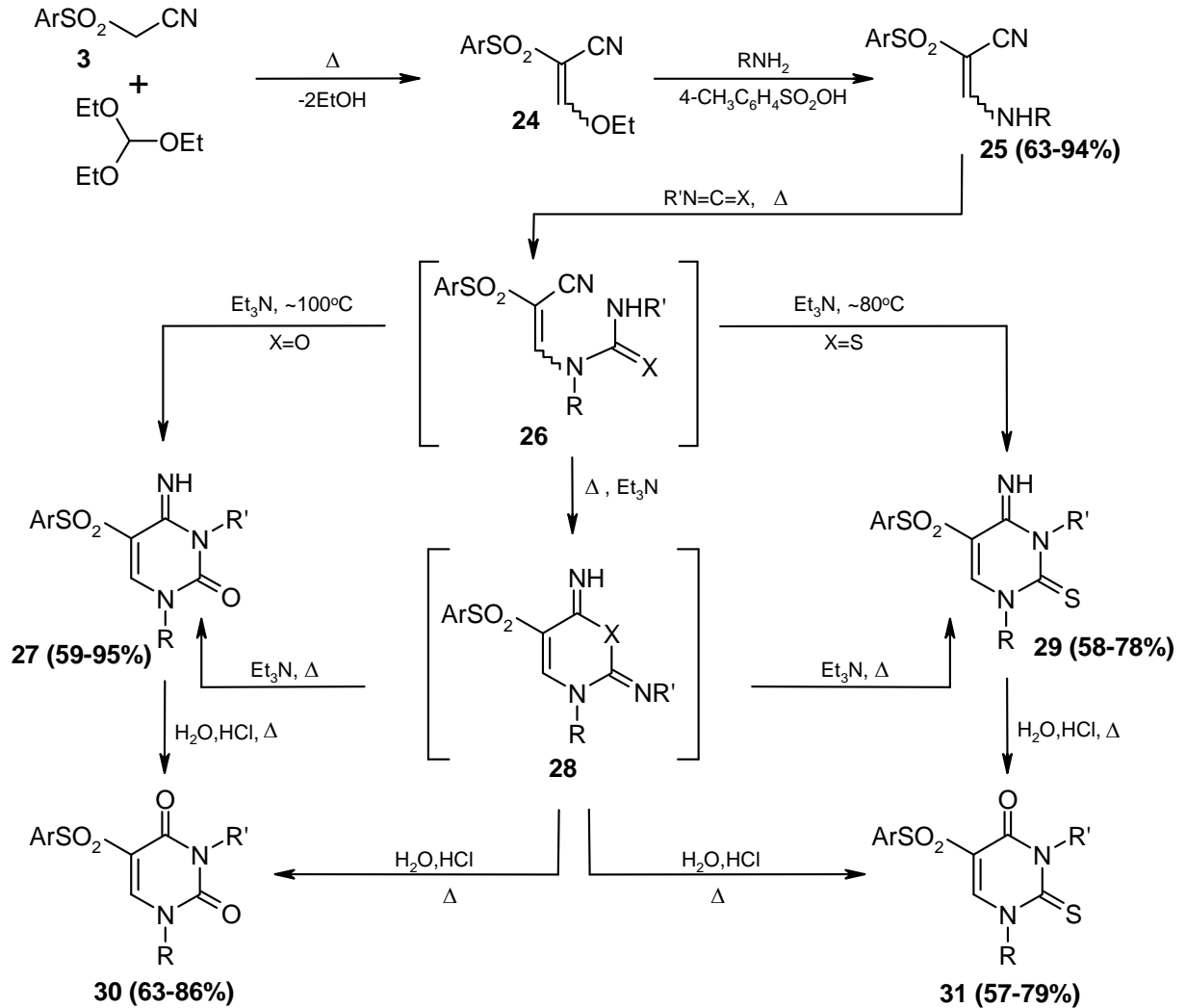
Нами вперше вивчені циклізації сполук **(11)** з саліциловим альдегідом та їх аналогами, котрі приводять безпосередньо або в процесі подальших перетворень до цілого ряду невідомих раніше похідних моноядерних та конденсованих гетероциклів (див. структури **12 – 18, 23** на схемі 2). Всі вони містять ациламінні залишки, що може, з одного боку, збільшувати їх біофорність, а з другого — бути використано для подальшої їх модифікації.

2. 3-Функціональнозаміщені 2-арилсульфонілакрилонітрили в синтезах нових похідних піримідину та азолопіримідинів

Нами вперше показано, що доступні 3-аміно-, 3-алкіламіно- та 3-гідразино-2-арилсульфонілакрилонітрили — цінні реагенти для синтезу ряду невідомих раніше типів сірковмісних похідних піримідинових та азолопіримідинових систем.

Зі схеми 3 видно, що при послідовній обробці арилсульфонілацетонітрилів **(3)** спочатку три(етокси)метаном, а потім аміаком або первинними високоосновними амінами відбуваються відомі конденсації **(3) → (24) → (25)**, сферу застосування яких нам вдалося значно розширити. До того ж нами вперше встановлено, що 2-арилсульфонілазаміщені енамінітрили **(25)** навіть при незначному нагріванні з арилізоціанатами та алкіл- або арилізотіоціанатами дають не відповідні заміщені сечовини або тіосечовини, як це вважалося раніше, а продукти їх подальшої циклізації. Останні за даними ІЧ спектрів вже не містять нітрильної групи, бо вона, очевидно, швидко взаємодіє з N-, O- або S-нуклеофільним центром уреїдного чи тіоуреїдного фрагмента. В результаті можна сподіватись на утворення не тільки відповідних основ піримідинового ряду **(27, 29)**, але й похідних 1,3-оксазину та 1,3-тіазину.

За допомогою комплексного спектрального та хімічного дослідження було надійно встановлено, що в дійсності кінцевими продуктами взаємодії енамінітрилів **(25)** з алкіл- чи арилгетерокумуленами є похідні цитозину **(27)** та 2-тіоцитозину **(29)**, а не ізомерні сполуки **(28)**. Останні, якщо і утворюються, то тільки як інтермедіати. Цей висновок впливає із порівняння ІЧ спектрів продуктів взаємодії енамінітрилів **(25)** з арилізоціанатами та їх тіоаналогами, що показує наявність в них смуги валентних коливань

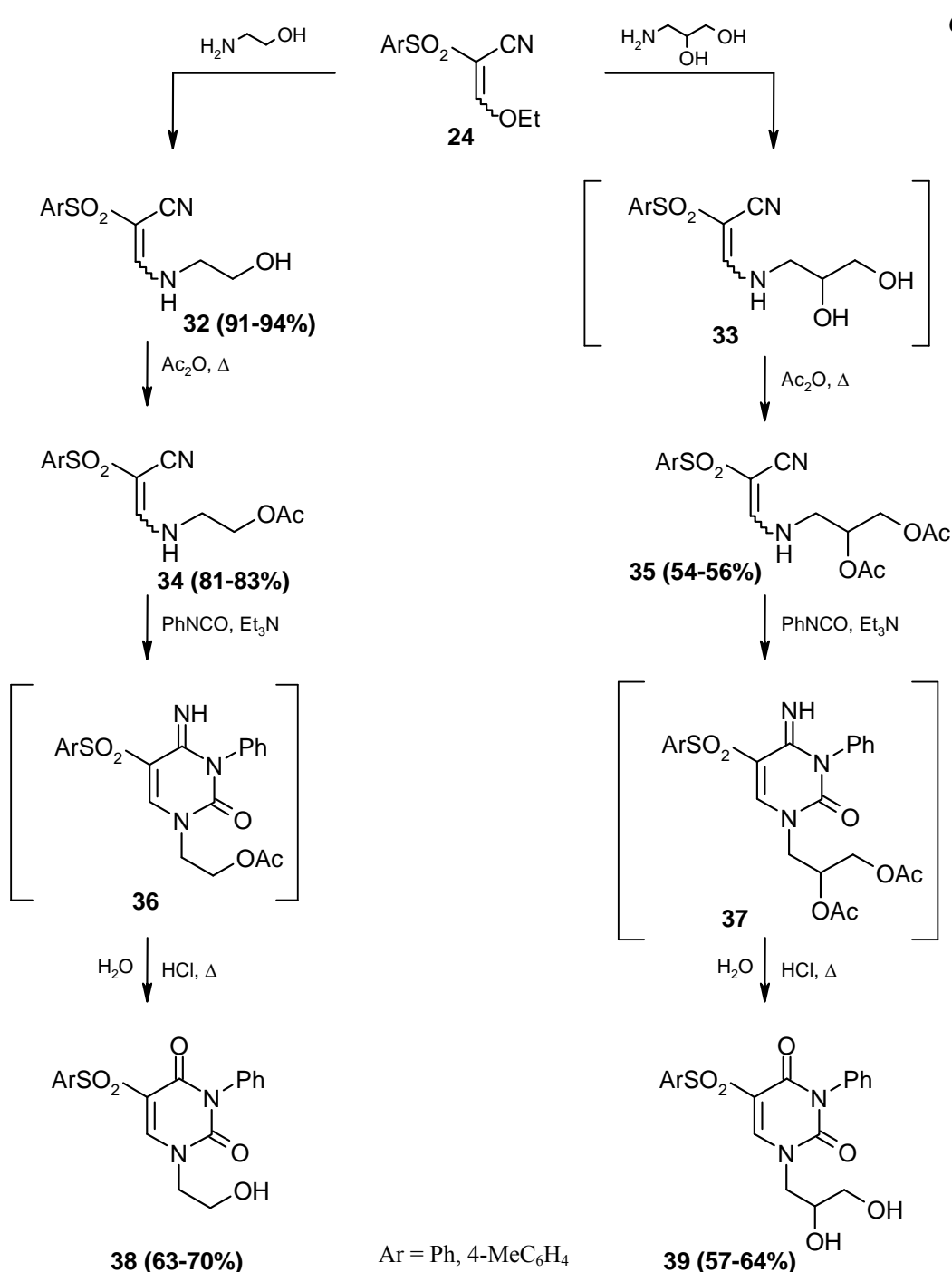


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; R = H, *n*-Pr, *n*-Bu, PhCH₂, 2-фурил; R' = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Et, CH₂=CHCH₂; X = O, S

екзоциклічного зв'язку C=N в діапазоні 1650-1670 см⁻¹, яка після кислотного гідролізу зникає, а з'являється інтенсивна смуга в інтервалі 1710-1740 см⁻¹, що віднесена до валентних коливань карбонільної групи біля центра C⁴ сполук (30) й (31). Для карбонільної групи уреїдного фрагмента споріднених сполук (27) і (30) характерна інтенсивна смуга в діапазоні 1680-1715 см⁻¹, а зв'язку C=S тіоуреїдного фрагмента аналогічних сполук (29) і (31) відповідає вузька смуга середньої інтенсивності в інтервалі 1195-1220 см⁻¹, яка відсутня в ІЧ спектрах аналогів (27) і (30). Важливі дані були отримані також за допомогою спектрів ЯМР¹H, які дозволили ідентифікувати сигнал протона імінної групи в сполуках (27, 29), що проявляється у вигляді широкого синглету при ~ 6.3 м.ч. Разом з цим споріднений характер похідних цитозину (27, 29) та урацилу (30, 31) узгоджується з наявністю вузького синглетного сигналу протона біля центра C⁶ в діапазоні 8.4-8.9 м.ч.

Загальний підхід, представлений на схемі 3, виявився придатним не тільки для

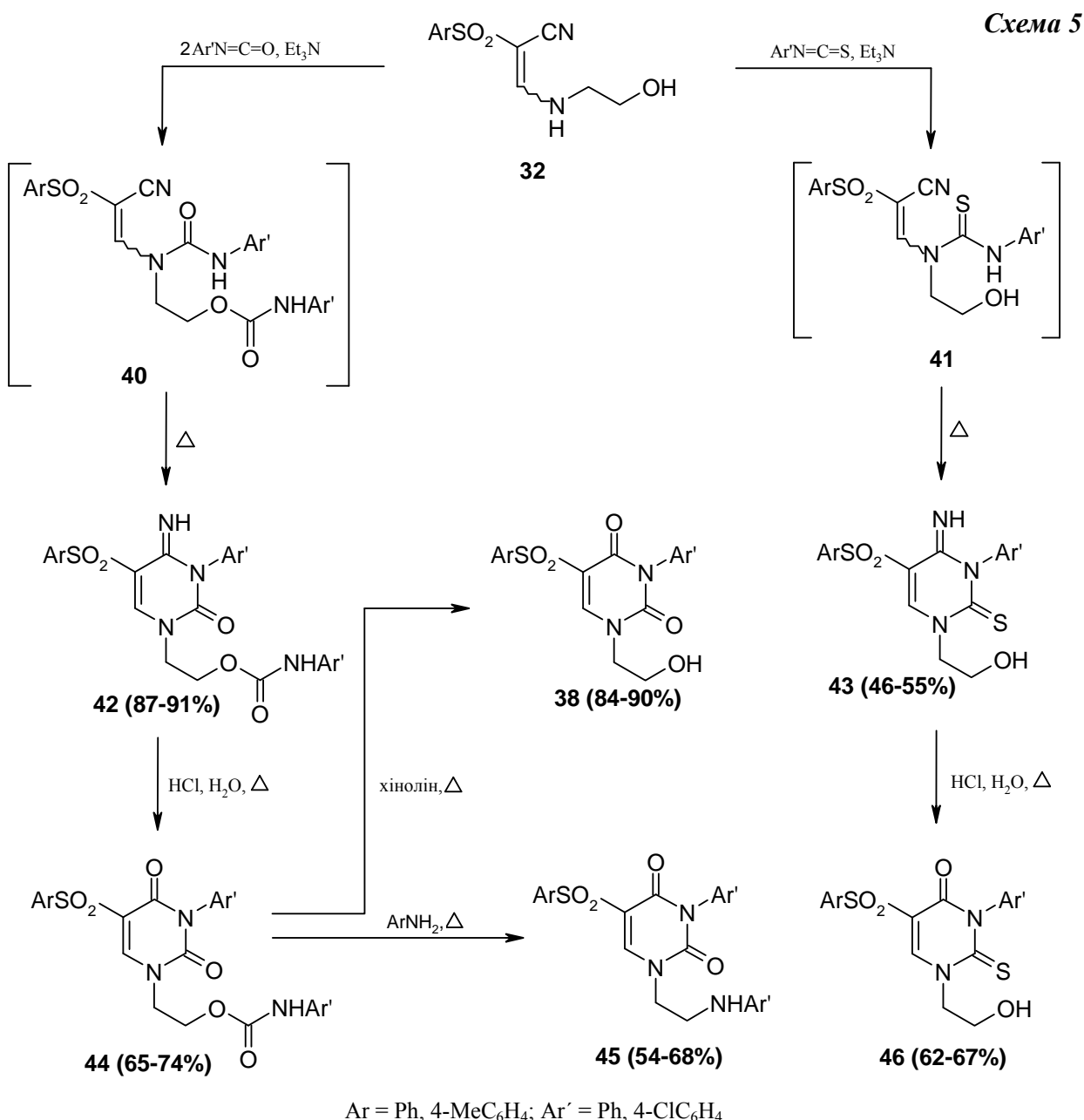
одержання звичайних похідних урацилу та тіоурацилу, які містять біля центра N¹ атом водню або алкільні залишки, але й був застосований у синтезі нових типів сірковмісних ациклонуклеозидів, що містять в положенні 5 урацильного кільця арилсульфонільну групу, а біля центра N¹ 2-гідроксиетильний або 2,3-дигідроксипропільний фрагмент. Як видно зі схеми 4, доступні 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрили (**24**) обробляли



спочатку відповідними аміноспиртами, а потім оцтовим ангідридом, що приводило до сполук (**34**) і (**35**). При дії на них фенілізоціанату утворюються, очевидно, проміжні продукти циклізації (**36**) і (**37**), котрі в результаті кислотного гідролізу дають ациклонуклеозиди (**38**, **39**).

Зауважимо, що на схемі 4 представлено синтез лише двох родоначальних ациклонуклеозидів, але немає сумніву відносно загального характеру цього підходу, бо відомий ряд заміщених акрилонітрилів загальної формули $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{SO}_2\text{Ar})\text{CN}$, з якими направлено взаємодіють не тільки 2-аміноетанол чи 3-аміно-1,2-пропандіол, а й інші споріднені аміноспирти.

Слід звернути увагу на цікаву модифікацію доступних реагентів (**32**), одержаних при взаємодії 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрилів з 2-аміноетанолом (схема 5).

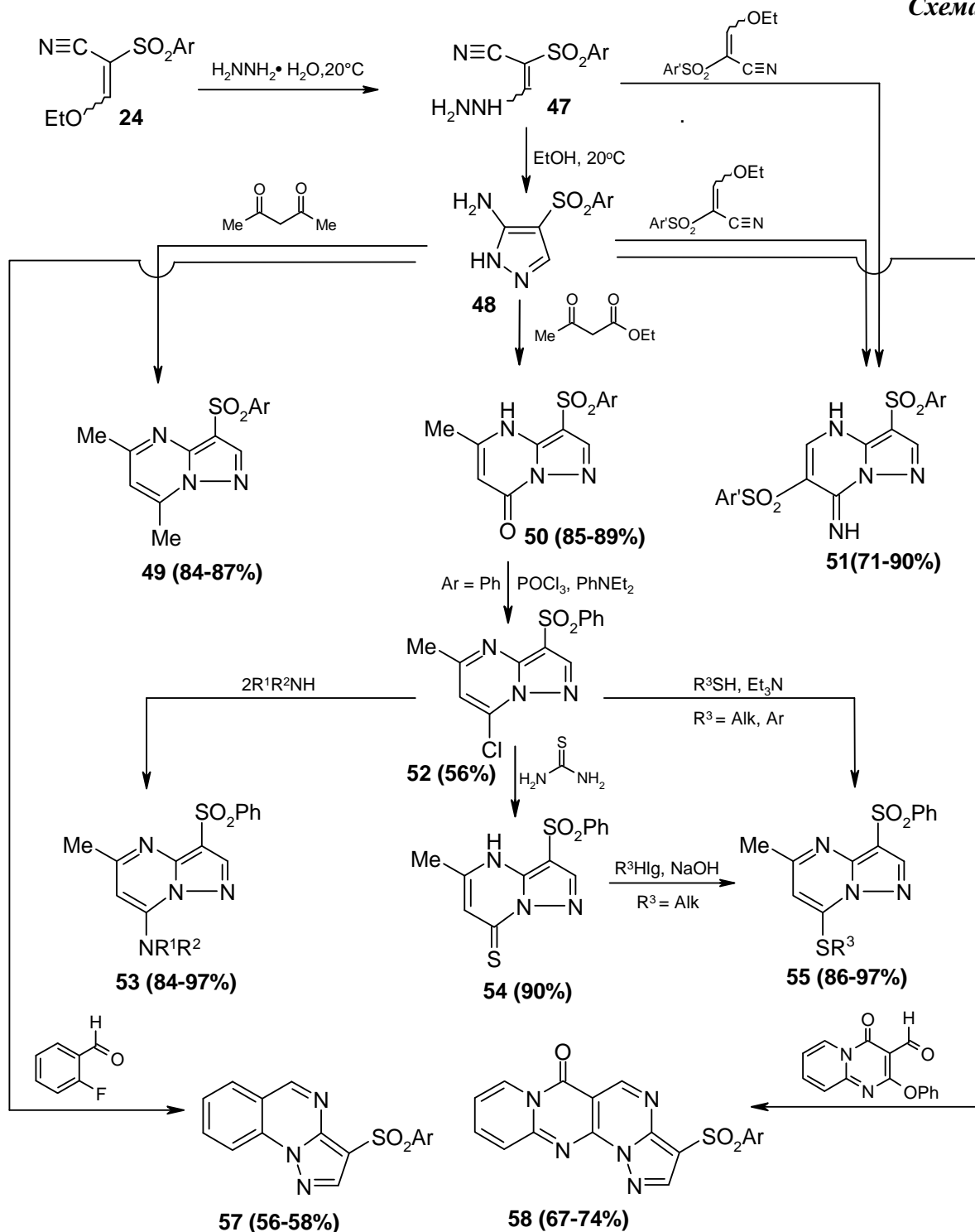



При обробці сполук (**32**) арилізоціанатами у мольному співвідношенні 1:2 одержуються продукти циклізації (**42**) з високими виходами, які при кислотному гідролізі дають сполуки (**44**), а не ациклонуклеозиди (**38**). Останні вдалося отримати при нагріванні сполук (**44**) в хіноліні при 100-120°C. Разом з цим при нагріванні сполук (**44**) в аніліні при 100-120°C проходить декарбоксілювання з утворенням нових ациклонуклеозидів

(45). Зауважимо також, що при взаємодії реагентів (32) з арилізотіоціанатами були синтезовані сполуки (43), котрі вдалося використати для одержання нових C⁵-арилсульфонілзаміщених ациклонуклеозидів — похідних 2-тіоурацилу (46).

На основі доступних 2-арилсульфоніл-3-гідразіноакрилонітрилів (47), які представлені на схемі б, нам вдалося розробити зручний підхід до синтезу невідомих раніше

Схема 6



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; Ar' = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; R¹R²N = PhCH₂NH, ;
R³ = Me, PhCH₂, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄

3-арилсульфонілпіразоло[1,5-*a*]піримідинів. Спочатку сполуки (**47**) перетворювали в м'яких умовах у 5(3)-аміно-4-арилсульфонілпіразоли (**48**), а потім їх конденсували з ацетилацетоном, ацетооцтовим естером та 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрилами. У першому випадку будова продуктів циклізації (**49**) не викликає жодних сумнівів, оскільки використовується β -дикарбонільний реагент симетричної будови, а участь в реакції обох карбонільних груп узгоджується з даними ІЧ спектрів. Разом з цим циклоконденсація сполук (**48**) з ацетооцтовим естером хоча і може приводити до двох регіоізомерів, але утворення при цьому переважно 3-арилсульфоніл-5-метилпіразоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-онів (**50**) більш імовірно, що впливає з розгляду значної кількості подібних циклізацій, досліджених раніше.

На відміну від циклоконденсацій (**48**) \rightarrow (**49**) і (**48**) \rightarrow (**50**), які можна було прогнозувати заздалегідь, напрямок взаємодії сполук (**48**) з 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрилами прийшлося надійно встановлювати не тільки за допомогою спектральних методів, але й рентгеноструктурних досліджень, котрі однозначно дозволили встановити напрямок конденсації в процесі утворення сполуки (**516**, Ar = Ar' = 4-MeC₆H₄), яка кристалізується в центросиметричній просторовій групі і містить в кристалічній ґратці дві незалежні молекули (**516-A**) і (**516-B**). Загальний вигляд цих молекул показаний на рис. 1.

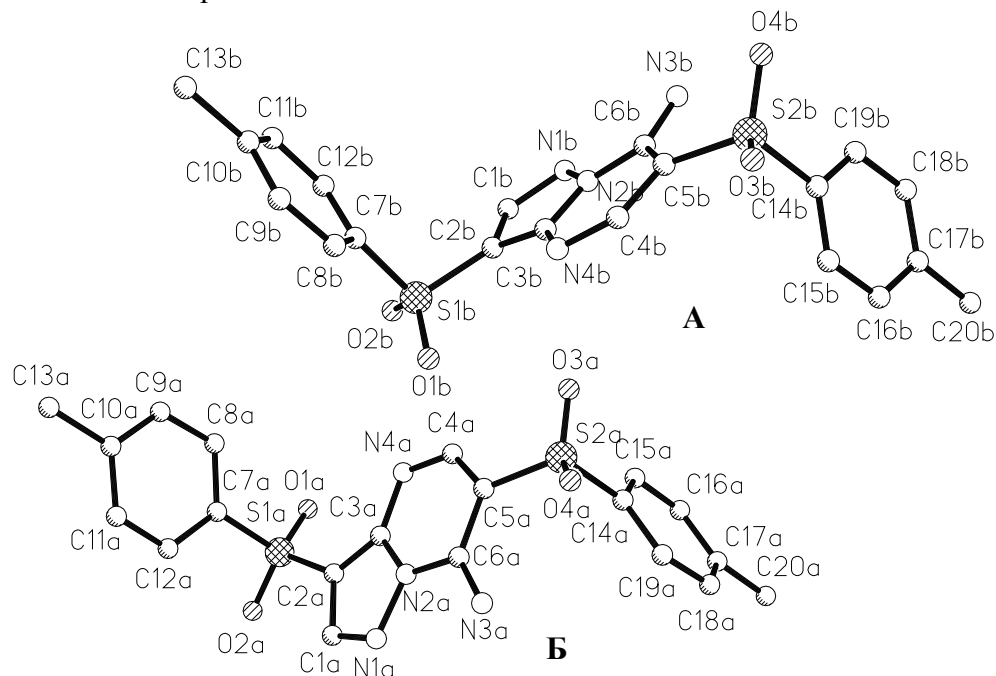
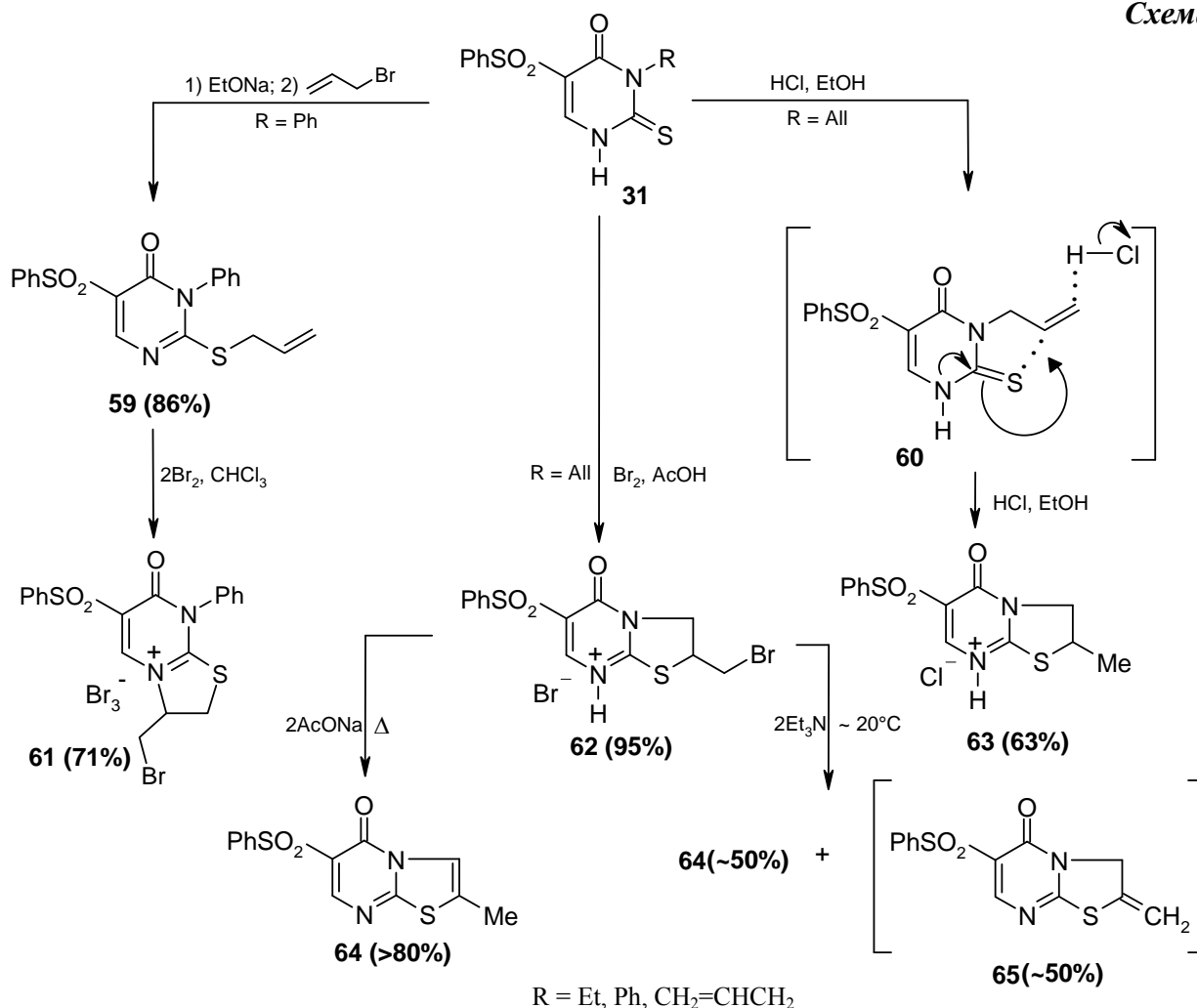


Рис. 1. Загальний вигляд молекули 3,6-ди(4-толїлсульфонїл)піразоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-іміну (**516**) за даними РСД

Таким чином, розглянутий вище зручний підхід для введення арилсульфонільних груп в піразоло[1,5-*a*]піримідинову систему, котра має виражені біофорні властивості,

відкриває нові можливості для пошуку нових біоактивних препаратів. Це стосується також ряду похідних інших конденсованих гетероциклів, в яких до 4-піримідинової системи анельовані заміщені тiazольні, тiazолінові та тiazолідинові фрагменти. Як видно зі схеми 7, доступними вихідними сполуками для одержання вищезгаданих похідних конденсованих гетероциклів виявились похідні 5-фенілсульфоніл-2-тіоурацилу (**31**), котрі вдалося легко перетворити в конденсовані продукти (**61-65**). Регіоселективність подібних

Схема 7



електрофільних циклізацій неодноразово обговорювалась раніше, і тому при розгляді будови сполук (**61-65**) брали до уваги відповідні статті, присвячені циклізаціям S-алільних та N-алільних похідних піримідинових основ.

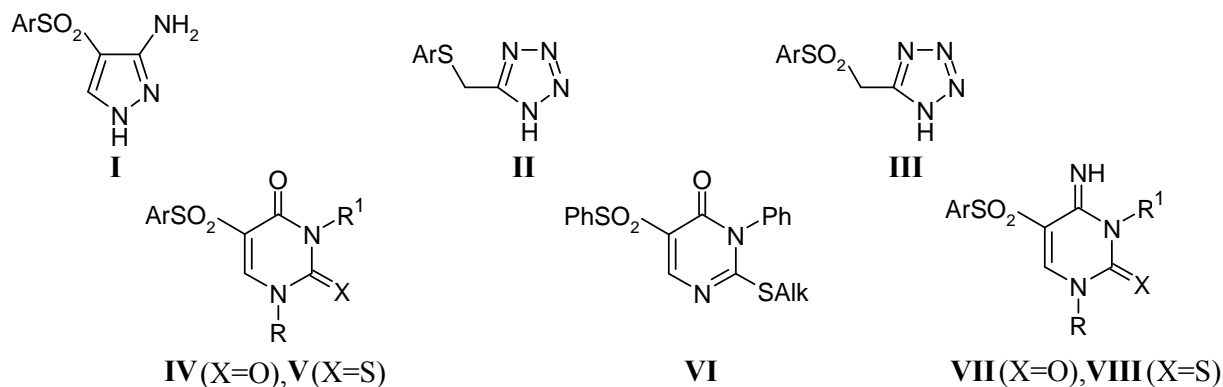
3. Загальна характеристика потенційних біорегуляторних властивостей синтезованих похідних азотистих гетероциклів та експериментальне дослідження їх імуномодулюючої і вазодилатуючої активності

Підсумовуючи результати розширення сфери застосування сірковмісних похідних ацето- та акрилонітрилів у синтезах функціоналізованих азотистих гетероциклів, які

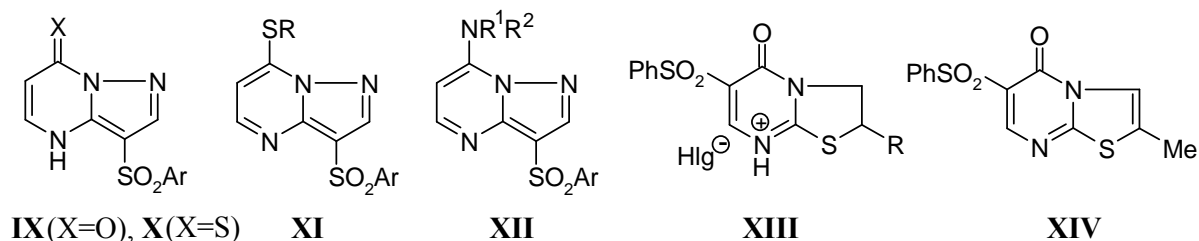
розглянуті у попередніх двох розділах, слід зазначити, що на основі вказаних реагентів вдалося синтезувати численні представники 19-ти типів гетероциклічних сполук, які можна розділити на три групи (схема 8).

Схема 8

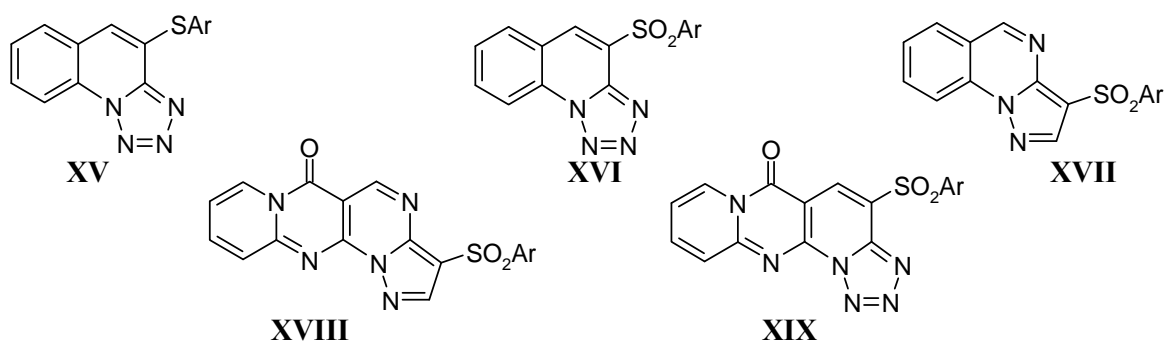
Перша група



Друга група



Третя група



Перша група цих сполук (**I-VIII**) включає функціоналізовані моноядерні азотисті гетероцикли — сірковмісні похідні піразолу, тетразолу і піримідину. До другої групи відносяться похідні двоядерних гетероциклічних систем — піразоло[1,5-*a*]піримідину (**IX-XII**) та тіазоло[3,2-*a*]піримідину (**XIII, XIV**). Третю групу складають три- та тетраядерні конденсовані гетероциклічні сполуки, в яких піразольне або тетразолільне кільце анельоване до хінолінового чи хіназолінового фрагмента (**XV-XVII**), а також до більш складних триядерних азинових систем (**XVIII, XIX**).

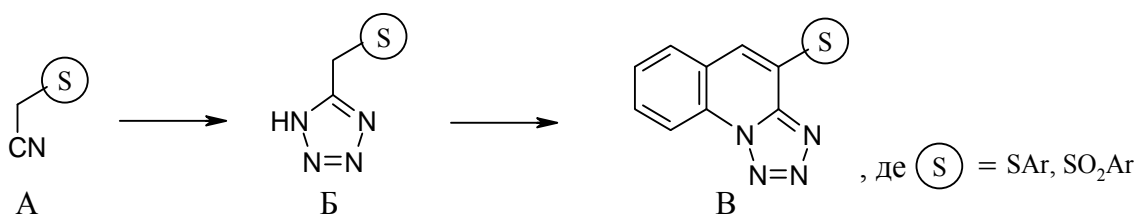
Всі ці три групи похідних азотистих гетероциклів мають у своєму складі один або два біофорних сірковмісних залишки: SAlk, SAr, SO₂Ar, C=S та ін.

Розгляд біофорних компонентів сполук (**I-XIX**) та порівняння їх з аналогічними біоактивними препаратами гетероциклічної природи вказує на явну перспективність пошуку серед заміщених піразолів (**I**) протизапальних і анальгетичних препаратів, а для сірковмісних похідних тетразолу (**II**) можна прогнозувати антигіперліпідемічні властивості. Разом з цим серед похідних урацилу, 2-тіоурацилу та цитозину (**IV-VIII**) варто вести пошук рiстрегуляторiв рослин, антивірусних та антибластичних препаратів. До того ж для похідних піразоло[1,5-*a*]піримідину (**IX-XII**) можна прогнозувати фунгіцидну, гербіцидну та кардіотонічну дію. Крім цього сполуки (**XV, XVI, XIX**) близькі за своєю будовою до ефективних антиалергійних та антиастматичних препаратів. На жаль, здійснити широкопланові дослідження біологічних властивостей значної кількості нових сірковмісних азотистих гетероциклів в рамках цієї роботи було неможливо. Тому основну увагу прийшлося зосередити на вивченні тільки імуномодуючих та вазодилатуючих властивостей деяких із цих сполук. Встановлено, що 3-феніл-5-фенілсульфоніл-2-тіоурацил (**IV**, R = H, X = S, R' = Ar = Ph) проявляє значну стимулюючу мітогенну дію, оскільки збільшує проліферацію тимоцитів на 77% порівняно з відповідним похідним урацилу. Разом з цим 4-(*n*-толiл)тіотетразоло[1,5-*a*]хіноліну (**XV**, Ar = 4-MeC₆H₄) притаманна висока судинно-розширююча активність. Цікаво, що заміна арилтіогрупи на арилсульфонільну помітно зменшує вазодилатуючу дію. Проте детальне дослідження закономірностей „структура-активність” для сполук (**XV**) та їх аналогів ще попереду.

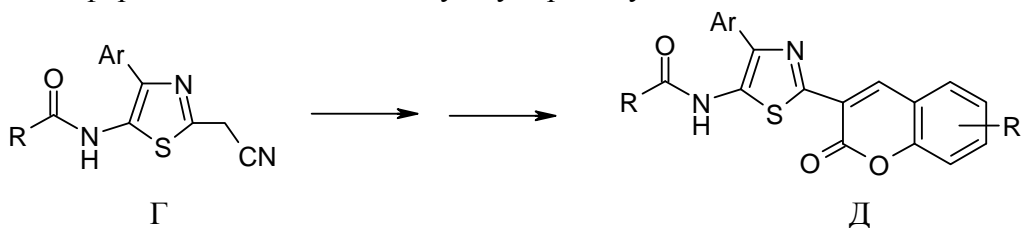
ВИСНОВКИ

1. Узагальнення результатів дисертаційної роботи дозволяє стверджувати, що сфера застосування сірковмісних ацето- та акрилонітрилів в синтезах похідних моно-, ди- і полімерних гетероциклічних систем дуже широка. Нові продукти гетероциклізацій із біофорними S-замісниками схожі за своєю будовою з відомими медпрепаратами і пестицидами і тому їх можна вважати потенційними біорегуляторами різної дії.

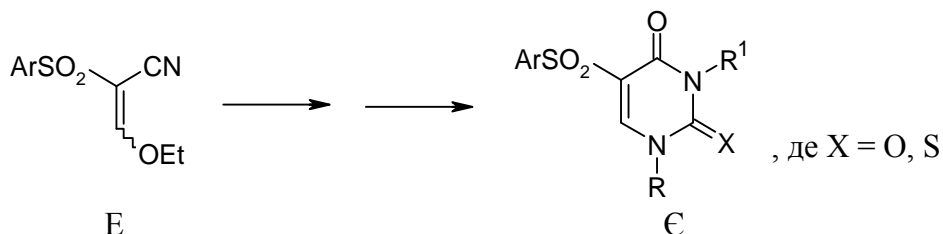
2. Показано, що сірковмісні ацетонітрили типу (А) легко приєднують азотистоводневу кислоту і дають заміщені тетразоли (Б), котрі вдалося перетворити у відповідні сірковмісні тетразолохіноліни (В):



3. Знайдено, що продукти циклоконденсації ціанотіоацетаміду з амідофенаціюючими реагентами — функціоналізовані тіазоли (Г) — придатні для одержання ряду нових 5-ациламіно-2-гетерил-1,3-тіазолів, серед яких найважливіші сполуки (Д), котрі містять дві біофорні системи — тіазольну і кумаринову.



4. Встановлено, що 2-арилсульфоніл-3-етоксіякрилонітрили (Е) при послідовній обробці аміаком чи первинними амінами, а потім гетерокумуленами типу R¹N=C=O(S) і соляною кислотою дають 5-арилсульфонілзаміщені урацили та їх 2-тіоаналоги загальної формули (Є):



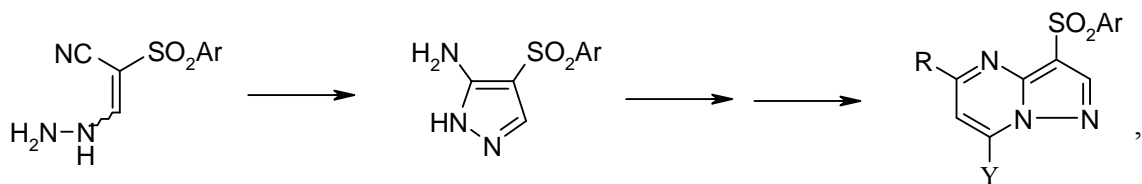
Цей підхід вдалося використати і для спрямованого синтезу сірковмісних ациклонуклеозидів, які характеризуються наявністю біля центра N¹ структури (Є) 2-гідроксиетильного або 2,3-дигідроксипропільного фрагмента.

5. Показано, що доступний 3-аліл-5-фенілсульфоніл-2-тіоурацил при послідовній

обробці бромом і ацетатом натрію або соляною кислотою в етанолі дає різні похідні тiazоло[3,2-*a*]піримідину, які представлені нижче:



6. Вияснено, що 2-арилсульфоніл-3-гідразиноакрилонітрили циклізуються в м'яких умовах і дають 5-аміно-4-арилсульфонілпіразоли, котрі використані для одержання нових 3-арилсульфонілзаміщених піразоло[1,5-*a*]піримідинів за схемою:



де Y = азото- та сірковмісні групи.

Будову одного з кінцевих продуктів такого ланцюга перетворень однозначно встановлено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

7. Порівняння структур відомих біорегуляторів і різноманітних продуктів циклізацій, отриманих на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрилів, дозволяє прогнозувати високу біофорність нових функціональних похідних піразолу, тетразолу, піримідину, піразоло[1,5-*a*]піримідину, тiazоло[3,2-*a*]піримідину, а також похідних триядерних конденсованих систем, в яких азольне кільце анельоване до хінолінового або хіназолінового фрагмента. Цей прогноз принаймні частково підтверджено експериментально. Серед заміщених 2-тіоурацилів знайдено ефективний стимулятор проліферації тимоцитів, а деяким сірковмісним похідним тетразоло[1,5-*a*]хіноліну притаманна висока судинно-розширююча активність.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С. Циклизиции продуктов конденсации 4-арил-5-ацетиламинотиазол-2-илацетонитрилов с ароматическими альдегидами // ЖОргФармХім. – 2005. – **3**, № 1. – С. 25-32.
2. Сливчук С. Р., Русанов Э. Б., Броварець В. С. Удобный подход к синтезу 3-арилсульфонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и их конденсированных аналогов // ЖОргФармХім. – 2006. – **4**, № 3. – С. 62-68.
3. Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С. Зручний синтез похідних урацилу та цитозину з арилсульфонільними залишками біля центру C⁵ // Доповіді НАН України. – 2006. – № 3. – С. 146-152.

4. Яковенко І. Н., Сливчук С. Р., Броварець В. С. Дослідження вазоактивних властивостей нових піридинових та піримідинових основ та їхніх конденсованих аналогів // ЖОргФармХім. – 2007. – 5, № 3. – С. 74-77.
5. Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С. Оригінальний підхід до синтезу арилсульфонілзаміщених аналогів ациклонуклеозидів // Доповіді НАН України. – 2007. – № 10. – С. 164-167.
6. Метелиця Л. О., Чарочкіна Л. Л., Могилевич С. Є., Сливчук С. Р., Броварець В. С., Драч Б. С. Імуномодулюючі властивості нових фенілсульфонільних похідних піримідинових та піразоло[1,5-*a*]піримідинових основ // ЖОргФармХім. – 2008. – 6, № 1. – С. 47-50.
7. Сливчук С. Р., Броварець В. С. Хлоровмісні альдегіди гетероциклічного ряду в синтезах конденсованих систем з піридиновим фрагментом // Тези доповідей на XX Українській конференції з органічної хімії. – Одеса. – 2004. – С. 572.
8. Сливчук С. Р., Русанов Э. Б., Броварець В. С. Удобный подход к синтезу 7-функциональнозамещённых 3-арилсульфонилпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов // Тезисы докладов на III Международной конференции „Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов”. – Черногловка. – 2006. – 2. – С. 252.
9. Slyvchuk S. R., Golovchenko A. V., Brovarets V. S. A useful approach to the synthesis of new uracile and cytozine derivatives with 5-arylsulphonyl groups // International Conference Chemistry of nitrogen containing heterocycles. – Kharkiv. – 2006. – P. 126.
10. Сливчук С. Р., Головченко О. В., Броварець В. С. Синтези ациклічних аналогів нуклеозидів на основі 2-арилсульфоніл-3-етоксиакрилонітрилів // Тези доповідей на III Всеукраїнській конференції „Домбровські хімічні читання 2007”. – Тернопіль. – 2007. – С. 122.

АНОТАЦІЯ

Сливчук С. Р. *Сірковмісні похідні ацето- та акрилонітрилів в синтезах біорегуляторів гетероциклічної природи.* – 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, 2008.

Дисертація присвячена дослідженню гетероциклізацій на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрилів і розробці препаративних синтезів нових похідних піразолу, тетразолу, піримідину, піразоло[1,5-*a*]піримідину, тіазоло[3,2-*a*]- піримідину та ряду поліядерних гетероциклічних систем. Встановлено, що арилтіоацетонітрили легко приєднують азотистоводневу кислоту і дають відповідні заміщені тетразоли, які вдалося перетворити в споріднені сірковмісні тетразола[1,5-*a*]- хіноліни. До того ж показано, що продукти циклоконденсації ціанотіоацетаміду з амідифенаціючими реагентами придатні для одержання ряду нових 5-ациламіно-2-гетерил-1,3- тіазолів. Вияснено також, що 3-аміно-2-арилсульфонілакрилонітрили — цінні реагенти для одержання 5-арилсульфонілзаміщених урацилів, 2-тіоурацилів та цитозинів. Серед них особливо важливі сірковмісні ациклонуклеозиди, котрі характеризуються наявністю біля центра N¹ урацилу 2-гідроксиетильного або 2,3-дигідроксипропільного фрагмента. Крім цього на основі доступних 2-арилсульфоніл-3- гідразіноакрилонітрилів розроблено зручний підхід до синтезу сірковмісних піразоло[1,5-*a*]піримідинів.

Порівняння відомих біорегуляторів та різноманітних продуктів циклізацій на основі сірковмісних ацето- та акрилонітрилів дозволило прогнозувати їх високу біофорність, яка в деяких випадках була підтверджена експериментально.

Ключові слова: сірковмісні ацето- та акрилонітрили, похідні піразолу, тетразолу, піримідину, піразоло[1,5-*a*]піримідину, тіазоло[3,2-*a*]піримідину та поліядерних гетероциклічних систем, імуномодуюча і вазодилатуюча активність.

АННОТАЦИЯ

Сливчук С. Р. *Серосодержащие производные ацето- и акрилонитрилов в синтезах биорегуляторов гетероциклической природы.* – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии Национальной Академии Наук Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена исследованию гетероциклизаций на основе серосодержащих ацето- и акрилонитрилов, что привело к разработке препаративных синтезов новых производных пиразола, тетразола, пиримидина, пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и ряда полиядерных гетероциклических систем. В процессе этих исследований удалось решить три задачи:

- 1) разработаны новые подходы для введения серосодержащих групп в моноядерные азотистые гетероциклы;
- 2) найдены удобные превращения серосодержащих ацето- и акрилонитрилов в производные ди-, три- и полиядерных гетероциклических систем;
- 3) проведено сравнение структуры синтезированных соединений и ряда известных биоактивных препаратов, а также получено экспериментальное подтверждение биоактивности некоторых новых серосодержащих производных азотистых гетероциклов.

Так, впервые найдено, что арилтиоацетонитрилы легко присоединяют азотистоводородную кислоту и дают соответствующие замещённые тетразолы, которые удалось превратить в родственные серосодержащие тетразоло[1,5-*a*]хинолины. Также показано, что продукты циклоконденсации цианотиоацетамида с амидофенацилирующими реагентами пригодны для получения ряда новых 5-ациламино-2-гетерил-1,3-тиазолов. Выяснено, что 3-амино-2-арилсульфонилакрилонитрилы — ценные реагенты для получения 5-арилсульфонилзамещённых урацилов, 2-тиоурацилов и цитозинов. Среди них особенно важны серосодержащие ациклонуклеозиды, которые характеризуются наличием около центра N¹ урацила 2-гидроксиэтильного или 2,3-дигидроксипропильного фрагмента. Кроме этого на основе доступных 2-арилсульфонил-3-гидразиоакрилонитрилов разработан удобный подход к синтезу серосодержащих пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

Сравнение структур известных биорегуляторов и разнообразных продуктов циклизаций на основе серосодержащих ацето- и акрилонитрилов позволило прогнозировать их высокую биофортность, которая в некоторых случаях была подтверждена экспериментально.

Так, найдено, что 3-фенил-5-фенилсульфонил-2-тиоурацил проявляет значительное стимулирующее митогенное действие, поскольку увеличивает пролиферацию тимоцитов на 77% по сравнению с соответствующим производным урацила. Вместе с тем обнаружено, что 4-(4-толил)тиотетразоло[1,5-*a*]хинолин проявляет высокую сосудорасширяющую активность. При замене арилтиогруппы на арилсульфонильный остаток вазодилатирующее действие заметно уменьшается. Однако детальное исследование закономерностей „структура-активность” для этих соединений может быть выполнено только в специальной работе.

Ключевые слова: серосодержащие ацето- и акрилонитрилы, производные пиразола, тетразола, пиримидина, пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, тиазоло[3,2-*a*]пиримидина и полиядерных гетероциклических систем, иммуномодулирующее и вазодилатирующее действие.

ANNOTATION

Slyvchuk S. R. *Sulfur-containing derivatives of aceto- and acrylonitriles in syntheses of heterocyclic character bioregulators.* – 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, Kyiv, 2008.

The dissertation is dedicated to the investigation of heterocyclizations on the basis of sulfur-containing aceto- and acrylonitriles that have been led to the elaboration of preparative syntheses of novel pyrazole, tetrazole, pyrimidine, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and polynuclear heterocyclic systems series derivatives. Has been determined that arylthioacetoneitriles easily add azidic acid and give correspond substituted tetrazoles, which have transformed to related sulfur-containing tetrazolo[1,5-*a*]quinolines. It was shown that cyclocondensation products of cyanothioacetamide and amidophenacylating reagents are able to preparation of new 5-acylamino-2-heteryl-1,3-thiazoles series. It was detected that 3-amino-2-arylsulphonylacrylonitriles are very important reagents for preparation of 5-arylsulphonyl-substituted uracyles, 2-thiouracyles and cytozines. Among of its are especially significant sulfur-containing acyclonucleozides characterizing by presence of 2-hydroxyethylic or 2,3-dihydroxypropylic fragment near uracyle N¹-center. Besides that on the basis of available 2-arylsulphonyl-3-hydrazinoacrylonitriles it had elaborated convenient approach for synthesis of sulfur-containing pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

Comparison of well-known bioregulators with various products of cyclizations based on sulfur-containing aceto- and acrylonitriles has given a possibility to foresee its high bioforrence in some cases confirmed experimentally.

Keywords: sulfur-containing aceto- and acrylonitriles, pyrazole, tetrazole, pyrimidine, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and polynuclear heterocyclic systems derivatives, immunomodulating and vasodilatating activity.